

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Панов Вадим Миколайович

УДК: 616.137 – 005.4 – 004.6 – 007.271 – 089.163 – 085 – 211

**ПЕРІОПЕРАЦІЙНЕ ЗНЕБОЛЮВАННЯ У ХВОРИХ З КРИТИЧНОЮ  
ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

**(клініко-експериментальне дослідження)**

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Фесенко Улболган Абдулхамітівна,  
доктор медичних наук, професор

Харків 2015

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	5
ВСТУП .....	6
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ЗНЕБОЛЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	15
1.1. Епідеміологія та прогноз критичної ішемії нижніх кінцівок .....	15
1.2. Клініка критичної ішемії нижніх кінцівок .....	18
1.3. Діагностика критичної ішемії нижніх кінцівок .....	20
1.4. Патофізіологія критичної ішемії нижніх кінцівок .....	21
1.5. Лікування критичної ішемії нижніх кінцівок .....	23
1.6. Фактори ризику критичної ішемії нижніх кінцівок .....	26
1.7. Патофізіологія болю при критичній ішемії нижніх кінцівок.....	27
1.8. Стрес-маркери в оцінці адекватності аналгезії.....	29
1.9. Локальна температура нижніх кінцівок у пацієнтів з критичною ішемією .....	30
1.10. Методи знеболювання у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок.....	32
1.11. Симпатичні блокади в лікуванні пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок .....	39
Висновки до 1 розділу .....	42
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ, ОБСЯГ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	44
2.1. Характеристика пацієнтів і розподіл за групами.....	44
2.2. Протоколи знеболювання.....	47
2.3. Методи дослідження пацієнтів .....	52
2.4. Патоморфологічні дослідження .....	53
2.5. Статистичні методи обробки результатів дослідження .....	53
РОЗДІЛ 3. ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ПАЦІЄНТІВ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ ЗНЕБОЛЮВАННЯ .....	54

3.1. Динаміка артеріального тиску та частоти пульсу у пацієнтів 1-3 груп .....	54
Висновки до 3 розділу .....	60
<b>РОЗДІЛ 4. ДИНАМІКА СТРЕС-МАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ ЗНЕБОЛЮВАННЯ .....</b>	
4.1. Етапи дослідження .....	62
4.2. Динаміка кортизолемії .....	62
4.3. Динаміка пролактинемії .....	65
4.4. Динаміка глікемії .....	67
Висновки до 4 розділу .....	68
<b>РОЗДІЛ 5. ВЕГЕТАТИВНИЙ БЛОК ТА ІНТЕНСИВНІСТЬ БОЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ ЗНЕБОЛЮВАННЯ .....</b>	
5.1. Динаміка шкірної температури .....	70
5.2. Динаміка інтенсивності болю та її кореляція зі шкірною температурою .....	81
Висновки до 5 розділу .....	85
<b>РОЗДІЛ 6. УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДИКИ ПОПЕРЕКОВОЇ СИМПАТИЧНОЇ БЛОКАДИ У ПАЦІЄНТІВ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК .....</b>	
6.1. Обґрунтування оптимізованого доступу для поперекової симпатичної блокади на основі розрахунків на спіральних комп'ютерних томограмах .....	87
6.2. Результати експериментального моделювання доступу для поперекової симпатичної блокади на трупах .....	92
6.3. Результати клінічної апробації доступу для поперекової симпатичної блокади .....	98
Висновки до 6 розділу .....	107

**РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ**

ДОСЛІДЖЕННЯ .....	109
ВИСНОВКИ.....	126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	130
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	132

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ	-Адренкортикотропний гормон
АТс	-Артеріальний тиск систолічний
АТд	-Артеріальний тиск діастолічний
АТ сер	-Артеріальний тиск середній
ВАШ	-Візуально-аналогова шкала
ВООЗ	-Всесвітня організація охорони здоров'я
ГАМК	-Гама-аміномасляна кислота
ГПМК	-Гостре порушення мозкового кровообігу
ЕКГ	-Електрокардіограма
КІНК	-Критична ішемія нижніх кінцівок
КТ	-Комп'ютерна томографія
МРТ	-Магнітно-резонансна томографія
НПЗП	-Нестероїдні протизапальні препарати
ППІ	-Пальцево-плечовий індекс
ППК	-Перемежаюча пневматична компресія
ПСБ	-Поперекова симпатична блокада
ССМ	-Стимуляція спинного мозку
ТсРО <sub>2</sub>	-Черезшкірне визначення парціального тиску кисню
ЦНС	-Центральна нервова система
ЧСС	-Частота серцевих скорочень
ШВЛ	-Штучна вентиляція легень
ЩПІ	-Щиколотково-плечовий індекс
SpO <sub>2</sub>	-Периферичне насичення гемоглобіну киснем

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Захворювання периферичних артерій останніми роками стрімко розповсюджуються у всьому світі, стаючи серйозною проблемою не тільки в країнах із низьким рівнем життя, а навіть для розвинених країн (Shishehbor M.H., 2014). За даними ВООЗ близько 10% населення Землі хворіють атеросклерозом судин різноманітної локалізації, при цьому біля 2% складають атеросклеротичні артеріопатії нижніх кінцівок (Ханюков О.О., 2013; Anderson J.L., et al. 2011).

Атеросклероз магістральних судин становить понад 20% серед усіх видів серцево – судинних захворювань, що відповідає 2-3% від загальної кількості населення України (Никульников П.І., 2007).

Частота оклюзивних захворювань артерій нижніх кінцівок у старшій віковій групі може сягати 23%, серед яких у 20-40 % розвивається критична ішемія нижніх кінцівок (КІНК) (Зубков В.І., 2004). Термін «критична ішемія нижніх кінцівок» (critical limb ischemia) вперше введений P.R.F. Bell у 1982 році. Автор ввів його для визначення групи пацієнтів з болями в стані спокою, трофічними виразками, дистальними некрозами у випадку наявності симптоматики більше 2 тижнів при відсутності ефекту від застосування знеболюючих засобів, з систолічним тиском в артеріях гомілки 50 мм рт.ст. та менше, що відповідає приблизно 3-4 ступеням ішемії за Фонтейном (Denzel C., Lang W., 2008; Fontaine R., et al., 1954).

Згідно з матеріалами Європейського згоджувального комітету критична ішемія нижніх кінцівок зустрічається у 500-1000 пацієнтів на 1 мільйон в рік. Особливістю цього захворювання є тенденція до постійного прогресування процесу, числа ампутацій, інвалідизації і летальності (Tendera M., 2011; Мишалов В. Г., Черняк В. А., 2011).

Прогноз цієї патології порівнюють зі онкопатологією та коронарною ішемією. Протягом року після встановлення діагнозу КІНК 25% пацієнтів

помирають, 30% пацієнтів залишаються живими після ампутації кінцівки, у 20% пацієнтів симптоми прогресують та у 25% пацієнтів має місце покращення стану кінцівки (Slovut D.P. et al., 2008). Після ампутації кінцівки протягом раннього післяопераційного періоду помирають 5-20% пацієнтів, протягом 2 років – 25-30% та протягом 5 років – 50-75% пацієнтів (Morris-Stiff G. et al., 2010).

Больовий синдром у хворих з КІНК залишається невиршеною проблемою сучасної анестезіології та медицини болю (Барінов А.Н., 2007; Ветишева М.С., 2004; Голуб І.Е., 2007; Bura-Riviera A., 2005). У більшості пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок спостерігається постійний больовий синдром (Ong B.Y., et al., 2006). Біль у цих пацієнтів має багато причин: гострий біль внаслідок оперативних втручань та хронічний ішемічний біль. Характер хронічного болю складається також з багатьох компонентів: судинний компонент із стінок уражених судин, соматичний компонент із ішемізованих тканин, в основному м'язів, нервовий компонент через компресію та ішемію нервів. Одним з основних компонентів лікування хронічного ішемічного больового синдрому є адекватна періопераційна анальгетична терапія. Традиційний спосіб знеболювання у таких пацієнтів – це багатократне введення наркотичних анальгетиків в комбінації з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Однак, це не дозволяє досягти ефективного знеболювання, не забезпечує повноцінного сну в нічний час (Ellis J.E. et al., 2001; Gabor B.R., Carl E.N., 2012).

З метою періопераційного знеболювання у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок з вираженим больовим синдромом використовують спосіб епідурального введення місцевих анестетиків в комбінації з наркотичними анальгетиками (Brevik H., 2002). Головними загрозами такого методу знеболювання є апное, судинна недостатність. Тому пацієнти повинні знаходитись у відділеннях інтенсивної терапії для адекватного моніторингу життєвих функцій, що значно підвищує фінансові затрати на лікування.

За даними ряду авторів якість лікування больового синдрому у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок в передопераційному і післяопераційному періодах у ряді випадків залишається незадовільною (Казаков Ю.И. с соавт, 2007; Duthois S., 2005; Кузьмин В.В., 2007).

Деякі автори відмічають, що епідуральна, спинномозкова та регіонарні методи аналгезії не завжди забезпечують високу якість знеболювання і наголошують про мультимодальний підхід до знеболювання у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок (Корячкин В.А., 2005; Новиков А.Ю. с соавт., 2008; Rafiq S. et al., 2014), який дозволяє досягти адекватної аналгезії при мінімумі побічних ефектів (Зырянов С.К., с соавт. 2006; Овечкин А.М., с соавт. 2006; Недашковский Э.В., 2006; Brevik H. 2002; Minar E., 2009; Sugimoto I., et al., 2010; Joshi G.P., 2005).

Одним із способів, що дозволяє дотримуватися принципів мультимодальності є використання комбінації препаратів, які діють на різні ділянки передачі болю: на периферії нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), на соматичні та симпатичні нерви (регіонарна анестезія), на рівні спинного і головного мозку (антагоністи NMDA — рецепторів і опіоїди) (Зырянов С.К., с соавт. 2007; Казьмин С.Н., 2007; Кириенко П.А. с соавт., 2002; Ферранте Ф.М., с соавт. 1998; Насонов Е.Л. с соавт., 2007; Чичасова Н.В., 2008; White P. F. 2005; Hocking G., et al., 2003).

Таким чином, больовий синдром у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок є актуальною проблемою сучасної анестезіології та медицини болю. Існуючі методи системного та регіонарного знеболювання потребують порівняльного аналізу ефективності та безпечності. Не визначене досі місце симпатичних блокад в лікуванні болю у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок, використання яких обмежують ускладнення та невисока ефективність. Вирішенню саме цих проблем з метою оптимізації методів знеболювання у пацієнтів з КІНК в періопераційному періоді присвячене наше дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету в рамках тематики кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії «Профілактика стрес-індукованих уражень органів», номер держреєстрації 0113U002284.

**Мета:** підвищення ефективності і безпеки знеболювання у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок на підставі аналізу адекватності та удосконалення методів знеболювання в періопераційному періоді.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити гемодинамічні показники у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок у періопераційному періоді при використанні різних методів знеболювання.

2. Встановити характер змін стрес-маркерів у періопераційному періоді у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок на тлі різних методів аналгезії та анестезії.

3. Дослідити динаміку симпатичного блоку методом інфрачервоної термометрії ішемізованої кінцівки в періопераційному періоді у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок при використанні різних методів анестезії та аналгезії.

4. Визначити інтенсивність больового синдрому на тлі різних методів знеболювання у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок та дослідити кореляцію між інтенсивністю болю та шкірною температурою ішемізованої кінцівки в періопераційному періоді.

5. Оптимізувати доступ для поперекової симпатичної блокади судин нижніх кінцівок на підставі розрахунків, проведених на спіральних томограмах та експериментальних досліджень на трупах і оцінити клінічний ефект на пацієнтах з критичною ішемією нижніх кінцівок.

**Об'єкт дослідження:** больовий синдром у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок.

**Предмет дослідження:** гемодинамічні показники, стрес-маркери, симпатичний блок, інтенсивність больового синдрому у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок при різних методах періопераційного знеболювання та оптимізованого доступу для поперекових симпатичних блокад.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, альгезіометричні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, патолого-анатомічні, статистичні, математичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** В роботі отримані нові відомості про ефективність різних методів аналгезії та анестезії в періопераційному періоді у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок. Доведено, що системна аналгезія – комбінація опіоїда з НПЗП не забезпечує адекватного усунення болю в періопераційному періоді у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок. Науково обґрунтовані переваги регіонарних методик знеболювання, які проявляються адекватною аналгезією, оптимальними показниками гемодинаміки, достатнім антиноцицептивним захистом. В роботі удосконалено методику періопераційної пролонгованої епідуральної аналгезії, яка дозволяє забезпечити індивідуальний підхід до пацієнта із урахуванням інтенсивності болю, гемодинамічних показників, що підвищує рівень безпеки пацієнта від побічних ефектів. Уточнені наукові дані про роль вазоспазму в патогенезі ішемічного болю у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок. Встановлено кореляцію між ішемічним больовим синдромом та станом вегетативного блоку на ішемізованій кінцівці.

Уточнені наукові дані про реалізацію стрес-реакції організму у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок на тлі різних методів періопераційного знеболювання: зниження кортизолемії під дією епідуральної анестезії на 273,4 нмоль/л ( $p < 0,001$ ), спінальної анестезії – на 276,8 нмоль/л ( $p = 0,00023$ ), блокади нервів – на 261,5 нмоль/л ( $p = 0,0028$ ). Протягом операції рівень кортизолемії продовжував знижуватися на тлі епідурального знеболювання на 122,8 нмоль/л ( $p < 0,001$ ), провідникового

блоку – на 203,6 нмоль/л ( $p < 0,001$ ), тоді як на тлі спінального блоку рівень кортизолу в плазмі підвищився на 84,7 нмоль/л ( $p = 0,007$ ). На тлі системного знеболювання тримеперидином та кеторолаком після реконструктивних операцій в умовах спінальної анестезії рівень кортизолемії залишався досить високим, зі значним зниженням на 4 добу.

Доповнено наукові дані щодо безпечного застосування поперекових симпатичних блокад у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок. На підставі розрахунків, проведених на спіральні-комп'ютерних томограмах та патологоанатомічних досліджень, розроблений оптимальний доступ для поперекових симпатичних блокад. На клінічному матеріалі продемонстровано позитивний ефект від таких блокад: адекватне знеболювання (зниження інтенсивності болю за ВАШ на 4 см), підвищення температури ішемізованої кінцівки на  $2^{\circ}\text{C}$ , нормалізація показників гемодинаміки.

Розроблено та науково обґрунтовано алгоритм вибору методів знеболювання у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок у залежності від локалізації та вираженості основної патології, характеру хірургічного втручання.

**Практичне значення одержаних результатів.** В результаті виконаної роботи розроблений та впроваджений в практику алгоритм вибору оптимальної методики періопераційного знеболювання у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок, який дає змогу забезпечити індивідуальний підхід до пацієнта з урахуванням судинної патології, інтенсивності болю, гемодинамічних показників. У роботі вдосконалено методику пролонгованої епідуральної аналгезії, яка дозволяє забезпечити адекватне пролонговане періопераційне знеболювання, стабільність гемодинамічних показників, підвищує рівень безпеки пацієнта від побічних ефектів (Патент України №78778 від 13.11.2012 р.). На основі математичних, експериментальних та клінічних досліджень розроблений та впроваджений в клінічну практику доступ для поперекових симпатичних блокад, який

забезпечує блокаду всіх вегетативних структур, які іннервують судини нижніх кінцівок, та дозволяє знизити вірогідність ускладнень (Патент України №90479 від 13.01.2014 р). Впровадження в анестезіологічну практику результатів дослідження дозволяє покращити якість знеболювання у пацієнтів з КІНК.

**Впровадження.** Практичні рекомендації дисертації впроваджені впроваджені в роботу КЗОЗ «Харківська обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Державного лікувально-профілактичного закладу «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», ДУ «ІЗНХ ім. В.Т.Зайцева НАМНУ», КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» м. Запоріжжя, ТОВ «Вітацентр» м. Запоріжжя, КЗОЗ «Сумська обласна клінічна лікарня», «Полтавська обласна клінічна лікарня». Матеріали дисертаційної роботи використовуються в лекціях та практичних заняттях із лікарями-інтернами, курсантами та студентами у Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Наукову гіпотезу і тему дослідження розроблено спільно з науковим керівником, з яким обговорювалися отримані результати впродовж виконання роботи та остаточний варіант тексту дисертації. Автором особисто вивчалися дані літератури, проведений патентно-ліцензійний пошук, визначені мета та задачі дослідження. Здобувачем особисто проведені анестезії та періопераційне знеболювання пацієнтів, оцінка гемодинамічних показників, інтенсивності болю, температури шкіри у пацієнтів, взяття крові з вени для імуноферментних досліджень. Здобувачем особисто розроблена методика пролонгованої епідуральної аналгезії, алгоритм вибору методів знеболювання у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок, проведені математичні розрахунки на спіральних комп'ютерних томограмах. Спільно з науковим керівником проведені експериментальні дослідження та удосконалена методика поперекової симпатичної блокади. Науковий аналіз результатів досліджень,

оформлення друкованих праць за темою дисертації, написання тексту дисертації проведені здобувачем особисто. Ним сформульовані висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на 18-му міжнародному Конгресі Польського Товариства анестезіології та інтенсивної терапії (10-13 вересня 2014 р., м. Вісла, Польща), II Українсько-Російському Конгресі анестезіологів «Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії» (24-26 травня 2012 р., м. Одеса), XIV Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (4-6 жовтня 2012 р., м. Донецьк), VI Британсько-Українському Симпозіумі «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу», (24-25 квітня 2014 р., м. Київ), VI Національному Конгресі анестезіологів України (18-21 вересня 2013 р., м. Львів), науково-практичній конференції «Актуальні питання анестезії і інтенсивної терапії. Лікування гострого болю.» (3-4 травня 2012 р., м. Запоріжжя), X школі регіонарної анестезії «Регіонарна анестезія: проблемні питання та ускладнення. Лікування болю» (7-8 травня 2014 р., м. Запоріжжя), міжобласних науково-практичних конференціях «Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії» (6-7 вересня 2012 р. та 5-6 вересня 2014 р., м. Бердянськ), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми атеросклерозу як системної патології» (20 березня 2014 р., м. Харків).

Апробація дисертації відбулася 27 жовтня 2014 року на засіданні апробаційної ради із попередньої експертизи дисертаційних робіт Харківського національного медичного університету, де були присутні, окрім членів апробаційної ради, співробітники кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії ХНМУ, кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології ХНМУ, кафедри хірургії ХНМУ, кафедри нейрохірургії ХНМУ, кафедри патоморфології ХНМУ, патоморфологічного відділу ЦНДЛ ХНМУ, кафедри анестезіології, інтенсивної терапії,

гематології та трансфузіології ХМАПО, кафедри травматології, вертебрології та анестезіології ХМАПО, практичні лікарі анестезіологи.

**Публікації.** За матеріалами теми дисертації опубліковано 18 наукових праць, 6 з яких у фахових наукових виданнях (3 – самостійно), 10 тез у матеріалах з'їздів та конференцій, (4 – самостійно). Отримано 2 патенти України на корисні моделі.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках друкованого тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який містить 140 джерел вітчизняних та російськомовних авторів, а також 210 зарубіжних джерел (займає 41 сторінку). Робота ілюстрована 17 рисунками та 15 таблицями.

## РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ЗНЕБОЛЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### **1.1. Епідеміологія та прогноз критичної ішемії нижніх кінцівок.**

Захворювання периферичних артерій за даними ВООЗ останніми роками стрімко розповсюджуються в усьому світі, стаючи серйозною проблемою не тільки в країнах із низьким рівнем життя, а навіть для розвинених країн [304]. Зазвичай це пацієнти похилого віку, із малозабезпечених сімей, і вони не завжди до кінця усвідомлюють вплив свого захворювання на якість їх подальшого життя. Критичну ішемію нижніх кінцівок визначають як наявність болю у кінцівці у спокої, з загрозою втрати кінцівки, що є наслідком недостатнього кровопостачання [184, 294]. Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок є однією з найчастіших форм серед захворювань периферичних судин. Частота розповсюженості захворювань периферичних судин складає 12-14%, а у віці старше 70 років – 20%. Однак у 70-80% випадків захворювання має безсимптомний перебіг. Актуальності даній проблемі додає в 4-5 разів підвищений ризик гострого коронарного синдрому та мозкового інсульту у пацієнтів з захворюваннями периферичних судин [302]. В Україні хронічні облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок займають більше 20% серед всіх уражень серцево-судинної системи [90].

Смертність серед пацієнтів, які мають початкові клінічні прояви даної патології у вигляді перемежаючої кульгавості становить 3-5% за рік, а при наявності критичної ішемії нижніх кінцівок смертність підвищується до 20% за рік. Останніми роками спостерігається різке зростання чисельності пацієнтів з даною патологією [69]. Найчастіше атеросклероз виявляють в магістральних судинах нижніх кінцівок, оклюзію часто знаходять в стегново-підколінному сегменті артерії [233]. Сучасні ендоваскулярні методи хірургічних втручань поки що не призвели до суттєвого зниження кількості

ускладнень реконструктивних операцій та смертності серед цих пацієнтів [56]. Критична ішемія нижніх кінцівок розвивається внаслідок поганої перфузії на тлі атеросклеротичної оклюзії судин. Прогноз цієї патології порівнюють з онкопатологією та коронарною ішемією. Протягом року після встановлення діагнозу критичної ішемії нижніх кінцівок 25% пацієнтів помирають, 30% пацієнтів залишаються живими після ампутації кінцівки, у 20% пацієнтів симптоми прогресують та у 25% пацієнтів має місце покращення стану кінцівки [309]. Після ампутації кінцівки протягом раннього післяопераційного періоду помирають 5-20% пацієнтів, протягом 2 років – 25-30% та протягом 5 років – 50-75% пацієнтів [259]. Оклюзійну хворобу периферійних артерій мають 8-10 млн американців, смертність від цієї хвороби у шість разів вище, ніж смертність у людей без цієї патології, та втричі перевищує рівень смертності від кардіоваскулярної патології [260]. Головною причиною смерті у цих пацієнтів є кардіальні або цереброваскулярні інциденти [302]. Пацієнти з критичною ішемією нижніх кінцівок складають 1% серед усіх пацієнтів з оклюзійною хворобою артерій нижніх кінцівок. Смертність серед цієї популяції становить 50% протягом 5 років та 70% протягом 10 років з моменту встановлення діагнозу [202,250,263]. Смертність в ранньому післяопераційному періоді при високих ампутаціях кінцівки та операціях реваскуляризації за даними мета-аналізу результатів 31 дослідження становила 11,6% [254]. В одному дослідженні порівнювали частоту ампутацій протягом одного року після операцій реваскуляризації, яка склала у пацієнтів з критичною ішемією 12%, а у пацієнтів з кульгавістю – 1% [209]. В одному з багатоцентрових рандомізованих досліджень результатів реваскуляризації у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок та тяжкими супутніми захворюваннями, доповідаються наступні дані: періопераційна летальність – 2,7%, оклюзія шунта – 5,2%, летальність протягом року – 16%, збереження кінцівки у виживших пацієнтів протягом року – 80% [290].

За даними проспективного мультицентрового обсерваційного дослідження Berteletal., до якого увійшли 1586 пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок, частота ампутацій кінцівки протягом 6 місяців становила 12%, та смертність протягом 1 року – 19,1% [170]. В інших дослідженнях показують, що 50% пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок протягом року з моменту діагностування, обходяться без ампутації, хоч і симптоми зберігаються, тоді як 25% потребують високої ампутації, а інші 25% помирають [230]. Можливо ці цифри ще і занижені, так як більшість пацієнтів з критичною ішемією взагалі не потрапляють до медичних установ. За даними Amann W etal. [310] протягом 6 місяців після встановлення діагнозу КІНК 20% пацієнтів помирають від різних причин, 35% залишаються живими завдяки ампутації кінцівки, та 45% виживають без ампутації. Пацієнти з критичною ішемією нижніх кінцівок мають високий ризик смертності та розвитку серцево-судинних інцидентів, який перевищує такий при атеросклеротичних ураженнях коронарних артерій [322].

Хоча кількість ампутацій у загальній популяції пацієнтів із ураженнями периферичних артерій останніми роками знижується, але їх рівень залишається досить високим, не дивлячись на сучасні досягнення реваскуляризації. Можливою причиною цього є пізні звернення пацієнтів до судинних хірургів, але не виключається також і роль відсутності узгодженої позиції щодо визначення «кінцівки, яку неможливо зберегти» [175, 273].

Більшість досліджень оцінювали «лікар-орієнтовані» результати лікування пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок, такі як прохідність шунта, збереження кінцівки, виживаність пацієнтів [284]. І тільки за останні декілька років дослідники перенесли акцент на «пацієнт-орієнтовані» результати лікування, що призвело до покращення якості життя у цих хворих, навіть після ампутації кінцівки, порівняно з безглуздою боротьбою за нежиттєздатну кінцівку [205, 216, 241, 250, 263, 272, 281]. Діагностика критичної ішемії нижніх кінцівок значно розвинулась завдяки сучасним методам дослідження судин: щиколотково-плечовий індекс, різні

методи сканування, визначення кисневого забезпечення тканин та інші. Але на сьогодні все ще до кінця не визначено питання щодо методів лікування: коли застосовувати оперативну методику реваскуляризації, коли краще проводити ендоваскулярні операції, коли лікувати консервативними методами.

Економічний тягар лікування критичної ішемії нижніх кінцівок лягає тяжким випробуванням на пацієнта та систему охорони здоров'я. Навіть після операції, стаціонарного лікування пацієнти потребують догляду вдома, реабілітації протягом тривалого часу. Середня річна вартість лікування одного пацієнта з критичною ішемією нижніх кінцівок в США станом на 1990 рік складала \$43,000 [292]. Середня вартість стаціонарного лікування протягом першого року у пацієнтів, які перенесли операцію хірургічного шунтування з приводу КІНК становила £23,322 стерлінга, що було приблизно на третину більше, ніж у пацієнтів, які перенесли ангіопластику [162]. Інші дослідники доводять, що ендоваскулярні втручання хоча і вдвічі дешевші, ніж хірургічні шунтування, але необхідність повторних інтервенцій нівелюють ці економічні вигоди [181]. За даними Singh S., et al. середні витрати на пацієнта після ампутації кінцівки вдвічі більші, ніж на пацієнта із врятованою кінцівкою [318].

Таким чином, діагноз критичної ішемії асоціюється поганим прогнозом та високою смертністю і ситуація останні десятиріччя не покращується. Окрім цього лікування таких пацієнтів вимагають значних економічних витрат.

## **1.2. Клініка критичної ішемії нижніх кінцівок.**

КІНК проявляється наступними клінічними ознаками: біль або оніміння в ступні; глянцева, гладка, суха шкіра кінцівки; потовщення нігтів; відсутність або послаблення пульсу на артеріях кінцівки; відкриті рани, інфекції шкіри, виразки, які погано загоюються; суха гангрена (темна, чорна шкіра) на дистальних ділянках нижньої кінцівки.

Для визначення стадії захворювань периферичних артерій кінцівки та оцінки тяжкості симптомів в усьому світі використовують класифікацію R. Fontaine [204].

**Стадія I:** Асимптоматична, неповна оклюзія судини.

**Стадія II:** Легка кульгавість, біль у кінцівці.

Стадія IIА: Кульгавість, яка з'являється при дистанції ходи більше 200 м.

Стадія IIВ: Кульгавість, яка з'являється при дистанції ходи до 200 м.

**Стадія III:** Біль у спокої, більше у ступні.

**Стадія IV:** Некроз та/або гангрена кінцівки.

Пізніше Європейським Консенсусом з лікування захворювань периферійних артерій була запропонована нова класифікація [230]:

**Категорія 0:** Асимптомна.

**Категорія 1:** Легка кульгавість.

**Категорія 2:** Середня кульгавість.

**Категорія 3:** Тяжка кульгавість.

**Категорія 4:** Біль у спокої.

**Категорія 5:** Незначна втрата тканин; ішемічне ураження пальців ніг.

**Категорія 6:** Значна втрата тканин; тяжкі ішемічні виразки, гангрена кінцівки.

Стадії III-IV за класифікацією R. Fontaine та категорії 4-6 за класифікацією Консенсусу називають критичною ішемією нижніх кінцівок, що зумовлено поганим прогнозом та важкими ускладненнями.

Основною проблемою при оклюзійній хворобі периферійних артерій є невідповідність доставки кисню тканинам до потреб у ньому, що є результатом порушення кровопостачання. Хронічна гіпоксія тканин викликає цілий каскад патофізіологічних змін, які маніфестують у вигляді больового синдрому, трофічних уражень [221]. Тому критичну ішемію нижніх кінцівок називають «кінцевою стадією» оклюзійних захворювань периферійних артерій. Міжнародний Консенсус визначає критичну ішемію нижніх

кінцівок, як хронічний ішемічний біль у спокої, трофічні виразки або гангрена на тлі оклюзійної хвороби периферичних артерій [230].

Критичну ішемію нижніх кінцівок потрібно відізнати від гострої оклюзії дистальних артерій внаслідок потрапляння емболів та тромбів з різних відділів серцево-судинної системи. Але останнім часом помічено, що для критичної ішемії не завжди притаманні усі стадії розвитку [346]. Зокрема в мультицентровому дослідженні [282] виявлено, що половина пацієнтів, які перенесли ампутацію кінцівки з приводу критичної ішемії, не мали проявів оклюзійної хвороби периферичних артерій за 6 місяців до встановлення діагнозу критичної ішемії.

### **1.3. Діагностика критичної ішемії нижніх кінцівок.**

З огляду на високу летальність та тяжкий прогноз, діагноз КІНК необхідно своєчасно та чітко обґрунтувати. Хоч КІНК і є клінічним діагнозом, необхідно його підтвердити даними об'єктивного дослідження. Аускультация виявляє наявність додаткових «дмухаючих» шумів над артеріями нижньої кінцівки. Щиколотково-плечовий індекс: систолічний тиск на ступні, поділений на систолічний тиск на плечі. Доплер-ультразвукове дослідження визначає напрямок та швидкість току крові у судинах. Комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), ангиографія можуть бути застосовані для діагностики, та навіть під час операцій [231]. Для оцінки стану перфузії використовують співвідношення систолічного артеріального тиску на різних ділянках кровобігу: щиколотково-плечовий індекс (ЩПІ), пальцево-плечовий індекс (ППІ); систолічний тиск на пальцях; черезшкірне визначення парціального тиску кисню ( $TcPO_2$ ). ЩПІ простий неінвазивний тест для оцінки перфузії, в багатьох епідеміологічних дослідженнях доведена його прогностична цінність [164]. Значення ЩПІ: нормальний 1,1–1,30 ( $>1,31$  є патологічним та характерний для кальцифікації судин); нормальний низький 0,91–1,00; легка гіперперфузія 0,71–0,90; середня гіперперфузія 0,41–0,70; тяжка гіперперфузія  $\leq$

0,40. ЩПІ показує перфузію на рівні щиколотки, але не на пальцях та інших дистальних ділянках ступні. Тому застосовують також пальцево-плечовий індекс (ППІ), при якому визначають тиск на першому пальці нижньої кінцівки, а при наявності на ньому виразки або гангрени, використовують 2 палець. ППІ також корисний при кальцифікації артерії на рівні щиколотки. В нормі ППІ становить більше ніж 0,7. Тиск можна вимірювати на різних ділянках нижньої кінцівки, зниження понад 20 мм рт.ст. між сегментами є проявами обструкції в цій ділянці [185]. Систолічний тиск в артеріях ступні нижче 50 мм рт.ст., а на пальцях – нижче 30 мм рт.ст. є ознакою КІНК.

$TcPO_2$  демонструє парціальний тиск кисню в капілярах шкіри на глибині 1-2 мм. Особливо цінним є таке дослідження в області трофічних виразок та для оцінки ефекту від гіпербаричної оксигенації [331]. Значення  $TcPO_2$ : нормальний > 70 мм рт.ст.; предиктор поганого загоєння рани < 40 мм рт.ст.; критична ішемія нижньої кінцівки < 30 мм рт.ст. Рівень  $TcPO_2$  < 40 мм рт.ст. свідчить про необхідність проведення реваскуляризації. Низький рівень  $TcPO_2$  може бути наслідком не тільки оклюзуючого атеросклерозу, а також і багатьох інших станів: низького парціального тиску кисню у повітрі (на висотах), легеневої патології, серцевої недостатності, набряку тканин, запалення, склеродермії.

#### **1.4. Патофізіологія критичної ішемії нижніх кінцівок.**

КІНК зазвичай виникає внаслідок атеросклеротичного ураження судин. Але причиною цього стану можуть бути і атероеMBOLІЧНІ та тромбоеMBOLІЧНІ захворювання, васкуліти, тромбоз на тлі гіперкоагуляції, облітеруючі тромбангіїти, травма [294]. Згідно етіологічного фактору та інших особливостей патофізіології КІНК є хронічним, комплексним процесом із ураженням макро та мікросудин, а також оточуючих тканин (табл. 1.1). На початку процесу у відповідь на ішемію організм посилює ангіогенез із проростанням капілярів, артерій, таким чином забезпечуючи колатеральний кровообіг для підвищення кровопостачання до уражених ділянок [319]. Коли

така реакція вже невзможі забезпечити доставку крові та кисню до тканин ураженої кінцівки, її артеріоли максимально розширюються та стають нечутливими до дії вазоактивних стимулів [171]. Цей феномен виникає внаслідок хронічної дії судинорозширюючих факторів.

Таблиця 1.1.

Патофізіологічні зміни при критичній ішемії нижніх кінцівок [184].

<b>Зміни в макросудинах</b>	<b>Зміни в мікросудинах</b>
Атеросклероз	Зниження продукції оксиду азоту
Стеноз артерій	Підвищення активності вільних радикалів
Ангіогенез	Підвищення продукції
Артеріогенез	пероксинітритів
Підвищення продукції судинного ендотеліального клітинного фактору	Підвищення активності тромбоцитів
Підвищення продукції фактору-1 стромальних клітин	Підвищення адгезії лейкоцитів
Підвищення експресії хемокінових рецепторів	Тромбоз мікросудин
Вазомоторний параліч	Колапс прекапілярних артеріол
Ремоделювання артерій	Порушення кисневого обміну
Збільшення товщини стінок артерій	
Звуження просвіту артерій	
Підвищення перфузії шкіри	
Набряк	

У подальшому стінки судин потовщуються, звужується їхній просвіт. Усі ці процеси в комплексі викликають набряк, що є найпершою клінічною ознакою ішемії. Пацієнти найчастіше опускають нижні кінцівки з ліжка щоб зменшити біль, така вимушена позиція кінцівки дещо покращує кровообіг в уражених тканинах, але збільшує набряк. Набряк підвищує гідростатичний тиск у тканинах дистальних відділів кінцівки, що стискає і так уражені капіляри, порушуючи забезпечення тканин нутрієнтами та киснем [171].

Патофізіологічні зміни в системі мікроциркуляції ще більше ускладнюють перебіг захворювання [98, 99]. Ендотелій захищає цілісність кровоносної судини шляхом модуляції судинного тону, проникності стінки, та забезпечує антитромботичний бар'єр. Хронічна ішемія порушує і структуру і функцію ендотеліальних клітин, а також розподіл тиску по стінці артерій, що призводить до мікроциркуляторної адаптації. Кінцевим результатом цих процесів є мікротромбози в капілярах та розвиток набряку на кінцівці. У подальшому травма ендотелію викликає підвищену продукцію вільних радикалів, активує агрегацію тромбоцитів, адгезію лейкоцитів. Усе це призводить до формування мікротромбів у судинах, що порушує обмін кисню в капілярах [46, 64, 117, 121].

### **1.5. Лікування критичної ішемії нижніх кінцівок.**

Після встановлення діагнозу КІНК необхідно негайно розпочати лікування, головними напрямками якого є: ліквідація ішемічного болю, лікування ішемічних виразок, запобігання втраті кінцівки, покращення якості життя пацієнта та пролонгація збереження як кінцівки так і пацієнта. Реваскуляризація - оптимальний шлях досягнення усіх цих цілей [185], однак тяжкі супутні захворювання часто роблять неможливим проведення операції. Тому потрібно оцінювати усі ризики та вигоди від такого лікування [43].

#### **1.1.1. Ендоваскулярні операції.**

Малоінвазивні ендоваскулярні операції останнім часом широко застосовуються у пацієнтів з КІНК. Більшість пацієнтів мають множинні блокади артерій нижніх кінцівок, включаючи артерії нижче коліна, що ускладнює ендоваскулярне лікування. До ендоваскулярних методів реваскуляризації належать: ангіопластика, стентування, лазерна атеректомія, катетерна атеректомія.

#### **1.1.2. Хірургічне лікування.**

Для накладання шунта в обхід ураженої артерії застосовують або аутовену пацієнта, або синтетичні протези. Операцію реваскуляризації

накладанням шунта проводять в стаціонарних умовах, що потребує стаціонарного лікування після операції протягом принаймні 10 діб [9]. Окрім реваскуляризації пацієнтам з КІНК часто проводять операції ампутації кінцівок, санації трофічних виразок. Ретельне лікування виразок, ран може підвищити рівень життєздатності кінцівки у пацієнтів з КІНК, які не можуть перенести операцію через супутню патологію [129, 130, 132]. Хірургічне лікування при КІНК – це завжди вибір між реваскуляризацією та первинною ампутацією. Для пацієнтів, які можуть перенести хірургічну процедуру, реваскуляризація, включаючи шунтування, з тромбоендартеректомією або без неї, а також ендоваскулярні методи забезпечують найвищий шанс на збереження кінцівки [42]. Більшість пацієнтів відчувають значний позитивний ефект від відновлення кровообігу, що покращує загоєння ран та зберігає кінцівку [24]. Хоч відновлення кровотоку тільки в макросудинах не може усунути всі патофізіологічні зміни, які описані вище [25, 66]. Насправді реваскуляризація призводить до реактивної гіперемії та викликає каскад реперфузійних порушень, які можуть погіршити і без того складну проблему КІНК [65]. Збереження кінцівки є контроверсійною метою лікування, однак на сьогодні найсучасніші методи реваскуляризації недоступні для великої кількості пацієнтів з КІНК [15, 96]. За даними Goodney et al [342], навіть в розвинених регіонах США, де багато проводять операцій реваскуляризації таким пацієнтам, 40% хворих протягом року перед ампутацією не проводилася реваскуляризація.

Останніми роками робиться акцент на підхід до хірургічного лікування з урахуванням розподілу кровоплину, стану колатерального кровообігу ураженої кінцівки, так званий ангіосомний підхід. Такий підхід є більш науковим, обґрунтованим, ніж вибір для реваскуляризації найбільш досяжної артерії, яку застосовували попередніми роками. За даними останніх досліджень ангіосомний підхід дозволяє покращити результати як ендоваскулярної ангіопластики, так і хірургічного шунтування і тим самим знизити частоту в ампутацій [95, 246, 291, 300]. Хірургічна та хімічна

поперекова симпатекомія покращують шкірний кровоплин в нижній кінцівці, особливо в ступні [242, 248]. Поперекову симпатекомію рекомендують у пацієнтів, яким в силу якихось причин протипоказана реваскуляризація [333].

#### 1.1.3. Механічні методи покращення кровотоку.

Для пацієнтів з КІНК, які не є кандидатами для реконструктивних операцій, пропонують декілька механічних методів лікування: переважаючи пневматична компресія (ППК), гіпербарична оксигенація, ультразвук. В одному із досліджень [229] автори доводять ефективність застосування ППК у пацієнтів з КІНК і трофічними виразками, які погано загоюються: ППК сприяла повному загоюванню ран у 40% пацієнтів з рівнем  $TcPO_2 < 20$  мм рт.ст.; у 48% пацієнтів з остеомієлітом; та у 46% пацієнтів з інсулін-залежним цукровим діабетом. За даними Kavros S.J. et al. [227] ППК значно покращує результати лікування пацієнтів з КІНК з трофічними ранами, що погано загоюються: через 18 місяців частота ампутацій в групі хворих з ППК становила 42%, порівняно з контролем без ППК – 83%.

Таким чином, при лікуванні КІНК потрібно брати до уваги багато факторів, необхідний індивідуальний підхід із вибором оптимального методу лікування: консервативне лікування, реваскуляризація, ампутація.

#### 1.1.4. Нові стратегії лікування.

Розробка нових стратегій лікування пацієнтів з КІНК вкрай важлива з огляду на величезну кількість таких пацієнтів, яким неможливо провести хірургічну корекцію кровоплину та невисоку ефективність існуючих методів консервативного лікування [221, 230]. Одним з напрямків нових стратегій лікування даних пацієнтів є стимуляція ангиогенезу. Генна терапія застосовується з метою стимуляції ангиогенезу у пацієнтів з КІНК [145, 177, 286, 289, 323, 324, 325]. Ендотеліальні стовбурові клітини, виділені з кісткового мозку або клітин крові, використовують для регенерації ушкодженого ендотелію та неоангиогенезу при ішемії тканин. Однак безпечність тривалого застосування і генної терапії, і стовбурових клітин

потрібно ще оцінити в рандомізованих дослідженнях, особливо з огляду на потенційну можливість розвитку онкопатології, ретинопатії [328].

### **1.6. Фактори ризику критичної ішемії нижніх кінцівок.**

До факторів ризику КІНК відносять: похилий вік, паління цигарок, цукровий діабет, надлишок ваги або ожиріння, сидячий спосіб життя, підвищення рівня холестерину в крові, артеріальну гіпертензію, наявність атеросклерозу у батьків. Модифікація факторів ризику у цих пацієнтів досі не оцінена з точки зору доказової медицини, однак вона вкрай важлива через те, що фактори ризику КІНК є ті ж самі, що і для пацієнтів з кардіоваскулярною патологією [67,68,74]. На першому місці у зниженні ризику КІНК ставлять важливість відмови хворих від паління цигарок [78]. В багатьох дослідженнях автори доводять ефективність кардіопротективної терапії (статины, антигіпертензивні препарати, антитромбоцитарні препарати), що знижує частоту кардіоваскулярних інцидентів у пацієнтів з хронічною ішемією нижніх кінцівок [3, 4, 5, 49, 58, 59, 60, 221]. Schanzer et al [312] спостерігали за пацієнтами, які включені до дослідження PREVENT III, в якому 45% пацієнтів отримували статины, 59% - бета-блокатори, 80% - антитромбоцитарні препарати. Автори доводять, що тільки застосування статинів асоціюється покращенням виживання пацієнтів з КІНК протягом 1 року після ревазуляризації, тоді як бета-блокатори та антитромботичні препарати не впливали на цей показник. Доведено, що гіпергліцеридемія є незалежним фактором ризику прогресування перемежаючої кульгавості та КІНК [41, 321]. Серед пацієнтів з КІНК гангрена виникає у 40% при наявності супутнього цукрового діабету, та у 9% – без діабету [235]. Частота ампутацій вища також у діабетиків, що підтверджує роль цукрового діабету, як незалежного фактора ризику для втрати кінцівки та ускладнень КІНК [192]. В одному проспективному, рандомізованому контрольованому дослідженні у пацієнтів цукровим діабетом 2 типу з макроангіопатією оцінювали ефект піоглітазону – синтетичного ліганду рецептору активації

проліферації, який при активації підвищує транскрипцію генів, що покращує чутливість до інсуліну. Застосування піоглітазону знижувало смертність, частоту нефатального інфаркту міокарда та інсульту. Однак препарат суттєво не впливав на частоту реваскуляризації та ампутації [299]. В лікуванні КІНК застосовують також аналог простацикліну – ілопрост. Norgren et al. пишуть про 43,5% інцидентність втрати кінцівки протягом 6 місяців в групі з плацебо, яка значно не відрізнялася від групи з ілопростом [144]. Brass E.P. et al. показали, що аналогічний препарат ліпо-екрапрост не продемонстрував також покращення в частоті ампутацій протягом 6 місяців у пацієнтів з КІНК, які не є кандидатами для реваскуляризації. Таким чином, аналоги простацикліну на сьогодні не є ефективними препаратами в лікуванні КІНК [271]. У пацієнтів із захворюваннями периферичних судин необхідно визначити та контролювати фактори ризику та супутню патологію.

### **1.7. Патофізіологія болю при критичній ішемії нижніх кінцівок.**

Біль у пацієнтів з КІНК має багато компонентів: гострий біль внаслідок операційних втручань та хронічний ішемічний біль. Характер хронічного болю складається також з багатьох компонентів: судинний компонент із стінок уражених судин, соматичний компонент із ішемізованих тканин, в основному м'язів, нервовий компонент через компресію та ішемію нервів. Хронічний біль має ноцицептивний та невропатичний характер [54]. Ноцицептивний біль виникає внаслідок генерації периферичними ноцицепторами больових імпульсів, які розповсюджуються до центральної нервової системи (ЦНС). Водночас з цим в оточуючих тканинах біль викликає вивільнення вазоактивних нейропептидів, таких як субстанція Р, соматостатин та CGRP, які ініціюють нейрогенне запалення. Нейропатичний біль виникає внаслідок дегенерації нервових волокон [44, 174, 254, 276].

У більшості пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок спостерігається постійний больовий синдром. Він найчастіше представлений вираженим болем, що підсилюється в нічний час; у важких випадках

пацієнти взагалі не можуть спати. Йому зазвичай передує кульгавість. При розпитуванні пацієнта можна з'ясувати, що явища кульгавості відзначалися вже протягом декількох, а то й десятків років. Біль локалізований в дистальних відділах кінцівки або в зоні трофічної виразки. Для зменшення болю пацієнт змушений опустити нижню кінцівку з ліжка, тоді як її переведення в горизонтальне положення знову посилює больовий синдром. Біль знижується вживанням великих доз знеболюючих; часто потрібне введення наркотичних анальгетиків.

Дефіцит гальмівних реакцій призводить до виникнення в первинній ноцицептивній ланці гіперактивних нейронів, які продукують потужний аферентний потік імпульсів, що сприяє сенситизації супраспінальних ноцицептивних центрів, дезінтеграції їх нормальної роботи і залученню в патологічну реакцію [39]. Зміни, що відбуваються при цьому, викликають розвиток ішемічного больового синдрому, вираженість якого пов'язана з прогресуванням основного захворювання і зумовлена центральною ішемічною та запальною сенситизацією [309]. Ці явища призводять до виникнення в системі больової чутливості генераторів патологічно посиленого збудження, які продукують формування патологічної алгічної системи. Біль, що виникає, призводить до порушення діяльності органів та систем організму. Тривалий ішемічний больовий синдром негативно впливає на перебіг інтраопераційного періоду і сприяє розвитку ускладнень зі сторони серцево-судинної, дихальної та нервової систем. Основними причинами, що визначають ризик розвитку періопераційних ускладнень у даних хворих є тяжкість ураження коронарних та мозкових судин, а також ступінь ендогенної інтоксикації із зони ішемії. У 60% хворих спостерігається супутнє ураження коронарних артерій, у 38% – судин головного мозку. Виражений больовий синдром призводить до активації симпатoadреналової системи, що викликає спазм судин головного мозку та коронарних артерій. Виникає порушення пропульсивної роботи серця, це сприяє ще більшому погіршенню показників центральної гемодинаміки і значно підвищує ризик

розвитку гострої коронарної та мозкової патології. Артеріальна гіпертензія є одним із факторів ризику захворювань периферичних судин. Окрім атеросклерозу, підвищенню артеріального тиску у цієї категорії хворих сприяє біль. Головними чинниками болю при критичній ішемії нижніх кінцівок є ішемія, запалення [33, 34]. При ішемії утворюються брадикінін, субстанція Р, біогенні аміни, що викликають подразнення нервових закінчень, що мають велике значення в механізмі виникнення парестезії та болю [143].

### **1.8. Стрес-маркери в оцінці адекватності аналгезії.**

Нейроендокринна реакція на хірургічну травму – це складне поєднання гормональних та метаболічних змін, викликаних страхом, крововтратою, хірургічною травмою, а також анестезіологічними препаратами і процедурами [22, 332]. Стрес-синдром в сучасному розумінні вперше був визначений Сельє в 1936 році [301]. Він описав ряд ендокринних, судинних, нервових, травних і репродуктивних змін, що викликаються специфічними факторами, які загрожують організму. Багато досліджень показали, що стрес-синдром варіює за інтенсивністю в залежності від вираженості агресивного стимулу, а також проявляється різними гормональними та метаболічними профілями, залежно від виду стресора і від попереднього досвіду суб'єкта [213]. Найбільш помітні нейроендокринні маркери стресу – швидке зростання рівнів кортикотропін-релізінг-фактора, кортикотропіну і глюкокортикоїдів, активізація гіпоталамічної норадренергічної імпульсації, що збільшує утворення глюкози в печінці і підвищений викид контрінсулярних гормонів: адреналіну і глюкагону. Спостерігається також падіння рівнів інсуліну під дією адреналіну. За цих ендокринних змін виникає метаболічна відповідь, що включає підвищення плазмових рівнів глюкози і вільних жирних кислот, підвищене споживання кисню, гліколіз, розщеплення білка, глікогеноліз і глюконеогенез [72].

Для оцінки адекватності антиноцицептивного захисту організму від хірургічного стресу, забезпечуваного різними видами анестезії та аналгезії, використовують окрім клінічних ознак, рівень стрес-гормонів: адреналіну, норадреналіну, кортизолу, соматотропного гормону, інсуліну, вазопресину, АКТГ, пролактину, а також рівень глікемії та вільних жирних кислот.

Кортизол – стероїдний гормон кори наднирників, синтез якого в організмі регулюється аденокортикотропним гормоном (АКТГ) гіпофіза. В свою чергу, синтез АКТГ контролюється кортикотропін-релізінг-гормоном гіпоталамуса. Рівень кортизолу в крові впливає на синтез АКТГ гіпофізом і кортикотропін-релізінг-гормону гіпоталамусом. Підвищений рівень кортизолу в крові може бути симптомом різних захворювань (аденома гіпофіза, полікістоз яєчників, пухлини наднирників та інші), вагітності або стресу [128].

Іншим стрес-маркером є пролактин – гормон гіпофізу. Його вивільнення з гіпофізу є дуже чутливим маркером як фізичного так і психологічного стресу у ссавців [208].

Ще однією важливою ознакою стресу є підвищення рівня глюкози в крові [19]. Ця гіперглікемічна реакція є метаболічним проявом стресу, але в сучасній анестезіологічній і хірургічній практиці оцінка цієї реакції не однозначна [277].

### **1.9. Локальна температура нижніх кінцівок у пацієнтів з критичною ішемією.**

Людина як біологічне тіло є гомойотермною. Температура тіла в інтервалі від 31 до 42°C є джерелом переважно інфрачервоного теплового випромінювання, на яке припадає близько 85% всієї теплової енергії, що продукується організмом. Температура шкіри і характер її неоднорідності служать інтегральним показником стану живого організму [30, 340]. В формуванні температури шкіри беруть участь кілька факторів, а саме: судинна сітка (артерії, вени, лімфатична система), рівень метаболізму в

органах та теплопровідність шкіри. Головним з них є судинний компонент, який визначає основні напрямки використання інфрачервоної термометрії в клінічній медицині. Регуляція кровотоку мережі капілярів шкіри забезпечується вегетативною нервовою системою. Вона сприяє розширенню або звуженню просвіту капілярів аж до повного їх закриття, що забезпечує регуляцію температури конкретних ділянок шкіри і всього організму в цілому. В нормі в шкірі людини симетричні ділянки мають однаковий кровоток, картина якого стійка і відтворювана у кожного індивіда. При низькому рівні кровотоку (близько 1 мл/хв на 100 г тканини) температура шкіри близька до температури навколишнього середовища, а з його зростанням (100 мл/хв на 100 г тканини) наближається до температури внутрішніх органів. За розрахунковими даними зміни шкірного кровотоку від 2 до 5 мл/см<sup>2</sup>/хв. ведуть до зміни температури шкіри на 2°C. Ці закономірності характерні для всіх людей, та є опідставою для діагностики захворювань за локальними змінами поверхневої температури на симетричних ділянках тіла. Головна причина підвищення локальної температури – запалення будь-якого генезу, при якому відбувається локальне розширення судин мікроциркуляторного русла і посилення обмінних процесів [61, 105]. Причинами зниження локальної температури є: порушення артеріального кровопостачання (атеросклеротичне ураження артерій, тромбози і т.п.), зниження мікроциркуляції (мікроангіопатії різного генезу, порушення вегетативної регуляції судинного тонуусу) [8, 31, 61], виражені порушення функції спинномозкових корінців і периферичних нервів у відповідних зонах іннервації [11, 47].

Тому визначення змін локальної температури дистальних відділів нижніх кінцівок при ішемії на тлі лікування та знеболювання, на наш погляд має прикладне значення. Інтерес у цьому напрямку дослідження викликає метод дистанційної інфрачервоної термометрії. В клінічній медицині метод інфрачервоної термометрії застосовують з 60-х років минулого століття. Метод застосовується для діагностики захворювань та контролю

ефективності лікування [140]. Основним елементом всіх методів реєстрації інфрачервоних променів є чутливий приймач інфрачервоного випромінювання. Метод дистанційної інфрачервоної термометрії безпечний для здоров'я пацієнта і лікаря. Апарат реєструє тільки теплове випромінювання від поверхні тіла пацієнта і нічого не випромінює. Обстеження пацієнтів абсолютно не шкідливе, дистанційне та неінвазивне [100].

### **1.10. Методи знеболювання у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок.**

Одним з основних компонентів лікування ішемічного больового синдрому є адекватна аналгетична терапія, яка з одного боку полегшує біль, а з іншого призводить до оптимізації артеріального тиску, нормалізації сну та покращення якості життя пацієнта. Зменшення інтенсивності болю, якнайменше на 50%, вважається успіхом у лікуванні пацієнтів з КІНК [194]. Особливо актуальною стає проблема знеболювання у цих пацієнтів в періопераційному періоді, що пов'язано як з тривалістю та травматичністю операційних втручань, так і супутніми хворобами та медикаментами, які призначають в цьому періоді [13, 15, 18, 77, 85, 86].

#### **1.1.5. Системна аналгезія при КІНК**

У хворих з хронічним ішемічним больовим синдромом в результаті ураження медіаторами запалення периферичної і центральної нервової системи відбувається виснаження та недостатність антиноціцептивних структур, тому обов'язковим компонентом знеболювання є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які мають знеболюючий та потужний протизапальний ефекти [10, 313]. Однак широкий спектр побічних ефектів не дозволяє використовувати дану групу препаратів в якості монотерапії для лікування хронічного ішемічного больового синдрому [211, 305-308, 341, 343]. Опіодні анальгетики є агоністами опіодних рецепторів антиноціцептивної системи і мають потужну знеболюючу дію.

Моноаналгезія опіоїдами високоефективна, у багатьох хворих вона поєднана зі значними дозозалежними побічними ефектами [26]. Загальні побічні реакції у пацієнтів, що приймають опіоїди для полегшення болю, включають: нудота, блювання, сонливість, свербіж, сухість у роті, міоз і закреп. Рідкісні побічні реакції включають: дозозалежне пригнічення дихання, сплутаність свідомості, галюцинації, марення, кропив'янка, гіпотермія, брадикардія, тахікардія, ортостатична гіпотензія, запаморочення, головний біль, затримка сечі, жовчні спазми, м'язова ригідність, міоклонус [127]. У пацієнтів, які приймають опіоїди тривалий час, спостерігаються толерантність, синдром абстиненції, залежність, опіоїд-індукована гіпералгезія (зниження порогу болю), алодинія. Хронічне вживання опіоїдів може призвести до порушення функцій імунної системи. Опіоїди зменшують поширення макрофагів і клітин-попередників лімфоцитів, а також впливають на диференціювання клітин. Опіоїди можуть також інгібувати міграцію лейкоцитів [127]. Опіоїди можна вводити в організм різними шляхами: ентерально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, інтраназально, трансдермально, сублінгвально, периневрально, епідурально, інтратекально, інтравентрикулярно [152, 154, 156]. Переваги епідурального застосування опіоїдних анальгетиків: опіоїди блокують тільки больову чутливість, практично не впливаючи на гемодинаміку і на моторну функцію [84]. Специфічні ускладнення епідурального введення опіоїдів: відтермінована депресія дихання: 0,2%, свербіж: 20-60%, нудота, блювання: 6-50%, затримка сечі: 4-40%, Herpes simplex labialis до 15% [123]. З огляду на невропатичний характер болю у пацієнтів з КІНК можна застосовувати як опіоїди, так і кетамін [223, 257], габапентин, лідокаїн. У 2005 році Heartsill and Brown опублікували випадок у 56-річного пацієнта, який страждав на КІНК з порушеннями нічного сну із-за болю та розвитком депресії. Прийом габапентину в дозі 1200 мг тричі в день у цього пацієнта значно знизив інтенсивність болю, покращив емоційний стан та зробив можливим проведення фізіотерапевтичного лікування [217]. Автори припустили, що

розвиток депресії може посилювати вазоконстрикцію, підвищувати агрегацію тромбоцитів, що погіршує ішемію, обмежує функціональну активність пацієнта.

Woelk C.J. [349] пропонує наступний підхід до паліативного лікування болю у пацієнтів з КІНК:

- опіоїди залишаються основним методом лікування сильного болю, та їх дозу потрібно титрувати до досягнення оптимального ефекту.
- при недостатній ефективності або розвитку загрозливих побічних дій необхідно проводити зміну опіоїдів.
- необхідно відрізнити біль «прориву» від інцидентного болю у цих пацієнтів. При болю «прориву» необхідно застосовувати «проривні» дози опіоїдів. Для зняття інцидентного болю необхідно використовувати сильні опіоїди короткої дії.
- необхідно починати терапію габапентином якомога раніше, так як він має період титрування.
- необхідно розглядати питання про антидепресанти (інгібітори зворотного захоплення серотоніну, норепінефрину, або малі дози трициклічних антидепресантів), особливо при проявах або загрозі депресії.

У 2010 році Morris-Stiff and Lewis опублікували результати обсерваційного пілотного дослідження 20 пацієнтів з КІНК, які демонстрували біль у спокої на фоні високих доз опіоїдів [259]. Цим пацієнтам призначили габапентин в наростаючій дозі від 300 мг до 1800 мг за добу. Спочатку 19 пацієнтів із 20 мали нічний біль значної інтенсивності, 15 пацієнтів мали гангрену або виразки. 17 пацієнтів закінчили лікування протягом 28 днів. Інтенсивність болю значно знизилася у 15 пацієнтів, за ВАШ від 9 до 5 см. У 15 пацієнтів декларували зменшення болю у спокої на тлі терапії габапентином.

У 2002 році Mitchell and Fallon вивчали ефект одноразової внутрішньовенної ін'єкції кетаміну у пацієнтів з КІНК на тлі опіоїдної терапії з розвитком алодинії, гіпералгезії та гіперпатії, у подвійно-сліпому

рандомізованому дослідженні [257]. Кетамін порівнювали з опіюдом та плацебо. Інфузія кетаміну в дозі 0,6 мг/кг протягом 4 годин на фоні опіюду, який пацієнт постійно отримував, показала статистично достовірне послаблення болю у порівнянні з групою, які отримували плацебо та окремо опіюд.

Серед опіюдів метадон має антинейропатичні властивості, тому при лікуванні пацієнтів з КІНК йому віддають перевагу.

Існують докази ефективності внутрішньовенно введеного лідокаїну при лікуванні ішемічного болю. У 2010 році Fröhlich et al [232] довели в експериментах на 14 здорових волонтерах, що коротка внутрішньовенна інфузія лідокаїну хоч і не демонструє аналгетичний ефект при термальному болі та при нормальній чутливості, але значно знижує ішемічний біль та біль від електричного подразнення. Іранські дослідники доводять ефективність внутрішньовенної інфузії лідокаїну 2 мг/кг, порівняно з морфіном 0,1 мг/кг у пацієнтів з КІНК [173]. Лідокаїн знижував інтенсивність болю за ВАШ з 7,5 до 4,25, тоді, як морфін – з 7,25 до 6,5.

#### 1.1.6. Регіонарна анестезія у пацієнтів з КІНК.

*Спінальна анестезія.* Завдяки легкості засвоєння методики, швидкості настання блоку та мінімальній дозі місцевого анестетика, спінальна анестезія за останні роки стала найпоширенішою серед усіх регіонарних методів анестезії. При реконструктивних операціях у пацієнтів з судинною патологією на сьогодні більшість клінік застосовують спінальну анестезію [82, 124]. Факторами, які стримують використання спінальної анестезії у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок, є гемодинамічна нестабільність (особливо на тлі значної крововтрати), коротка тривалість блоку, порівняно з епідуральною анестезією, та майже повна відсутність слідової аналгезії при завершенні дії спінального блоку. Це призводить до того, що відновлюється одразу сильний біль, що потребує потужного системного знеболювання. Саме такі недоліки спінальної анестезії, обмежують сферу його застосування у пацієнтів з критичною ішемією

нижніх кінцівок такими операціями, як ампутація кінцівки або пальців. Для усунення недоліків спінальної анестезії рекомендують комбінувати її із епідуральною анестезією [16, 17, 21, 45]. В доступній літературі ми не знайшли всебічної оцінки адекватності спінальної анестезії у даної категорії пацієнтів.

*Блоки нервів.* Провідникова анестезія є методом вибору для знеболювання операцій на кінцівках [14, 126, 345, 350]. Застосування блокад нервів саме у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок в періопераційному періоді є досить обмеженим. Однак причиною цього є той факт, що більшість анестезіологів не володіють методами блокад нервів. Теоретично будь-які операції нижче пахвового рівня можливо адекватно знеболити блокуванням нервів: стегового, сідничного, затульного, латерального шкірного нерва стегна. Окрім ізольованого блокування цих нервів, існують також такі проксимальні методи блокад, при яких декілька нервів можна блокувати з одного вколу, наприклад, блокада psoas compartment, паравертебральні блокади та інші [157, 179]. Сучасні методи ідентифікації нервів дещо розширили сферу застосування блокад таких нервів [219, 226, 252, 262, 335-338]. Пролонгація блоку за допомогою катетеризації периневрального простору дозволяє застосовувати їх для досягнення тривалої післяопераційної аналгезії [225, 243, 326, 327]. Окремі дослідження [36, 76, 142] присвячені застосуванню пролонгованих блокад стегового нерва для післяопераційного знеболювання при реконструктивних операціях на судинах нижніх кінцівок. Автори доводять позитивний вплив даної методики на стан мікроциркуляції в оперованій кінцівці [32, 35]. Сандер С.В. [111, 112] оцінював ефективність форсованого внутрішньоартеріального введення місцевого анестетика і десимпатизації в комплексі підготовки до щадних операцій. У 49 хворих з ішемією 4 стадії в ділянку стегового нерва вводили 20 мл 1% новокаїну та 2-4 мл етанолу. Паралельно внутрішньоартеріально форсовано (1-3 мл/сек) вводили 20-80 мл інфузату (гепарин, новокаїн, пентоксифілін, ніотинова кислота). У 43

хворих відзначали клінічне покращення кровообігу гомілки (відчуття тепла, зникнення болю в м'язах, збільшення наповнення підшкірних вен). На рівні ступні клінічне покращення кровоплину мало місце тільки у 26 пацієнтів. При лазерній фотоплетизмографії на рівні візуально життєздатної ділянки ступні, регулярний сигнал отримували у 14 хворих (субкомпенсація колатерального кровообігу), у 35 – нерегулярний хаотичний сигнал (декомпенсація колатерального кровообігу); на гомілці, відповідно, у 38 та у 11 пацієнтів. Дистанція ходи не збільшувалася. Впродовж наступних 14 діб у 37 хворих симптоми КІНК (гангрена, виразки на пальцях та дистальних ділянках кінцівок) прогресували. Ампутація кінцівки була успішною при її виконанні на рівні, з якого отримували регулярний сигнал. Високу ампутацію потребували 37% пацієнтів з групи дослідження та 66% пацієнтів з контрольної групи, які отримували стандартне лікування. В доступній літературі ми не знайшли даних про широке застосування провідникової анестезії у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок для періопераційного знеболювання.

*Пролонгована епідуральна аналгезія.* Пролонговану епідуральну аналгезію проводять в першу чергу для знеболювання. Деякі побічні ефекти пролонгованої епідуральної аналгезії (розширення кровоносних судин) є корисними у хворих на облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, при цьому катетер, який знаходиться в епідуральному просторі кілька днів, можуть використовувати для постійної інфузії анестетика [38, 40, 189].

Післяопераційна епідуральна аналгезія має наступні переваги порівняно з парентеральним введенням анальгетиків:

- ефективне знеболювання без системного використання опіоїдів [198].
- частота післяопераційних ускладнень з боку дихальної та серцево-судинної систем знижується [81].
- частота післяопераційного інфаркту міокарда знижується [148].
- стрес-реакція на операцію скорочується [320].

- перистальтика кишечника покращується за рахунок блокади симпатичної нервової системи.
- використання епідуральної анестезії під час операції знижує об'єм гемотрансфузій [348].

Незважаючи на ці переваги, необхідно обережно застосовувати епідуральну анестезію та аналгезію у осіб з високим ризиком [70, 200]. Головна проблема, яка виникає при застосуванні нейраксіальних методів знеболювання у пацієнтів з КІНК - призначення антикоагулянтів та антиагрегантів. Потрібно чітко дотримуватися інтервалів введення цих препаратів для запобігання таких ускладнень, як епідуральна гематома [57, 62, 71].

#### 1.1.7. Інтервенційні методи лікування болю у пацієнтів з КІНК.

До інтервенційних методів лікування болю у хворих з КІНК відносять: симпатичні блокади, симпектомії, стимуляцію спинного мозку (ССМ). ССМ показана пацієнтам з КІНК на тлі оклюзуючого атеросклерозу, діабетичної нейропатії, синдрому Рейно та васкулітів. Зазвичай її використовують у пацієнтів, які не перенесуть операційне лікування внаслідок тяжкої супутньої патології та при неефективності медикаментозного лікування; при виникненні опіоїдної залежності. До протипоказань ССМ відносять коагулопатії, психічні хвороби. Можливі механізми дії ССМ [172]: зворотний механізм; модуляція нейрональної трансмісії електрохімічної інформації; ортодромні імпульси через стовбур головного мозку можуть активувати нисхідні гальмівні шляхи; модуляція симпатичної нервової системи; вплив на вивільнення нейромодуляторів та нейротрансмітерів; зниження збудливості заднього корінця спинного мозку; підвищення рівня ГАМК; зниження рівня глутамату та аспартату; індукція вивільнення аденозину. ССМ була запропонована як альтернатива ампутації кінцівки у пацієнтів з КІНК та вираженим больовим синдромом. Для цього необхідна імплантація стимулюючого електрода на рівні LIII - LIV та підшкірного генератора імпульсів. В мета-аналізі рандомізованих досліджень

показано позитивний ефект від стимуляції спинного мозку у пацієнтів з КІНК у вигляді зниження інтенсивності болю, зниження частоти ампутацій (на 11%), порівняно з медикаментозним лікуванням протягом 12 місяців. Автори доводять також економічну ефективність стимуляції спинного мозку [334]. Інші автори доводять, що ССМ асоціюється із збереженням кінцівки протягом року на рівні 58-61% [248]. Рекомендують також ССМ для паліативного ведення цих пацієнтів [274], хоч останні дослідження і не підтверджують його ефективності [333]. В проспективному Європейському дослідженні, в якому приймали участь 17 центрів, доведено, що ССМ покращувала стан мікроциркуляції у пацієнтів з КІНК, зменшувала біль. Збереження кінцівки протягом 12 місяців становила 78% – у групі з ССМ, та 50% – в групі без ССМ [310]. Дані Кохрейновської бази доводять перевагу ССМ перед медикаментозним лікуванням у пацієнтів з КІНК, які не є кандидатами для реконструктивних операцій [334]. Стимуляція спинного мозку може відігравати позитивну роль в лікуванні болю у пацієнтів з КІНК, однак необхідні подальші дослідження для оцінки ступеня ризику та користі цього методу. Деякі автори рекомендують локальну аплікацію шоківих імпульсів та декларують покращення мікроциркуляції, зменшення болю від такого методу лікування [197].

### **1.11. Симпатичні блокади в лікуванні пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок.**

Серед хворих з облітеруючими захворюваннями артерій нижніх кінцівок найтяжчу категорію складають пацієнти похилого та старечого віку з дистальною формою ураження судин гомілки та ступні. Одним із способів покращення периферичної гемодинаміки у таких хворих є проведення поперекової симпатектомії або поперекових симпатичних блокад в комплексі лікувальної програми [63]. Поперекову симпатичну блокаду використовують з метою впливу на регулятори тонуусу судин, зокрема на симпатичну нервову систему з метою розширення їх просвіту, оскільки периферичний ангіоспазм

відіграє значну роль в розвитку ішемічного синдрому при захворюваннях судин кінцівок. Симпатична блокада блокує судинозвужувальні імпульси, які передаються по симпатичних нервах до м'язів судин кінцівки. Це забезпечує максимальну дилатацію артеріальних судин: зменшується периферичний опір кровотоку, внаслідок чого збільшується приток крові до кінцівки. Підсилюється шкірна мікроциркуляція. Симпатична блокада ліквідує стан артеріального гіпертонусу у хворих облітеруючими захворюваннями судин і, таким чином, покращує регіонарну гемодинаміку. На тлі симпатичної блокади спостерігається значне збільшення кровотоку при дистальних формах облітеруючого атеросклерозу, також зменшується небезпека післяопераційного тромбозу і підвищується ефективність реконструктивних операцій у хворих з тяжкою ішемією кінцівки [258]. При облітеруючих захворюваннях гіпертонус симпатичних нервів перешкоджає судинорозширювальній дії медикаментів. На тлі симпатичної блокади артерії набувають підвищеної чутливості до гуморальних факторів, при цьому значно підсилюється ефект судинорозширюючих препаратів [247]. Симпатична блокада стимулює розвиток колатерального кровообігу. Механізм стимуляції розвитку колатерального кровообігу під впливом повторних симпатичних блокад у хворих облітеруючими захворюваннями артерій нижніх кінцівок полягає в розширенні відносно «здорових» артеріальних гілок і підсиленні шкірної мікроциркуляції.

Діагностична і терапевтична дія симпатичних блокад при хронічному болю зумовлена наступними механізмами:

- блокада аферентних вісцеральних ноціцептивних волокон може призвести до ослаблення або усунення вісцеральних болей;
- блокада симпатичних аферентних волокон може призупинити взаємодію між ноціцептивною і симпатичною нервовою системами при симпатичних болях, обумовлених комплексними синдромами місцевих болей;

- призводячи до дилатації, симпатична блокада може послабити ішемічні болі і прискорити загоєння хронічних виразок при неоперабельному захворюванні периферичних судин [182].

У зв'язку з тим, що симпатичні ганглії відділені від соматичних нервів (за винятком торакальної області) є можливість проведення селективної блокади симпатичних стовбурів без порушення сенсорних та моторних функцій [63,182]. Симпатичну іннервацію судин нижніх кінцівок забезпечують постгангліонарні волокна черевної частини автономної нервової системи. З одного боку ці волокна через сірі з'єднувальні гілки входять до складу соматичних нервів поперекового сплетіння. Блокада соматичних нервів супроводжується моторним, сенсорним та вегетативним блоками. З іншого боку симпатичні гілки від поперекових вузлів входять до складу верхнього підчеревного сплетіння (*plexus hypogastricus superior*), які огортають біфуркацію аорти та розповсюджуються по ходу клубових артерій, потім стегнових артерій та їх розгалужень. Іннервація від верхнього підчеревного сплетіння розповсюджується по стінці артерій до периферії [113, 182]. Блокада цього сплетіння призводить до селективної блокади вегетативної іннервації тазових органів, судин нижніх кінцівок без моторного та сенсорного блоків. Симпатичну блокаду судин нижніх кінцівок використовують для зняття вазоспазму у пацієнтів з ішемією нижніх кінцівок. Блокада забезпечує покращення мікроциркуляції, зменшення болю, а також прогнозує ефект від майбутньої симпатектомії. Ускладнення та невисока ефективність поперекової симпатичної блокади обмежують її застосування [178, 182, 274]. Хоча ця методика не рекомендована в гайдлайні США [294], більшість авторів рекомендують її для лікування пацієнтів з облітеруючими захворюваннями артерій нижніх кінцівок, особливо при неможливості проведення радикальних хірургічних реконструкцій, внутрішньосудинних втручань [63, 103,182, 240, 316]. Симпатичні блокади останнім часом займають все більше місце в репертуарі анестезіологів. Це пов'язано з розвитком нових галузей хірургії, таких як ендovasкулярні

втручання на органах малого тазу, хірургія судин нижніх кінцівок. До ускладнень поперекових симпатичних блокад відносяться: пошкодження нирок та інших органів черевної порожнини; блокада та невралгія соматичних нервів поперекового сплетіння; травмування міжхребцевого диску з подальшою його дегенерацією, з утворенням гриж, ушкодження сегментарних нервів; можливість субарахноїдального потрапляння анестетика через рукави твердої мозкової оболонки по ходу спинно-мозкових нервів; потрапляння місцевого анестетика в просів судин з небажаним системним ефектом, стриктура уретри після ін'єкцій спирту та фенолу для симпатиколізу; інфікування при катетерних технологіях; проблеми з еякуляцією при двобічному блоці у молодих осіб; хронічний біль у попереку; поломка голки: частинки голки необхідно тут же знаходити та видаляти, оскільки вони можуть мігрувати куди завгодно; неадекватний блок – при цьому його можна повторити, для запобігання передозуванню анестетика не раніше, ніж через 45 хвилин.

Багато дослідників погоджуються з тим, що проблема лікування пацієнтів з КІНК на сьогодні є далекою від вирішення, а тому в цьому напрямку потрібні подальші дослідження [169, 183, 249, 264, 296, 309].

### **Висновки до розділу 1.**

Таким чином, аналіз даних сучасної літератури з проблем періопераційного знеболювання у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок дозволив виявити наступні невирішені питання:

системне знеболювання наркотичними анальгетиками та нестероїдними протизапальними препаратами не можуть забезпечити адекватного лікування хронічного болю у цих пацієнтів; це також загрожує побічними ефектами при тривалому застосуванні такої аналгезії. Методом вибору у даній категорії пацієнтів для періопераційного знеболювання є пролонгована епідуральна аналгезія/анестезія. Необхідність контролю гемодинамічних показників на тлі епідуральної аналгезії диктує необхідність знаходження пацієнтів у ВРІТ, що збільшує вартість лікування.

Пролонгована епідуральна аналгезія потребує удосконалення методики в залежності від інтенсивності болю, гемодинамічних показників пацієнта. Застосування спінальної анестезії, провідникових блокад у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок потребують уточнення показань, розробки оцінки адекватності. З огляду на ішемічний компонент болю при КІНК необхідно дослідити кореляцію інтенсивності болю із вегетативним компонентом анестезії за допомогою інфрачервоної термометрії.

Методики поперекової симпатичної блокади в лікуванні хронічного болю у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок мають ряд ускладнень, а тому потребують удосконалення, які б мінімізували ці ускладнення та підвищили ефективність таких блокад.

## РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ, ОБСЯГ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Характеристика пацієнтів і розподіл їх за групами.

Нами обстежено 120 пацієнтів, які лікувалися у відділенні серцево-судинної хірургії КЗОЗ «Харківська обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» з приводу хронічної ішемії нижніх кінцівок протягом 2011-2014 років.

Дизайн дослідження: пацієнти розподілені на 4 групи в залежності від методу знеболювання.

1 група (n=50): епідуральне знеболювання на всіх етапах: перед- та післяопераційному періодах – постійна інфузія в епідуральний простір 0,2% розчину ропівакаїну зі швидкістю 5-8 мл/год, інтраопераційно – введення в епідуральний простір болюсно розчину ропівакаїну 0,75% – 20 мл, фентанілу 0,005% – 1 мл. Пацієнти отримували також НПЗП.

2 група (n=30): перед операцією та після неї проводилося знеболювання наркотичним анальгетиком (тримеперидин) у комбінації з НПЗП; операція в умовах спінальної анестезії – субарахноїдально розчин бупівакаїну 0,5% – 4,0 мл.

3 група (n=20): до і після операції проводилося знеболювання наркотичним анальгетиком (тримеперидин) в комбінації з НПЗП; операція в умовах знеболювання методом блокад периферичних нервів: блокада сідничного, стегнового, затульного нервів.

4 група (n=20): пацієнти, яким проводилися поперекові симпатичні блокади за власною методикою.

Всім пацієнтам 1, 2, 3 груп проведено операційне лікування з приводу критичної ішемії 3-4 ступеня (за класифікацією Фонтейна), на неоперованій нижній кінцівці пацієнти мали прояви хронічної ішемії 1-2 ступеня.

Пацієнти 4 групи отримували консервативну терапію з приводу КІНК, 2 пацієнтам з цієї групи проведено симпатеکتомії.

Вік хворих становив від 44 до 75 років, середній вік хворих складав 62,8 років. Середнє перебування на лікуванні складало  $17,3 \pm 3,8$  діб.

Докладна характеристика пацієнтів наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Клінічна характеристика досліджуваних хворих, (M $\pm$ m)

Показник	Група досліджуваних			
	1	2	3	4
Кількість хворих	50	30	20	20
Чоловіки	47	29	17	18
Жінки	3	1	3	2
Вік, роки	62 $\pm$ 8,4	62,2 $\pm$ 7,5	61,5 $\pm$ 11,6	62,8 $\pm$ 13
Тривалість доопераційного знеболювання, годин	24	24	24	24
Тривалість операції, хв	179,6 $\pm$ 90,7	137,3 $\pm$ 92	101,6 $\pm$ 82,3	---
Тривалість анестезії, хв	227 $\pm$ 80,9	229,4 $\pm$ 79,4	244,3 $\pm$ 91,3	---
Тривалість післяопераційного знеболювання, годин	72	72	72	72

На тлі знеболювання хворі отримували наступну терапію: ксантинолу нікотинат (або нікотинову кислоту) внутрішньовенно краплинно, гепарин в профілактичній дозі (після операції), за показаннями антибактеріальну терапію, інгібітор протонної помпи – омепразол внутрішньовенно. Премедикація перед операцією була стандартною в усіх пацієнтів: розчин атропіну (0,01 мг/кг) (при відсутності протипоказань для введення м-холіноблокаторів – постійна форма миготливої аритмії тощо), дифенгедрамін

(20 мг), тримеперидин (20 мг), які вводили внутрішньом'язово за 40 хвилин до операції.

Відбір хворих проводили на основі критеріїв включення та виключення. Критерії включення до дослідження: наявність атеросклеротичної оклюзії артерій нижніх кінцівок 3-4 ст. (за класифікацією Фонтейна) з вираженим больовим синдромом, операційний ризик II-III за ASA, інформована згода пацієнта на проведення дослідження, дозвіл етичної комісії на проведення дослідження. Критерії виключення: відмова хворого, непереносимість місцевих анестетиків або знеболюючих препаратів, супутня патологія в стадії декомпенсації (операційний ризик IV-V за ASA).

Більшість пацієнтів мали супутню патологію (табл. 2.2.)

Таблиця 2.2.

Структура супутньої патології у досліджуваних пацієнтів, n (%)

Супутня патологія	Групи досліджуваних							
	1		2		3		4	
	к-сть	%	к-сть	%	к-сть	%	к-сть	%
ІХС	47	94,0	30	100	19	95,0	18	90,0
Гіпертонічна хвороба 2-3 ст.	43	86,0	28	93,3	18	90,0	15	75,0
Післяінфарктний кардіосклероз	6	12,0	1	3,3	6	30,0	2	10,0
Виразкова хвороба шлунку або 12-палої кишки	4	8,0	1	3,3	1	5,0	3	15,0
Стан після ГПМК	3	6,0	2	6,6	2	10,0	3	15,0

Структура операційних втручань у досліджуваних хворих по групах представлена у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3.

Структура операційних втручань у групах, досліджуваних, n (%)

Назва операції	Групи досліджуваних							
	1		2		3		4	
	к-сть	%	к-сть	%	к-сть	%	к-сть	%
Резекція аневризм периферичних артерій	2	4,0	-	-	2	10,0	-	-
Клубово- стегнове шунтування	8	16,0	3	10,0	-	-	-	-
Реконструкція анастомозу	9	18,0	14	46,6	2	10,0	-	-
Стегново- підколінне шунтування	16	32,0	7	23,3	-	-	-	-
Аорто- біфеморальне шунтування	6	12,0	-	-	-	-	-	-
Тромбемболектомії з периферичних артерій	9	18,0	6	20,0	5	25,0	-	-
Пластика периферичних артерій	-	-	-	-	2	10,0	-	-
Ампутації дистальних відділів кінцівок	-	-	-	-	9	45,0	-	-
Лікувальна поперекова симпатична блокада	-	-	-	-	-	-	20	100
Всього	50	100	30	100	20	100	20	100

## 2.2. Протоколи знеболювання.

### 2.2.1. Протокол знеболювання пацієнтів 1 групи.

Для проведення періопераційного знеболювання методом пролонгованої аналгезії/анестезії за 1 добу до реконструктивної операції

хворому встановлювали епідуральний катетер. Методику виконували наступним чином: в якості преінфузії перед епідуральною пункцією хворому внутрішньовенно вводили кристалоїдні розчини в дозі 10 мл/кг. В положенні лежачи на боці, в асептичних умовах, після 3-кратної обробки місця пункції 70% розчином етанолу, під місцевою анестезією 0,5% розчином лідокаїну – 4,0 мл, проводили пункцію епідурального простору на рівні LII – LIII. Після ідентифікації епідурального простору вводили тест-дозу місцевого анестетика – 3,0 мл. Через 5 хвилин оцінювали вираженість сенсорного блоку; при відсутності ознак останнього вводили болюсну дозу місцевого анестетика з розрахунку: 1 мл розчину на 1 сегмент спинного мозку при рості хворого 150 см і 0,1 мл на сегмент на кожні 5 см понад 150 см. Вводили катетер у епідуральний простір на глибину 4–5 см в краніальному напрямі, і його надійно фіксували лейкопластирем по всій довжині вздовж хребта (до надпліччя). Налагоджували постійну інфузію місцевого анестетика – ропівакаїну в концентрації (2 мг/мл) в епідуральний простір інфузоматом, в який встановлювали шприц об'ємом 50 мл заповнений цим розчином. Початкова швидкість інфузії становила 6 мл/год. Через 20 хвилин оцінювали інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) і показники гемодинаміки (АТ, ЧСС) порівняно з вихідними. Ці ж показники оцінювали через 40, 60 і 120 хвилин від початку інфузії місцевого анестетика в епідуральний простір. Якщо інтенсивність болю за ВАШ не перевищувала 4, швидкість інфузії залишали без змін. Якщо інтенсивність болю за ВАШ перевищувала 4, швидкість збільшували до 8 мл/год. Зазвичай така швидкість інфузії була достатньою для зниження інтенсивності болю < 4. Інфузію ропівакаїну продовжували 24 години аж до переведення хворого в операційну.

Для забезпечення інтраопераційної анестезії епідурально болюсно вводили 18,0 мл 0,5% розчину ропівакаїну з додаванням 50 мкг фентанілу. Седацію під час операції проводили діазепамом (10 мг), натрію оксибутиратом  $35,5 \pm 12,7$  мг/кг, тіопенталом натрію  $2,8 \pm 1,3$  мг/кг.

Після переведення хворих в післяопераційну палату оцінювали гемодинамічні показники (АТ, ЧСС). Якщо АТ становив не нижче 120/80 мм рт. ст. та ЧСС в межах 70-90 уд/хв., продовжували інфузію розчину ропівакаїну в епідуральний простір з початковою швидкістю 6 мл/год. Корекцію швидкості інфузії проводили через 30-60 хвилин в залежності від інтенсивності болю і гемодинамічних показників. Інфузію в епідуральний простір продовжували протягом 72 годин доби після операції. Пацієнти на всіх етапах отримували стандартне знеболювання кеторолак по (30 мг в/м 1 раз на добу).

#### 2.2.2. Протокол знеболювання пацієнтів 2 групи.

Для проведення періопераційного знеболювання нестероїдними протизапальними препаратами в комбінації з наркотичними анальгетиками ми застосовували наступну схему знеболювання. В доопераційному періоді внутрішньом'язово вводили кеторолак 2-3 рази на добу в дозі 30 мг, при недостатньому ефекті від знеболювання (інтенсивність болю за ВАШ більше 4), додатково вводили тримеперидин 2% - 1,0 в/м, однак не більше ніж 3 рази на добу.

Інтраопераційне знеболювання забезпечували методом спінальної анестезії. Перед проведенням спінальної анестезії проводили інфузійну терапію кристалоїдних розчинів 10мг/кг внутрішньовенно крапельно. В положенні хворого лежачи на боці в асептичних умовах після 3-кратної обробки місця пункції 70% розчином етанолу на рівні LIII-LIV проводили субарахноїдальну пункцію голкою G-25. Після ідентифікації субарохноїдального простору вводили 3,5-4,0 мл гіпербаричного розчину 0,5% бупівакаїну. На місце пункції накладали асептичну пов'язку. Постійно проводили моніторинг гемодинамічних показників. При зниженні систолічного АТ (АТс) нижче 80 мм рт.ст., діастолічного АТ (АТд) нижче 60 мм рт.ст. вводили для корекції гемодинаміки внутрішньовенно 1% розчин

фенилефрину в дозі 25-50 мкг. Крім того, за показаннями кристалоїдні та колоїдні розчини до досягнення цільових значень АТ.

В післяопераційному періоді після закінчення знеболюючої дії спінальної анестезії вводили р-н кеторолаку 2-3 рази на добу в дозі 30 мг внутрішньом'язово, а при недостатньому ефекті р-н тримеперидину 2% - 1,0 внутрішньом'язово, однак не більше ніж 3 рази на добу, на протязі 72 годин.

### 2.2.3. Протокол знеболювання пацієнтів 3 групи.

У пацієнтів 3 групи доопераційне знеболювання проводили нестероїдними протизапальними препаратами в комбінації з наркотичними анальгетиками. Знеболювання проводили внутрішньом'язовим введенням р-ну кеторолаку 2-3 рази на добу в дозі 30 мг, при недостатньому ефекті від знеболювання інтенсивність болю за ВАШ більше 4, додатково вводили р-н тримеперидину 2% - 1,0 внутрішньом'язово, однак не більше ніж 3 рази на добу. Інтраопераційне знеболювання забезпечували методом блокади периферичних нервів. При «малих» ампутаціях на ступнях достатньо було блоку тільки сідничного нерва. При ампутаціях на гомілці блокували сідничний та стегновий нерви.

Блокаду сідничного нерва проводили трансглютеальним доступом (за Лабатом). В асептичних умовах під місцевою анестезією 0,25% розчином лідокаїну – 3,0 мл знеболювали шкіру і підшкірну клітковину в точці вколу, яка знаходиться на перпендикулярі, проведеному від середини відстані між trohanter major та spina iliaca posterior superior, на 5 см. При отриманні парестезії або відповіді від стимуляції нерва, після аспіраційної проби периневрально вводили (30 мл 0,25% розчину) бупівакаїну. На місце вколу – асептична пов'язка.

Блокаду стегового нерва проводили із пахвового доступу. Під місцевою анестезією 0,25% розчином лідокаїну - 2,0 мл проводили знеболювання шкіри і підшкірної клітковини в точці вколу, розташованою на лінії, яка знаходиться на 2,5 см нижче пупартової зв'язки безпосередньо

поруч і латеральніше а. femoralis на 0,5 см. При отриманні парестезії або м'язової відповіді на нейростимуляцію, перинеурально вводили 20 мл 0,25% розчину бупівакаїну. В післяопераційному періоді після закінчення знеболюючої дії провідникової анестезії знеболювання проводили введенням р-ну кеторолаку 2-3 рази на добу в дозі (30 мг), протягом 72 годин.

#### 2.2.4. Протокол знеболювання пацієнтів 4 групи.

Пацієнтам 4 групи виконували поперекову симпатичну блокаду за власною методикою. Хворий лягав на бік протилежний по відношенню до ураженої кінцівки. Між кушеткою та боковою поверхнею тулуба підкладали валик, який дозволяв збільшити відстань між вільним краєм XII ребра та гребенем клубової кістки на стороні блокади. В асептичних умовах після 3-кратної обробки місця пункції 70% розчином етанолу, відмежовували зону втручання стерильним матеріалом. Проводили лінію по остистим відросткам хребта, перпендикулярно до неї проводили лінію в проміжку між IV та V поперековими хребцями. З точки перетину ліній латерально відкладали 6,0 см, яка була точкою пункції. В точці пункції проводили інфільтраційну анестезію шкіри та підшкірної клітковини 0,5 % розчином лідокаїну. Для симпатичної блокади використовували голку для нейростимуляції 22G довжиною 150 мм. Параметри стимуляції: сила струму 1 мА, частота 0,1 Гц. Пункцію проводили під кутом 30° по відношенню до сагітальної площини або 60° по відношенню до фронтальної площини тіла по верхньому краю поперечного відростка LIV до появи відповіді від нервів поперекового сплетіння «пляска надколінника». Проводили голку глибше, відповідь від нервів поперекового сплетення зникала, при подальшому проведенні голка стикалась з боковою поверхнею тіла LIV. Голку проводили повз тіла LIV ще на 1,0 см. Проводили аспіраційну пробу, при відсутності крові в шприці в міжфасціальний простір вводили тест-дозу 2,0 мл місцевого анестетика. Протягом 5 хвилин. спостерігали за ознаками спінального блоку. При його відсутності вводили розчин 0,5% лідокаїну – 30 мл. Індикатором попадання в

міжфасціальний простір було відчуття легкості та потепління нижньої кінцівки у хворого. На місце пункції накладали асептичну пов'язку. Після проведення блокади на протязі 2 годин хворому пропонували ліжковий режим для профілактики ортостатичних реакцій.

### **2.3. Методи дослідження пацієнтів.**

Гемодинамічні параметри (артеріальний тиск систолічний, діастолічний та середній, частота пульсу), насичення гемоглобіну киснем, ЕКГ реєстрували трьохканальним електрокардіографом «ЮКАРД-100».

Визначення рівня кортизолу і пролактину в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем ООО «Компанія Алкор Био». Вимірювання проводили фотометром Sunrise (фірма TECAN, Австрія. Номер в державному реєстрі У1922-04). Результати обробляли за допомогою програми Magelan 4.00. Концентрацію глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом. Згідно інструкцій до наборів реагентів, які використовувалися при дослідженні, норма в сироватці крові для кортизолу складала від 150 до 660 нмоль/л, пролактину – від 105 до 726 мМО/л, глюкози крові 4,22 – 6,11 ммоль/л.

Визначення температури шкіри проводили інфрачервоним термометром «Нимбус-420» на різних етапах знеболювання на різних ділянках обох нижніх кінцівок. Вимірювали температуру на I та V пальцях стоп, на латеральній та медіальній поверхнях гомілок, на передній та латеральній поверхнях стегон.

Інтенсивність болю визначали за допомогою стандартної візуальної аналогової шкали (ВАШ), довжиною 10 см.

Математичні розрахунки при розробці оптимізованого доступу поперекової симпатичної блокади проводили на 30 томограмах поперекового та крижового відділу хребта. Томограми взяті з архіву відділення променевої діагностики Харківської обласної клінічної лікарні «Центр екстреної

медичної допомоги та медицини катастроф». Вік пацієнтів складав від 29 до 76 років. Вимірювання проводили за допомогою програми «eFilmLite».

#### **2.4. Патоморфологічні дослідження.**

Патоморфологічні дослідження проведені на 20 небальзованих трупах у патолого-анатомічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф». Проводили експериментальне моделювання поперекових симпатичних блокад за розробленою методикою з введенням аналогу місцевого анестетика – розчину метиленової синьки. Після цього при розтині досліджували шляхи розповсюдження барвника. Ретельне описання методики наведено в розділі 6.

#### **2.5. Статистичні методи обробки результатів дослідження.**

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою статистичного пакету MS Office Excel та Statistica [7, 20]. Для порівняльної оцінки показників використані методи математичної статистики параметричні і непараметричні. Вибір методу залежав від нормального розподілу у вибірці. Визначали середнє значення ( $M$ ) досліджуваних параметрів, стандартне відхилення ( $\sigma$ ), похибку середнього значення ( $m$ ). Достовірність різниць між групами та етапами дослідження оцінювали за допомогою критерію Ст'юдента. Розрахунок середнього значення, стандартного відхилення, похибки середнього значення, довірчого інтервалу проводили для кількісних показників; для порівняння якісних показників використали  $\chi$ -квадрат. Відмінність вважали достовірно вірогідною, якщо  $p < 0,05$ . Для виявлення взаємозв'язків між параметрами застосовували кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнту кореляції ( $r$ ).

### РОЗДІЛ 3. ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ПАЦІЄНТІВ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ ЗНЕБОЛЮВАННЯ

#### **3.1. Динаміка артеріального тиску та частоти пульсу у пацієнтів 1-3 груп.**

Одним з основних компонентів лікування хронічного ішемічного больового синдрому є адекватна аналгетична терапія, яка з одного боку полегшує біль, а з іншого сприяє нормалізації артеріального тиску.

Ми аналізували показники гемодинаміки у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок при різних видах періопераційного знеболювання.

Досліджували зміни значення систолічного артеріального тиску (АТс), діастолічного артеріального тиску (АТд), середнього артеріального тиску (АТсер) та частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Отримані результати в 1, 2 та 3 групах представлені в таблицях 3.1, 3.2, 3.3 у вигляді середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення. Гемодинамічні показники наведені в таблицях на наступних етапах: 1 – при надходженні до відділення, 2 – на тлі передопераційного знеболювання, 3 – після премедикації, 4 – після анестезії в операційній, 5 – максимальне значення під час операції, 6 – мінімальне значення під час операції, 7 – перша доба після операції, 8 – друга доба після операції, 9 – третя доба після операції, 10 – четверта доба після операції, 11 – при виписці.

Артеріальна гіпертензія була характерною у хворих всіх чотирьох груп до початку лікування та знеболювання внаслідок больового синдрому та наявності у хворих атеросклеротичних змін у судинах.

Таблиця 3.1.

Гемодинамічні показники пацієнтів 1 групи, (M±σ)

Пара- метри	Етапи дослідження										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
АТс, мм рт.ст.	156,5 ±18,1	131,2 ± 15,5 ***	135,1 ±15,7 ***	125,7 ±15,9 ***	136,1 ± 23,7 ***	116,4 ±17,0 ***	128,1 ±12,2 ***	130,0 ±9,0 ***	130,9 ±9,2 ***	137,7 ±10,3 ***	139,1 ±8,2 ***
АТд, мм рт.ст.	93,0 ±9,0	80,5 ± 10,1 ***	81,0 ±10,2 ***	75,3 ±10,8 ***	81,6 ±11,3 ***	70,4 ±10,3 ***	76,8 ±8,0 ***	78,9 ±6,7 ***	78,9 ±7,4 ***	83,0 ±7,6 ***	84,8 ±6,2 ***
АТ сер., мм рт.ст.	114,2 ±9,9	97,4 ±10,7 ***	99,0 ±10,6 *	92,2 ±11,2 ***	99,8 ±13,3 ***	85,8 ±11,7 ***	93,9 ±8,4 ***	95,9 ±6,4 **	96,2 ±6,9	101,3 ±7,6 ***	102,9 ±5,6 **
ЧСС, ударів за хв.	86,2 ±13,8	76,3 ±12,5 ***	82,6 ±11,1 ***	76,2 ±112,9 ***	83,0 ±11,0 *	69±9,3 ***	74,0 ±9,5 ***	73,2 ±8,8 ***	73,1±7,7 ***	73,2 ±7,3 ***	74,0 ±6,4 ***

Примітка: \* –  $p < 0,05$  \*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; порівняно з параметрами при надходженні до відділення.

Середній рівень АТс при надходженні до відділення коливався в межах 150-156 мм рт.ст., міжгрупова різниця була статистично незначною ( $p=0,63$  між 1 та 2 групами,  $p=0,49$  між 2 та 3 групами,  $p=0,29$  між 1 та 3 групами).

Таблиця 3.2.

## Гемодинамічні показники пацієнтів 2 групи, (M±σ)

Пара- метри	Етапи дослідження										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
АТс, мм рт.ст.	154,5 ±16,0	146,1 ±13,6 ***	141,8 ±18,2 **	125,3 ±14,4,7 ***	146,3 ±17,7 *	122,0 ±14,9 ***	144,5 ±10,5 ***	145,5 ±10,4 ***	143,0 ±11,8 ***	143,0 ±11,8 ***	144,4 ±10,1 ***
АТд, мм рт.ст.	96,4 ±9,8	90,8 ±10,5 ***	91,7± 9,7 ***	78,9 ±10,1 ***	89,4 ±14,4 *	72,6 ±11,2 ***	88,7 ±8,8 ***	90 ±8,3 ***	89, ±8,3 ***	89,3 ±8,4 ***	88,2 ±8,4 ***
АТ сер., мм рт.ст.	115,8 ±10,8	109,2 ±10,4	108,4 ±10,6	94,4 ±9,4	108,3 ±14,1	89,2 ±11,7	107,3 ±8,1	108,5 ±8,5	107,3 ±8,2	107,6 ±8,5	107,0 ±7,8
ЧСС, ударів за хв.	84,0 ±5,7	79,7 ±8,5 ***	82,6 ±10,5	74,0 ±12,7 ***	82,8± 11,5	68,6 ±8,2 ***	79,4 ±7,2 *	79,9 ±5,4	78,3 ±5,4 **	77,2 ±5,8 ***	76,7 ±6,2 ***

Примітка: \* –  $p < 0,05$  \*\* –  $p < 0,01$  \*\*\* –  $p < 0,001$ ; порівняно з параметрами при надходженні до відділення.

Вихідний рівень АТд становив 93-96 мм рт.ст., між групами різниця була статистично не суттєвою ( $p=0,76$  між 1 та 2 групами,  $p=0,51$  між 2 та 3 групами,  $p=0,73$  між 1 та 3 групами). Помірну тахікардію (ЧСС=85-95/хв), яка мала місце у всіх групах при надходженні до відділення, можна пояснити больовим стресом.

Таблиця 3.3.

Гемодинамічні показники пацієнтів 3 групи, (M±σ)

Пара- метри	Етапи дослідження										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
АТс, мм рт.ст.	160,0 ±32,3	151,8 ±27,3 ***	152,1 ±29,3 **	136,7 ±30,9 ***	139,6 ±20,3 ***	122,2 ±27,4 ***	138,4 ±20,6 ***	139,2 ±20,1 ***	138,7 ±19,4 ***	138,5 ±15,2 ***	140,6 ±15,1 ***
АТд, мм рт.ст.	95,0 ±14,3	90,7 ±12,2 ***	91,4 ±12,4 **	81,4 ± 13,3 ***	87,3 ±10,8 **	81,4± 13,3 ***	86,0 ± 10,9 ***	88,4, ±11,6, ***	89,0± 11,9 ***	89,5 ± 9,5 ***	92,0 ± 10,1 **
АТ сер., мм рт.ст.	117,7 ±20,0	112,2 ±16,6 *	112,1 ±17,1	100,7 ±18,5 ***	105,4 ±13,9	94,9 ±17,8 **	104,3±13,4 **	106,1 ±13,2	105,7 ±13,9	105,8 ±10,8	107,8 ±11,8
ЧСС, ударів за хв.	93,6 ±12,2	90,2 ±10,5 **	92,9 ±10,5	84,9 ±11,8 ***	92,3 ±13,7	77,2 ±14,8 ***	84,7± 9,6 ***	84,8 ±9,9 ***	84,3 ± 9,9 ***	84,5±9,1 ***	83,4 ±9,8 ***

Примітка: \* –  $p < 0,05$  \*\* –  $p < 0,01$  \*\*\* –  $p < 0,001$ ; порівняно з параметрами при надходженні до відділення.

На тлі передопераційного знеболювання у першу добу перебування у відділенні найнижчі показники АТс, АТд, АТ сер та ЧСС спостерігалися в 1-й групі, де проводилося епідуральне знеболювання: АТс знизився на 25 мм рт.ст ( $p=2,6 \times 10^{-18}$ ), АТд – на 13 мм рт.ст ( $p=2,4 \times 10^{-11}$ ), ЧСС – на 11 ударів/хв. ( $p=3,7 \times 10^{-10}$ ). В 2-й групі АТс знизився порівняно з вихідним рівнем в середньому на 8 мм рт.ст ( $p=2,7 \times 10^{-07}$ ), АТд – на 5 мм рт.ст. ( $p=4,09 \times 10^{-07}$ ), ЧСС – на 2 удари/хв. ( $p=0,0005$ ). В 3-й групі АТс знизився порівняно з вихідним рівнем в середньому на 10 мм рт.ст ( $p=0,006$ ), АТд – на 6 мм рт.ст. ( $p=0,005$ ), ЧСС – на 4 удари/хв. ( $p=0,02$ ). Показник АТ сер. в 1 групі на етапі передопераційного знеболювання знизився на 16,8 мм рт. ст ( $p=3,18 \times 10^{-16}$ ). В 2 групі на 6, 6 мм рт.ст. ( $p=1,97 \times 10^{-8}$ ). В 3 групі на 5,5 мм рт. ст. ( $p= 0,016$ ).

Таким чином, можна констатувати, що знеболювання методом пролонгованої епідуральної анестезії ропівакаїном найбільш ефективно стабілізує гемодинамічні показники у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок. Знеболювання наркотичним анальгетиком (тримеперидин) в комбінації з НПЗП не забезпечує стабільних та рівномірних показників гемодинаміки на передопераційному етапі.

Після премедикації спостерігалось незначне підвищення АТс, АТсер, АТд та ЧСС у хворих всіх груп, що можна пояснити м-холінолітичним ефектом атропіну. Ці зміни порівняно з попереднім етапом дослідження були статистично значущими стосовно ЧСС у всіх групах ( $p < 0,05$ ), та незначними ( $p > 0,05$ ) стосовно АТс, АТд та АТ сер.

Після проведення анестезії (в 1-й групі – епідуральна, в 2-й групі – спінальна, в 3-й групі – блокади нервів) до початку операції спостерігались зниження АТс порівняно з попереднім етапом в 1-й групі на 10 мм рт.ст ( $p = 1,9 \times 10^{-08}$ ), в 2-й групі – на 18 мм рт.ст. ( $p = 0,001$ ), а в 3-й групі – на 11 мм рт.ст. ( $p = 0,0037$ ). АТд також знижувався на цьому етапі: в 1-й групі на 6 мм рт.ст ( $p = 7,5 \times 10^{-07}$ ), в 2-й групі – на 12 мм рт.ст. ( $p = 0,0008$ ), а в 3-й групі – на 8 мм рт.ст. ( $p = 6,4 \times 10^{-05}$ ). АТ сер порівняно з попереднім етапом знизився в 1-й групі на 6,8 мм. рт. ст., ( $p = 7,4 \times 10^{-09}$ ), в 2-й групі на 9 мм рт.ст. ( $p = 6,3 \times 10^{-05}$ ), в 3-й групі на 11,4 мм рт.ст. ( $p = 7,1 \times 10^{-09}$ ), ЧСС на тлі анестезії знизилася на 7 ударів/хв. ( $p = 3,5 \times 10^{-09}$ ) в 1-й групі, на 8 ударів/хв. – в 2-й групі ( $p = 0,0008$ ), на 9 ударів/хв. – в 3-й групі ( $p = 3,1 \times 10^{-05}$ ). Таким чином, у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок найбільш виражене зниження АТ обумовлює спінальна анестезія, тоді як гемодинамічні зміни на тлі епідуральної анестезії та блокад нервів однакові.

Під час операції максимальне значення АТс в 1-й групі становило в середньому 136 мм рт.ст., в 2-й групі – 149 мм рт.ст., а в 3-й групі – 137 мм рт.ст. АТ сер в 1-й групі становив 99,8 мм.рт.ст., в 2-й групі – 108,3 мм.рт. ст., в 3-й групі – 105,4 мм.рт.ст. Міжгрупова різниця максимального значення АТс і АТ сер під час операції була статистично значущою між 1 та 2 групами

( $p=0,02$ ), а також між 2 та 3 групами ( $p=0,04$ ), але між 1 та 3 групами різниця була незначною ( $p=0,9$ ). Підвищення АТс, та АТ сер в 2-й групі можна пояснити введенням вазопресора (фенилефрин в дозі 25-50 мкг) для корекції гемодинаміки на тлі спінальної анестезії.

Епідуральна та провідникова анестезії не призводили до значного зниження АТс та АТ сер, тому в 1-й та 3-й групах вазопресори не вводились.

Мінімальне значення АТс під час операції відрізнялося від максимального значення на 20 мм рт.ст. ( $p=2,6 \times 10^{-09}$ ) в 1-й групі, на 22 мм рт.ст. ( $p=7,5 \times 10^{-08}$ ) – в 2-й групі, на 19 мм рт.ст. ( $p=0,0047$ ) – в 3-й групі. АТ сер відрізнявся на 14 мм рт.ст. ( $p=1,98 \times 10^{-14}$ ) в 1-й групі, на 19,1 мм рт.ст. в 2-й групі ( $p=0,0012$ ) на 10,5 мм.рт.ст. ( $p=0,001$ ) в 3-й групі .

Різниця між максимальним та мінімальним значеннями АТд під час операції становила в 1-й групі 12 мм рт.ст. ( $p=3,2 \times 10^{-14}$ ), в 2-й групі – 15 мм рт.ст. ( $p=3,4 \times 10^{-07}$ ), в 3-й групі – 6 мм рт.ст. ( $p=0,002$ ). А коливання ЧСС становило: в 1-й групі – 18 ударів/хв. ( $p=1,37 \times 10^{-19}$ ), в 2-й групі – 16 ударів/хв. ( $p=4,69 \times 10^{-06}$ ), в 3-й групі – 15 ударів/хв. ( $p=4,8 \times 10^{-07}$ )

Найбільш стабільні показники гемодинаміки під час операції демонструють епідуральна та провідникова анестезії. Корекція артеріальної гіпотензії, обумовленої вегетативним блоком, на тлі спінальної анестезії, не дивлячись на введення кристалоїдів в дозі 10 мг/кг, потребує введення вазопресора, що у свою чергу призводить до більш значних коливань гемодинамічних показників

На тлі післяопераційного знеболювання протягом чотирьох діб найнижчі та стабільні показники гемодинаміки спостерігалися в 1-й групі на тлі епідуральної аналгезії ропівакаїном. Найвищі показники на етапі післяопераційного знеболювання спостерігалися в 2-й групі, де застосовували тримеперидин в комбінації з НПЗП. В 3-й групі достатньо було введення НПЗП для контролю болю, що можливо, пов'язано з післядією блокад нервів.

На момент виписки із стаціонару середнє значення АТс було значно нижче від показників при надходженні до стаціонару: на 17 мм рт.ст. в 1-й групі ( $p=3,7 \times 10^{-06}$ ), на 10 мм рт.ст. – в 2-й групі ( $p=0,0001$ ), та на 12 мм рт.ст. – в 3-й групі ( $p=0,003$ ). Значення АТд також було значно нижчим від показників при надходженні до відділення: на 8 мм рт.ст. в 1-й ( $p=1,25 \times 10^{-07}$ ) та 2-й групах ( $p=2,395 \times 10^{-05}$ ), на 7 мм рт.ст. – в 3-й групі ( $p=0,01$ ). АТ сер в 1-й групі був нижчим на 11,3 мм.рт.ст, в 2-й групі нижчим на 8,8 мм.рт. ст., в 3-й групі нижчим на 9.9 мм.рт.ст. ЧСС при виписці була нижчою, ніж при надходженні до стаціонару: на 13 ударів/хв. в 1-й групі ( $p=2,39 \times 10^{-10}$ ), на 6 ударів/хв. в 2-й групі ( $p=0,00016$ ), на 11 ударів/хв. в 3-й групі ( $p=2,64 \times 10^{-05}$ ).

Таким чином, у пацієнтів всіх трьох груп показники гемодинаміки стабілізувалися в результаті проведеного комплексного лікування критичної ішемії нижніх кінцівок.

Сильний больовий синдром у пацієнтів з КІНК призводить до активації симпато-адреналової системи, що викликає спазм судин головного мозку, та коронарних артерій, тим самим значно підвищується ризик коронарної та мозкової недостатності. Артеріальна гіпертензія є важливим фактором ризику виникнення серцево-судинних ускладнень. Рівень артеріального тиску у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок повинен бути знижений до систолічного АТ нижче 165 мм рт.ст., діастолічного АТ – нижче 95 мм рт.ст. Проблему артеріальної гіпертензії при даному захворюванні в значній мірі вирішує адекватна анальгетична терапія на всіх етапах лікування.

### **Висновки до 3 розділу.**

В передопераційному періоді епідуральне знеболювання ропівакаїном ефективно усуває біль в кінцівках у пацієнтів з критичною ішемією та стабілізує гемодинамічні показники. Знеболювання наркотичним анальгетиком (тримеперидином) з НПЗП не забезпечує рівномірного

усунення болю та стабільних показників гемодинаміки на передопераційному етапі.

В інтраопераційному періоді у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок найбільш виражене зниження АТ зумовлює спінальна анестезія, а гемодинамічні зміни на тлі епідуральної анестезії та блокад нервів однаково стабільні. Всі три методи знеболювання (епідуральна, спінальна та провідникова) забезпечують адекватну інтраопераційну анестезію при операціях з приводу критичної ішемії нижніх кінцівок. Корекція артеріальної гіпотензії, обумовленої вегетативним блоком на тлі спінальної анестезії, не дивлячись на попередню інфузію кристалоїдними розчинами в дозі 10 мг/кг, потребує введення симпатоміметиків, що у свою чергу призводить до більш значних коливань гемодинамічних показників.

На тлі післяопераційного знеболювання протягом чотирьох діб найнижчі та стабільні показники гемодинаміки спостерігалися в 1-й групі на тлі епідуральної аналгезії ропівакаїном. Найвищі показники на етапі післяопераційного знеболювання спостерігались в 2-й групі, де застосовували тримеперидин в комбінації з НПЗП.

Таким чином, розроблена нами методика пролонгованої епідуральної аналгезії, яка дозволяє забезпечити індивідуальний підхід до пацієнта із урахуванням інтенсивності болю, забезпечує найбільш оптимальні гемодинамічні показники протягом усього періопераційного періоду. Системне знеболювання опіоїдами з НПЗП не забезпечує стабільних показників гемодинаміки на передопераційному етапі. В інтраопераційному періоді найбільш виражене зниження АТ викликає спінальна анестезія, у пацієнтів під спінальною анестезією корекція артеріальної гіпотензії потребує введення вазопресорів, що у свою чергу призводить до більш значних коливань гемодинамічних показників. Гемодинамічні показники на тлі блокад нервів залишаються стабільними.

## РОЗДІЛ 4. ДИНАМІКА СТРЕС-МАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ ЗНЕБОЛЮВАННЯ

### 4.1. Етапи дослідження.

Ми досліджували зміни рівня кортизолу, пролактину та глюкози сироватки крові у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок в періопераційному періоді в залежності від методу знеболювання.

Рівень стрес-маркерів оцінювали в кожній групі на наступних етапах: 1 етап – до знеболювання, 2 етап – через 1 годину після початку знеболювання, 3 етап – через 4 години після початку знеболювання, 4 етап – в першу добу післяопераційного знеболювання, 5 етап – на 3 добу післяопераційного знеболювання. Показники стрес-маркерів в тексті наведені у вигляді середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm \sigma$ ).

### 4.2. Динаміка кортизолемії.

До знеболювання середнє значення рівня кортизолу (рис. 4.1) в 1 групі було підвищене і складало  $713,3 \pm 29,4$  нмоль/л. Через 1 годину на тлі знеболювання методом постійної епідуральної анестезії в 1 групі середнє значення кортизолу рівномірно знизилася до верхньої межі норми на  $205,6$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), через 4 години знизилася ще на  $111,4$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). В 1 добу післяопераційного знеболювання методом постійної епідуральної анестезії в 1 групі рівень кортизолу підвищився на  $202,1$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ). На 3 добу післяопераційного знеболювання в 1 групі середній рівень кортизолу продовжував поступове рівномірне зниження і був нижчим порівняно із вихідним значенням на  $151,6$  нмоль/л ( $p = 0,005$ ).

В 2 групі до знеболювання вихідний середній рівень кортизолу складав  $886,4 \pm 65,2$  нмоль/л. Через 1 годину після початку знеболювання методом спінальної анестезії середній рівень кортизолу знизився на  $276,9$  нмоль/л

( $p=0,0004$ ), через 4 години після початку спінальної анестезії рівень кортизолу підвищився на 84,82 нмоль/л ( $p=0,054$ ).

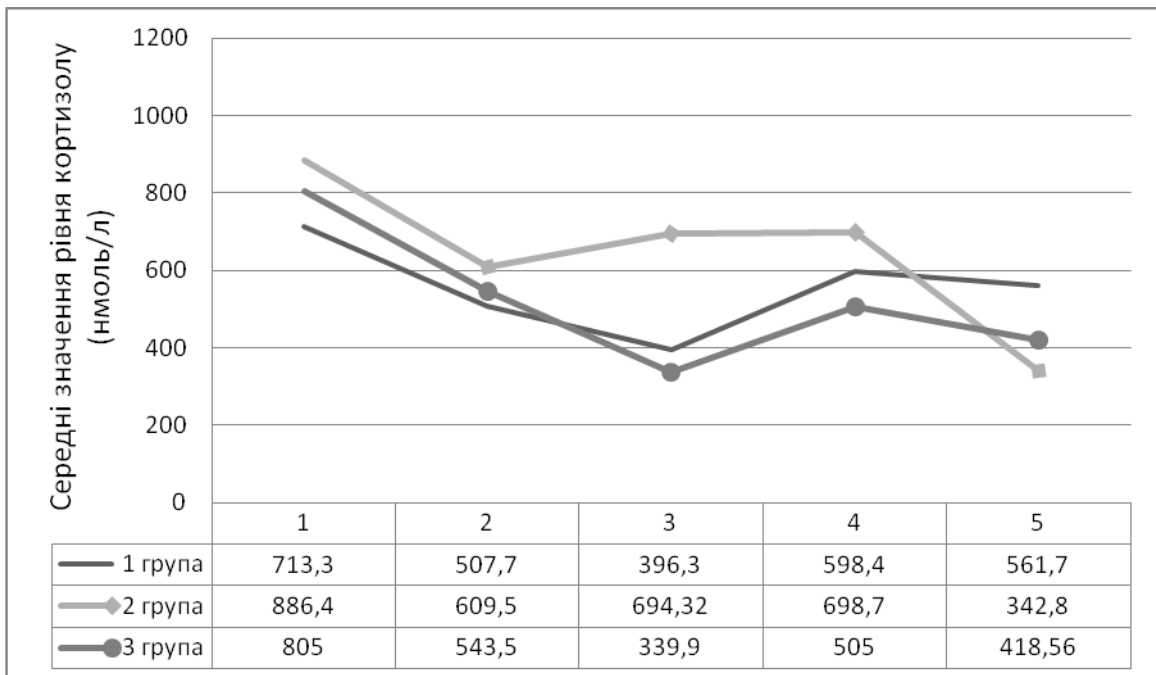


Рис. 4.1. Динаміка змін кортизолу (нмоль/л) на етапах дослідження.

В першу добу післяопераційного знеболювання наркотичними анальгетиками та НПЗП середній рівень кортизолу незначно підвищився на 4,38 нмоль/л ( $p=0,9$ ). А на 3 добу післяопераційного знеболювання знизився порівняно з вихідним рівнем на 543,6 нмоль/л ( $p<0,001$ ).

В 3 групі до знеболювання середнє значення рівня кортизолу складало  $805 \pm 72,3$  нмоль/л. Через 1 годину після початку знеболювання блокадами нервів середній рівень кортизолу знизився на 261,5 нмоль/л ( $p=0,005$ ), через 4 години після початку знеболювання на тлі провідникової анестезії спостерігалось подальше зниження рівня кортизолу на 203,6 нмоль/л ( $p=0,001$ ). В першу добу післяопераційного знеболювання середній рівень кортизолу підвищився на 165,1 нмоль/л ( $p=0,054$ ). На 3 добу післяопераційного знеболювання рівень кортизолу порівняно з вихідним рівнем знизився на 386,4 нмоль/л ( $p=0,0008$ ).

Таким чином, до початку знеболювання середній рівень кортизолу був підвищений у пацієнтів усіх трьох групах. На наш погляд це пов'язано з тим, що всі хворі з критичною ішемією нижніх кінцівок знаходяться в стані хронічного стресу, обумовленого хронічним больовим синдромом середньої та високої інтенсивності.

В 1 та 2 групах спостерігалася практично однакова динаміка змін рівнів кортизолу з максимумом зниження його під час анестезії в операційній, що говорить про адекватний захист від стресу. На тлі післяопераційного знеболювання в 1 та 3 групах рівні кортизолу були нижчі, ніж в 2 групі. Також показники кортизолу в післяопераційному періоді в 1 та 3 групах знижувалися більш рівномірно.

На наш погляд усі три методи знеболювання забезпечують адекватне періопераційне знеболювання, але метод періопераційної пролонгованої епідуральної аналгезії та блокада периферичних нервів забезпечують найбільш глибокий та рівномірний захист від стресу. Очевидно, це пов'язано з дією цих двох методик знеболювання на симпатичну іннервацію судин нижніх кінцівок.

Рівень кортизолу в крові змінюється протягом доби, вранці він підвищений, а ввечері істотно знижується. Тому деяке зниження рівня кортизолу крові протягом 4-х годин після знеболювання можна було б частково пояснити і циркадним ритмом. Але на 1, 4 та 5 етапах дослідження забір крові для аналізу проводили вранці, тому ці показники можна порівнювати між собою незалежно від циркадного ритму. Кортизол бере участь в регуляції обмінних процесів та виконує ключову роль у захисті організму від стресорних факторів. Він має протизапальний ефект, пригнічує гіперчутливість організму до різних агентів, пригнічує клітинний та гуморальний імунітет, стабілізує мембрани лізосом, приймає участь у водному балансі та обміні вуглеводів [128].

### 4.3. Динаміка пролактинемії.

Динаміка змін рівня пролактину дещо відрізнялася від динаміки змін кортизолу (рис. 4.2).

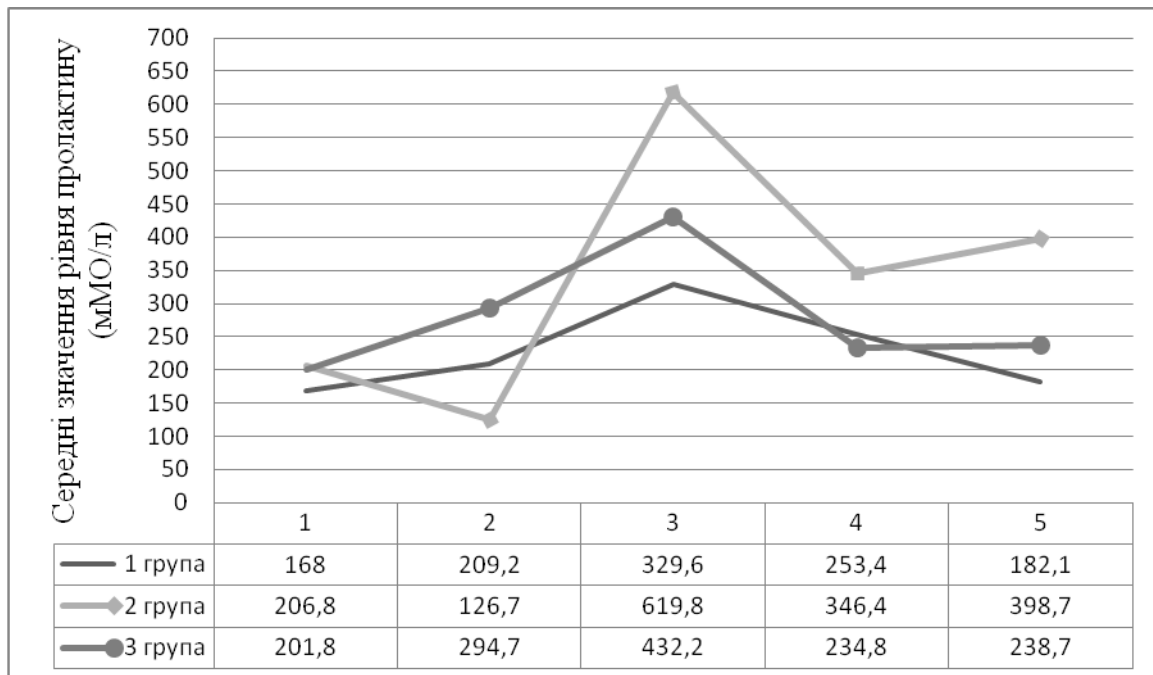


Рис. 4.2. Динаміка змін пролактину (мМО/л) на етапах дослідження.

Середні значення рівня пролактину на вихідному етапі – до початку знеболювання у всіх трьох групах мали приблизно однакові значення і не перевищували рівень фізіологічної норми (від 105 до 726 мМО/л). В 1 групі через 1 годину після початку знеболювання методом епідуральної анестезії рівень пролактину підвищився на 41,2 мМО/л ( $p=0,01$ ), а через 4 години після початку знеболювання він підвищився ще на 120,4 мМО/л ( $p<0,001$ ). Через 24 години післяопераційного знеболювання в 1 групі рівень пролактину почав рівномірно знижуватися на 76,2 мМО/л ( $p=0,01$ ). На 3 добу післяопераційного знеболювання рівень пролактину поступово знижувався порівняно з 1 добою післяопераційного періоду на 71,2 мМО/л ( $p=0,01$ ), але був вищим за вихідний рівень всього на 14,1 мМО/л ( $p=0,34$ ).

В 2 групі через 1 годину після початку знеболювання середній рівень пролактину знизився на 73,8 мМО/л ( $p<0,001$ ). Через 4 години після початку знеболювання рівень пролактину в цій групі значно підвищився на 493,1

мМО/л ( $p < 0,001$ ). В 1 добу післяопераційного знеболювання НПЗП рівень пролактину знизився на 273,4 мМО/л ( $p = 0,001$ ). На 3 добу на тлі післяопераційного знеболювання НПЗП рівень пролактину підвищився на 191,9 мМО/л порівняно з вихідними показниками ( $p = 0,0003$ ).

В 3 групі середній рівень пролактину через 1 годину після початку знеболювання підвищився на 92,9 мМО/л порівняно з вихідним значенням ( $p < 0,001$ ). Через 4 години після початку знеболювання рівень пролактину підвищився на 137,5 мМО/л ( $p = 0,06$ ). В 1 добу післяопераційного знеболювання НПЗП середній рівень пролактину знизився на 197,4 мМО/л ( $p = 0,015$ ). На 3 добу на тлі післяопераційного знеболювання НПЗП в цій групі рівень пролактину залишився незначно підвищеним порівняно з вихідним рівнем на 36,9 мМО/л ( $p = 0,14$ ).

З вищесказаного випливає, що 1 та 3 групах рівень пролактину продемонстрував максимум підвищення під час інтраопераційного знеболювання. На етапі післяопераційного знеболювання в цих групах спостерігалось поступове зниження рівня пролактину. В 2 групі спостерігалось різке підвищення рівня пролактину через 1 годину після початку знеболювання і різке зниження на етапі післяопераційного знеболювання. Слід зазначити, що коливання рівнів пролактину в трьох групах відбувалося в межах фізіологічної норми.

Отже, незважаючи на доопераційне знеболювання у хворих всіх трьох групах спостерігалось зростання рівнів пролактину. Зниження у всіх трьох групах спостерігалось з 1 доби післяопераційного знеболювання. Більш різкі коливання спостерігалися в 2 групі.

Доведено, що на секрецію пролактину впливають різноманітні стресорні фактори: ефірний наркоз, «фіксаційний» стрес, термальний стрес, крововтрата, соціальний конфлікт, і навіть «академічний» стрес у людини. Рівень пролактину може як підвищуватися, так і знижуватися у залежності від характеру стресора. Ці зміни залежать також від статі, репродуктивного стану, а також циркадного ритму екскреції пролактину [208, 256, 280, 288,].

Підвищення рівня стрес-гормонів частково обумовлене специфічною дією загальних анестетиків, наркотичних анальгетиків [332].

#### 4.4. Динаміка глікемії.

Середні значення глюкози сироватки крові (рис. 4.3) до знеболювання мали близькі до норми показники у всіх трьох групах хворих. На тлі знеболювання в 1 групі спостерігалось поступове зниження рівня глюкози і максимальне її зниження спостерігалось через 4 години після початку знеболювання на 1,6 ммоль/л ( $p=0,008$ ). На 1 та 3 добу післяопераційного знеболювання середні значення рівня глюкози крові в 1 групі підвищилися незначно на 0,5 ммоль/л порівняно з вихідними показниками ( $p=0,5$ ).

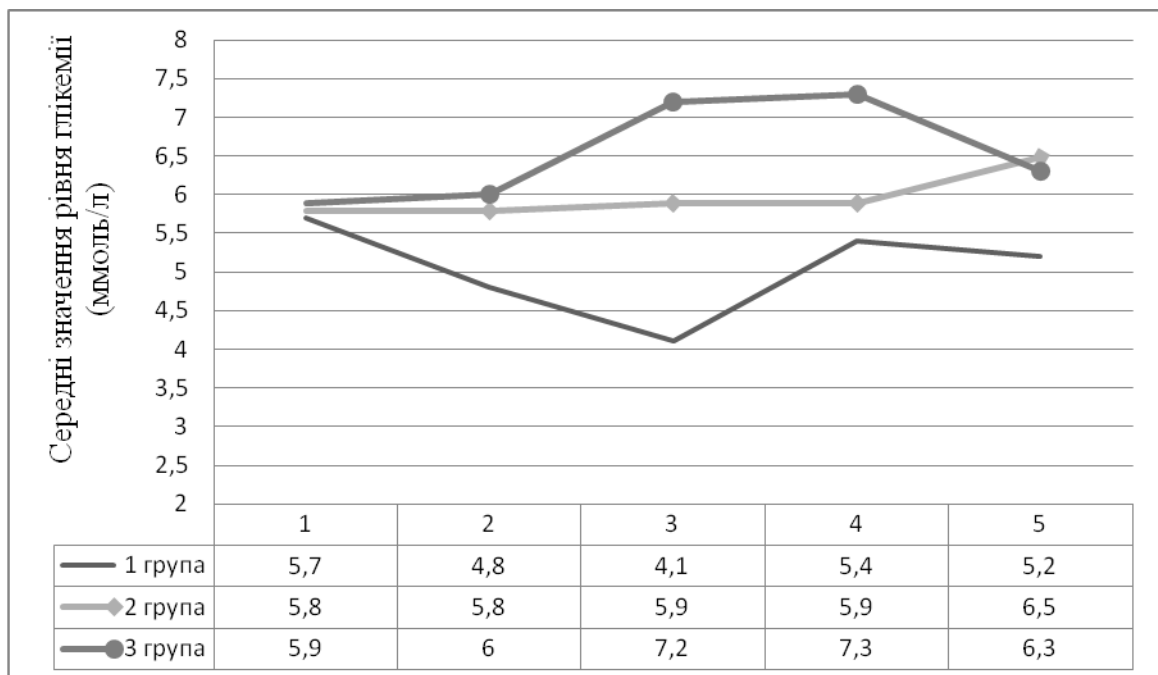


Рис. 4.3. Динаміка змін глікемії (ммоль/л) на етапах дослідження.

В 2 групі середні значення рівня глюкози крові на тлі знеболювання майже не змінювалися, однак з 1-ї доби до 3 доби післяопераційного періоду спостерігалася тенденція до підвищення рівня глюкози від 5,9 ммоль/л до 6,5 ммоль/л – на 0,6 ммоль/л ( $p=0,036$ ).

В 3 групі мало місце максимальне підвищення середніх показників рівня глюкози крові на тлі знеболювання до 1 доби післяопераційного періоду на 1,3 ммоль/л ( $p=0,001$ ), але на 3 добу післяопераційного знеболювання рівень глюкози крові знизився ( $p=0,02$ ) і складав 6,3 ммоль/л.

Найнижчі значення рівнів глюкози крові спостерігалися на етапі операційного знеболювання в 1 групі. В 2 та 3 групах особливих закономірностей не виявлено.

Стосовно гіперглікемії при стресі встановлена ключова роль наднирників і показана особлива роль мозкової речовини надниркових залоз при цьому [19]. В стресорну гіперглікемію залучені і еферентні шляхи, що зв'язують гіпоталамус з печінкою, а також глюкагон і кортикостероїди. Показано також, що гіпоталамічна норадренергічна активність підвищується при стресі і тісно корелює з рівнями глюкози в крові [72]. Щодо необхідності контролю рівня глікемії в певних межах дані останніх досліджень доводять різні погляди. Більшість авторів схиляються до думки, що верхня межа допустимого рівня глікемії повинна бути приблизно 8 ммоль/л [19, 72, 277].

#### **Висновки до 4 розділу.**

Таким чином, результати дослідження стрес-маркерів у хворих з КІНК дозволили нам зробити наступні узагальнення.

1. Хворі з критичною ішемією нижніх кінцівок знаходяться в стані хронічного стресу, обумовленого хронічним больовим синдромом.
2. Найбільш інформативним показником стресу у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок є зміни рівня кортизолу в періопераційному періоді.
3. Найбільш адекватний захист від стресу на доопераційному періоді забезпечує пролонгована епідуральна аналгезія.

4. Нейроаксіальні методи та провідникова анестезія забезпечують адекватний захист від стресу під час операції у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок.
5. Всі три методи знеболювання забезпечують адекватне періопераційне знеболювання, але метод періопераційної пролонгованої епідуральної аналгезії та блокада периферичних нервів забезпечують найбільш глибокий та рівномірний антиноцицептивний захист.
6. Рівень глюкози крові в періопераційному періоді безперечно відображає стресову активність організму, але не є достовірним показником стресу через те що на рівень глікемії впливає багато інших чинників.

## РОЗДІЛ 5. ВЕГЕТАТИВНИЙ БЛОК ТА ІНТЕНСИВНІСТЬ БОЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ ЗНЕБОЛЮВАННЯ

### 5.1. Динаміка шкірної температури.

#### 5.1.1. Динаміка шкірної температури у пацієнтів 1 групи.

Вимірювали температуру на 1 та 5 пальцях стоп, на латеральній та медіальній поверхнях гомілок, на передній та латеральній поверхнях стегон. Вивчали динаміку змін шкірної температури на наступних етапах: 1 етап – при надходженні до відділення, 2 етап – після анестезії в операційній, 3 етап – під час операції, зокрема фіксували максимальне значення температури кінцівки під час операції, 4 етап – в першу добу після операції, 5 етап – при виписці зі стаціонару. Середнє перебування на лікуванні складало 17 діб.  $\pm 3,8$  діб

При аналізі результатів в 1-й групі пацієнтів (епідуральна аналгезія та анестезія) виявлені наступні зміни локальної температури шкіри (рис. 5.1 та 5.2). Найбільші коливання температури шкіри спостерігалися в дистальних відділах нижніх кінцівок, а саме на 1 і 5 пальцях, при чому як в нижній кінцівці з ішемією 1-2 ст., так і в кінцівці з критичною ішемією (3-4 ст.). При надходженні до відділення при відсутності знеболювання середня температура нижньої кінцівки з ішемією 1-2 ст. на 1 пальці складала  $28,13^{\circ}\text{C} \pm 0,43^{\circ}\text{C}$ ; на 5 пальці  $27,79^{\circ}\text{C} \pm 0,41^{\circ}\text{C}$ . На нижній кінцівці з ішемією 3-4 ст., температура була значно нижчою, що пояснюється більш глибоким ступенем ішемії і складала на 1 пальці  $25,81^{\circ}\text{C} \pm 0,39^{\circ}\text{C}$ ; на 5 пальці  $25,71^{\circ}\text{C} \pm 0,38$ . Відмінність між температурою кінцівок була статистично значущою ( $p=0,001$ ).

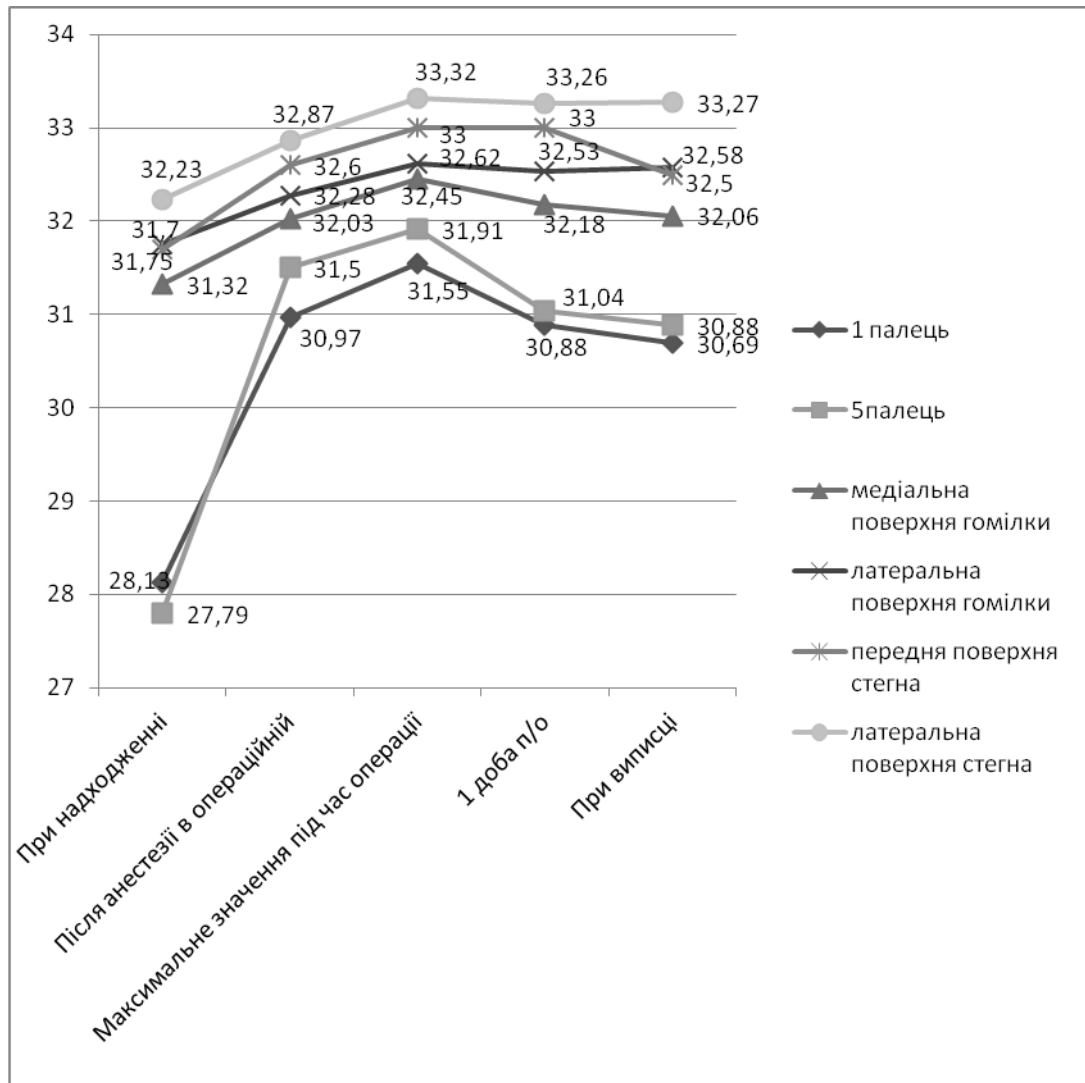


Рис. 5.1. Динаміка шкірної температури на неоперованій кінцівці з ішемією 1-2 ст. у пацієнтів 1 групи.

Після проведення епідуральної анестезії в операційній температура шкіри нижньої кінцівки з ішемією 1-2 ст. підвищилася на  $2,84^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,001$ ) на 1 пальці та на  $3,71^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,001$ ) на 5 пальці. Подібні зміни температури на нижній кінцівці з критичною ішемією були дещо менш вираженими: на 1 пальці температура збільшилася на  $2,22^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,001$ ), а на 5 пальці на  $2,49^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,001$ ).

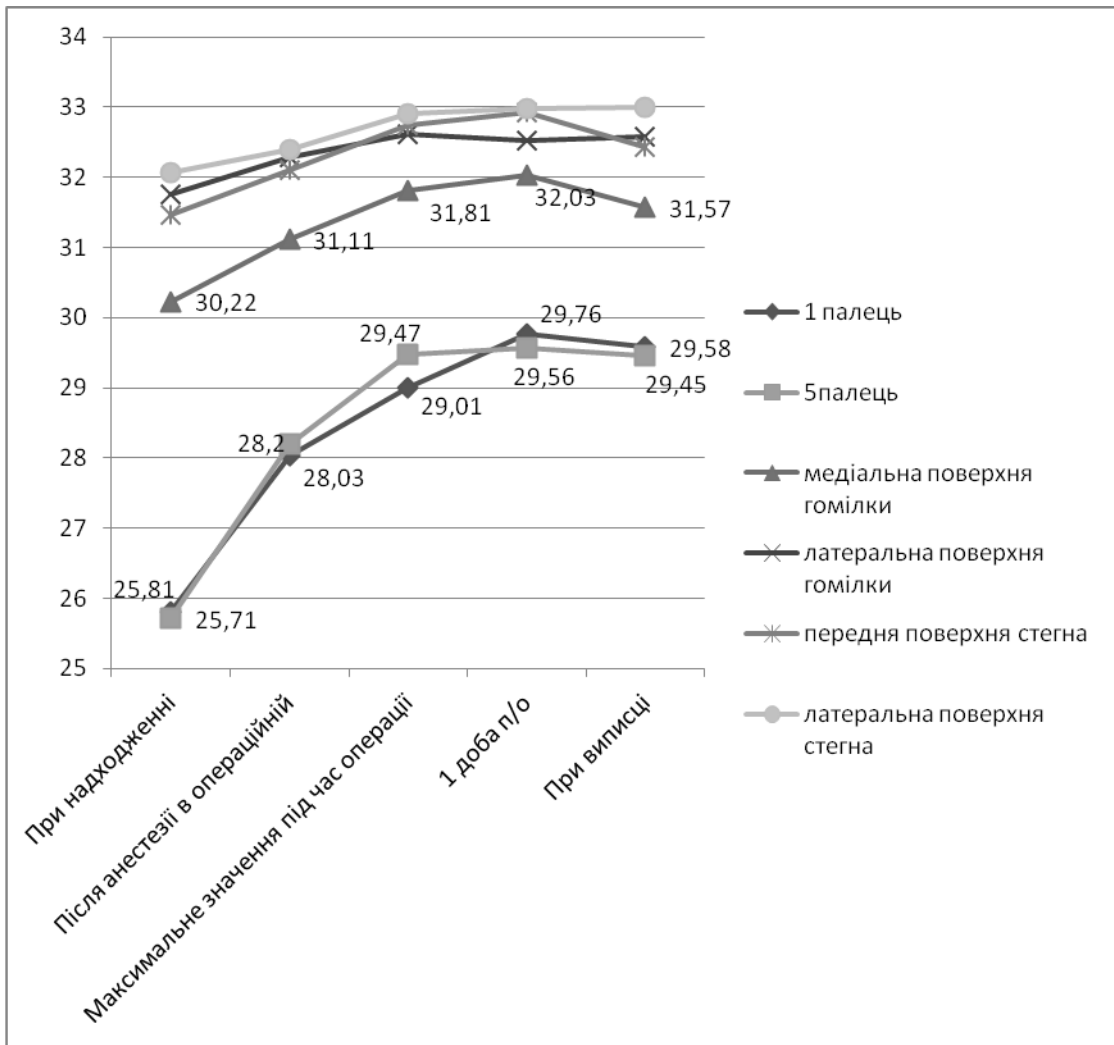


Рис. 5.2. Динаміка шкірної температури на оперованій кінцівці з ішемією 3-4 ст. у пацієнтів 1 групи.

Максимальне значення температури під час операції на нижній кінцівці з ішемією 1-2 ст. на 1 пальці складала  $31,55^{\circ}\text{C} \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ , на 5 пальці  $31,91^{\circ}\text{C} \pm 0,31^{\circ}\text{C}$ ; а на кінцівці з критичною ішемією на 1 пальці  $29,01^{\circ}\text{C} \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ , на 5 пальці  $29,47^{\circ}\text{C} \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ . Таким чином, порівняно з вихідними значеннями на тлі інтраопераційної епідуральної анестезії на нижній кінцівці з ішемією 1-2 ст. температура на 1 пальці підвищилася в середньому на  $3,42^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,001$ ), а на 5 пальці – на  $4,12^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,001$ ), а на нижній кінцівці з ішемією 3-4 ст. на 1 пальці підвищилася на  $3,2^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,001$ ), на 5 пальці на  $3,76^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,001$ ).

В першу добу після операції в нижній кінцівці з ішемією 1-2 ст. на тлі післяопераційної пролонгованої епідуральної аналгезії, на 1 пальці шкірна

температура складала  $30,88^{\circ}\text{C}\pm 0,33^{\circ}\text{C}$ , на 5 пальці  $31,0^{\circ}\text{C}\pm 0,29^{\circ}\text{C}$ , а з ішемією 3-4 ст. на 1 пальці температура складала  $29,76^{\circ}\text{C}\pm 0,45^{\circ}\text{C}$ , а на 5 пальці  $29,56^{\circ}\text{C}\pm 0,45^{\circ}\text{C}$ . На цьому етапі післяопераційної пролонгованої епідуральної аналгезії приріст температури на нижній кінцівці з ішемією 1-2 ст. порівняно з вихідною температурою не дивлячись на відсутність хірургічної корекції на 1 пальці складав  $2,56^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,001$ ); на 5 пальці на  $3,25^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,001$ ). На нижній кінцівці з ішемією 3-4 ст. приріст шкірної температури на 1 пальці складав на  $3,95^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,001$ ); на 5 пальці на  $3,85^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,001$ ).

Більш високий приріст температури на нижній кінцівці з критичною ішемією (3-4 ст.) в ранньому післяопераційному періоді порівняно з нижньою кінцівкою з ішемією 1-2 ст. на наш погляд пояснюється наступними факторами: покращенням реваскуляризації дистальних відділів нижньої кінцівки внаслідок хірургічної корекції; післяопераційним реактивним запаленням внаслідок реперфузійного синдрому; постійною дією епідуральної аналгезії, яка викликає помірну симпатичну блокаду, блокаду больових рецепторів, що проявляється покращенням мікроциркуляції в дистальних відділах ішемізованої кінцівки.

При виписці зі стаціонару у пацієнтів 1 групи в кінцівці з ішемією 1-2 ст. на 1 пальці приріст шкірної температури порівняно з вихідною складав  $2,56^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,001$ ), на 5 пальці  $3,09^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,001$ ). На нижній кінцівці з ішемією 3-4 ст. на 1 пальці приріст шкірної температури порівняно з вихідною складав  $3,77^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,001$ ), на 5 пальці  $3,74^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,001$ ).

Збереження більш високих показників шкірної температури на кінцівці, оперованої з приводу критичної ішемії, обумовлено відновленням кровопостачання після реконструктивної операції, а на неоперованій кінцівці таке підвищення температури на момент виписки із стаціонару у післядії епідуральної аналгезії можна пояснити покращенням мікроциркуляції на тлі консервативного лікування та зменшення больового синдрому на оперованій кінцівці.

В проксимальних відділах нижніх кінцівок динаміка шкірної температури мала більш рівномірний розподіл, практично ідентичні коливанням на доопераційному періоді, на тлі епідуральної анестезії та післяопераційної аналгезії і складала приблизно  $1,5-2,0^{\circ}\text{C}$ . Така динаміка спостерігалася на обох кінцівках.

#### 5.1.2. Динаміка шкірної температури у пацієнтів 2 групи.

В 2 групі найбільші зміни шкірної температури відмічалися також в дистальних відділах нижніх кінцівок, тобто на 1 і 5 пальцях. Середні значення вихідної температури на кінцівці з ішемією 1-2 ст. (рис. 5.3) складала на 1 пальці  $29,45^{\circ}\text{C} \pm 0,39^{\circ}\text{C}$ ; на 5 пальці  $29,78^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

При знеболюванні під час операції методом спінальної анестезії в нижній кінцівці з ішемією 1-2 ст. температура підвищувалася і складала після анестезії в операційній на 1 пальці  $29,98^{\circ}\text{C} \pm 0,32^{\circ}\text{C}$ ; на 5 пальці  $30,3^{\circ}\text{C} \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ ; максимальні значення температури під час операції на 1 пальці  $30,2^{\circ}\text{C} \pm 0,28^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,027$  порівняно з вихідним), на 5 пальці  $30,67^{\circ}\text{C} \pm 0,23^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,029$  порівняно з вихідним). Підвищення температури на пальцях під дією спінальної анестезії були хоч і статистично вірогідними, але значення цього підйому були клінічно не суттєвими: на  $0,53^{\circ}\text{C}$  на 1 пальці та  $0,52^{\circ}\text{C}$  на 5 пальці. В першу добу на тлі знеболювання (тримеперидин + НПЗП) температура в дистальних відділах нижньої кінцівки з ішемією 1-2 ст. поступово знижувалася і складала на 1 пальці  $29,85^{\circ}\text{C} \pm 0,27^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,052$  порівняно з вихідним), на 5 пальці  $30,68^{\circ}\text{C} \pm 0,17^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,05$  порівняно з вихідним). Проте температура на пальцях на тлі подальшого консервативного лікування та знеболювання НПЗП на момент виписки із стаціонару не знизилась до вихідної і складала на кінцівці з ішемією 1-2 ст. на 1 пальці  $29,86^{\circ}\text{C} \pm 0,32^{\circ}\text{C}$ , на 5 пальці  $30,3^{\circ}\text{C} \pm 0,34^{\circ}\text{C}$ . Приріст температури порівняно з вихідною на 1 пальці склав  $0,41^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,002$ ), на 5 пальці  $0,52^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,022$ ).

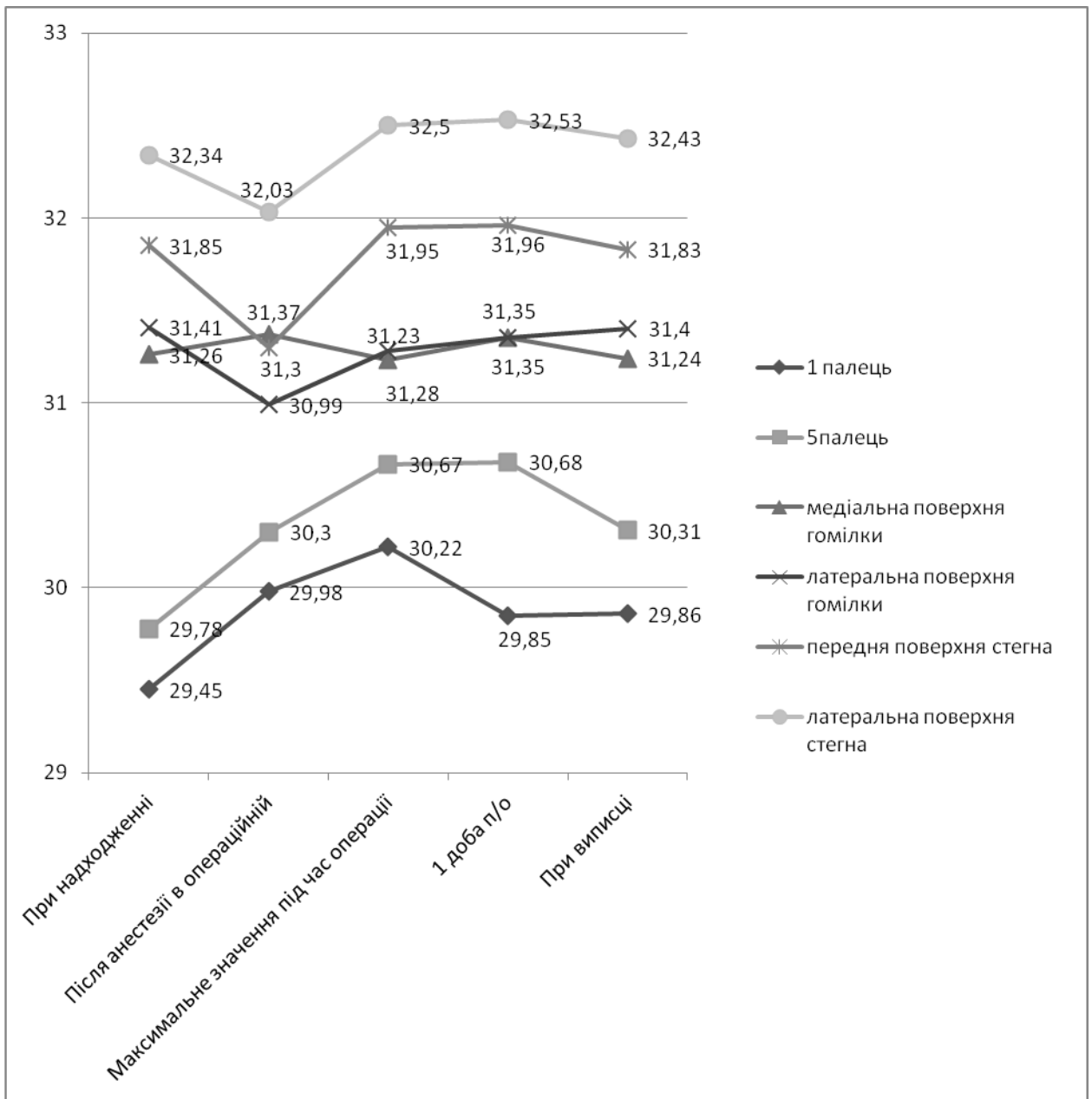


Рис. 5.3. Динаміка шкірної температури на неоперованій кінцівці з ішемією 1-2 ст. у пацієнтів 2 групи.

В проксимальних відділах нижньої кінцівки з ішемією 1-2 ст. динаміка змін шкірної температури була менш вираженою: на стегні та на латеральній поверхні гомілки температура після проведення спінальної анестезії незначно знизилася, з подальшим підвищенням під час операції. На цих ділянках шкірна температура при виписці із стаціонару була на рівні вихідних значень при надходженні до відділення.

Температура на кінцівці з ішемією 3-4 ст. (рис. 5.4) складала на 1 пальці  $27,04^{\circ}\text{C} \pm 0,39^{\circ}\text{C}$ ; на 5 пальці  $27,4^{\circ}\text{C} \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ . Різниця від аналогічних ділянок неоперованої кінцівки була статично значною ( $p < 0,001$ ).

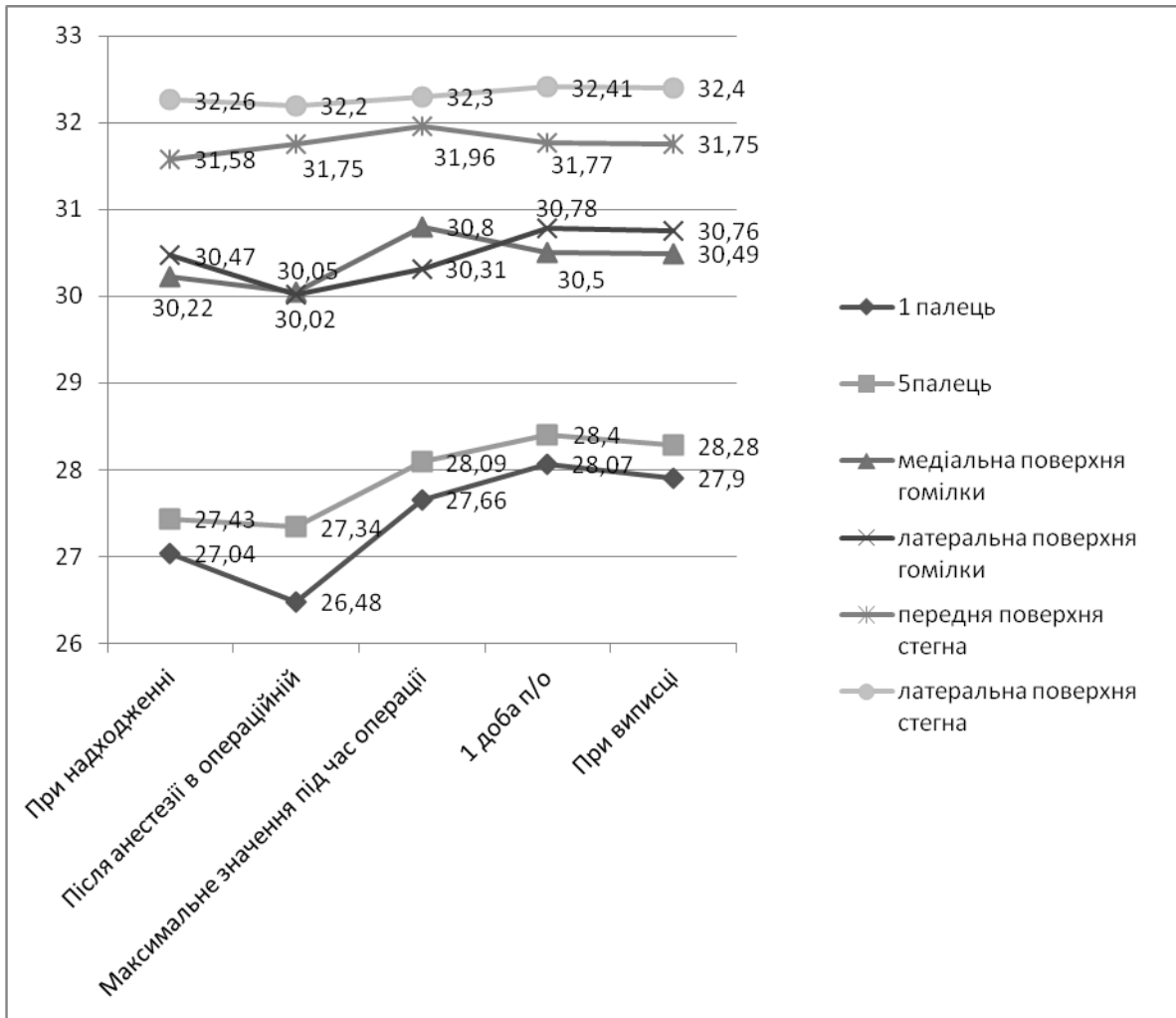


Рис. 5.4. Динаміка шкірної температури на оперованій кінцівці з ішемією 3-4 ст. у пацієнтів 2 групи.

В кінцівці з ішемією 3-4 ст. після анестезії в операційній температура складала на 1 пальці  $26,48^{\circ}\text{C} \pm 0,49^{\circ}\text{C}$ , на 5 пальці  $27,34^{\circ}\text{C} \pm 0,58^{\circ}\text{C}$ , тобто після проведення спінальної анестезії температура на 1 пальці знизилася на  $0,6^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,26$  порівняно з вихідним), на 5 пальці майже не змінилася. А максимальні значення шкірної температури під час операції складала на 1 пальці  $27,66^{\circ}\text{C} \pm 0,37^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,038$  порівняно з вихідним), на 5 пальці

28,09°C±0,44°C (p=0,033 порівняно з вихідним), тобто підвищення було статистично значним, хоч і клінічно не суттєвим.

В 2 групі в нижній кінцівці з ішемією 3-4 ст. в першу добу після реконструктивної операції на тлі покращеної реваскуляризації, консервативного лікування та системного знеболювання температура не знижувалася, а навпаки підвищувалася, що видно на рисунку 5.4 і складала на 1 пальці 28,07°C±0,23°C (p=0,031 порівняно з вихідним), на 5 пальці складала 28,4°C ±0,26°C (p=0,032 порівняно з вихідним), тобто приблизно на 1°C вище вихідного рівня. При виписці із стаціонару на тлі відновленої реваскуляризації, консервативної терапії температура на 1 пальці була на 0,86°C вищою за вихідний рівень (p=0,01), на 5 пальці на 0,9°C вищою за вихідний рівень (p=0,01). Шкірна температура в проксимальних відділах нижньої кінцівки з ішемією 3-4 ст. у хворих 2 групи значних коливань не зазнавала.

### 5.1.3. Динаміка шкірної температури у пацієнтів 3 групи.

В третій групі на нижній кінцівці з ішемією 1-2 ст. (рис. 5.5) вихідна температура на 1 пальці складала 27,7°C ±0,93°C, на 5 пальці 27,9°C ±0,94°C. Після анестезії в операційній температурі на 1 пальці підвищилася до 29,1°C ±1,2°C, тобто на 1,8°C (p= 0,2 порівняно з вихідним рівнем), на 5 пальці – до 28,3°C ±1,05°C, тобто на 0,38°C (p= 0,01 порівняно з вихідним рівнем).

Максимальні значення шкірної температури під час операції становили на 1 пальці 29,3°C ±1,0°C (p= 0,002 порівняно з вихідним рівнем), на 5 пальці 29,8°C ±0,94°C (p= 0,09 порівняно з вихідним рівнем). Потрібно зазначити, що на даній кінцівці анестезія не проводилася. Тому зміни температури потрібно пояснювати з точки зору системної дії анестетиків або седатиків. В перший післяопераційний день температура на 1 пальці підвищилася ще на 0,7°C, а на 5 пальці знизилася до вихідного рівня. При виписці із стаціонару температура на 1 пальці складала 29,9°C±0,45°C, тобто була на 2,2°C вищою порівняно з вихідним рівнем (p=0,03), а на 5 пальці складала 29,6°C±0,6°C,

тобто на  $1,7^{\circ}\text{C}$  вище порівняно з вихідним рівнем ( $p=0,05$ ). Температура проксимальних відділів неоперованої нижньої кінцівки в цій групі хворих значних змін не зазнавала.

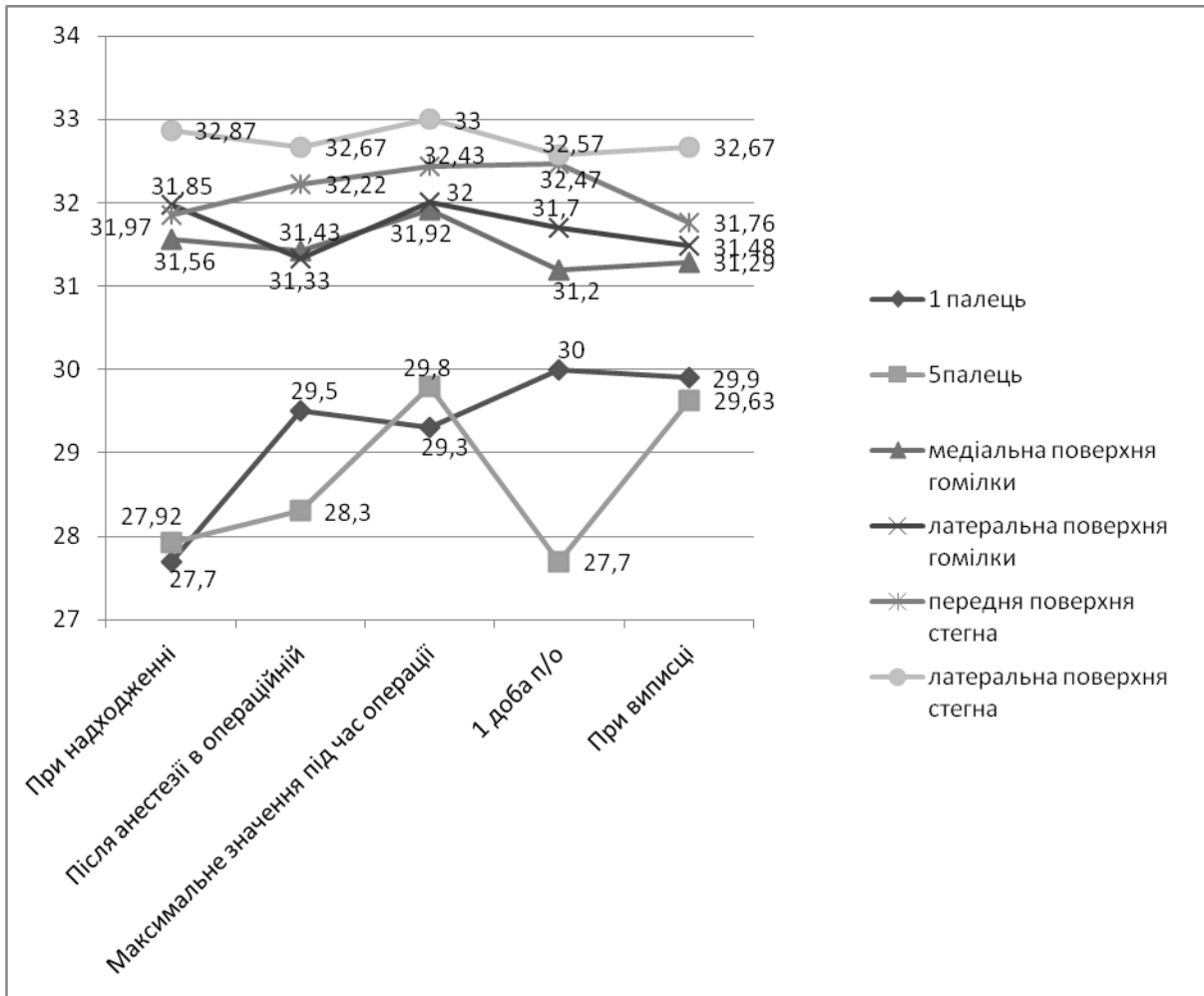


Рис. 5.5. Динаміка шкірної температури на неоперованій кінцівці з ішемією 1-2 ст. у пацієнтів 3 групи.

В третій групі в нижній кінцівці з ішемією 3-4 ст. (рис. 5.6) при надходженні середня температура на 1 пальці складала  $27,25^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ , на 5 пальці складала  $27,58^{\circ}\text{C} \pm 0,94^{\circ}\text{C}$ .

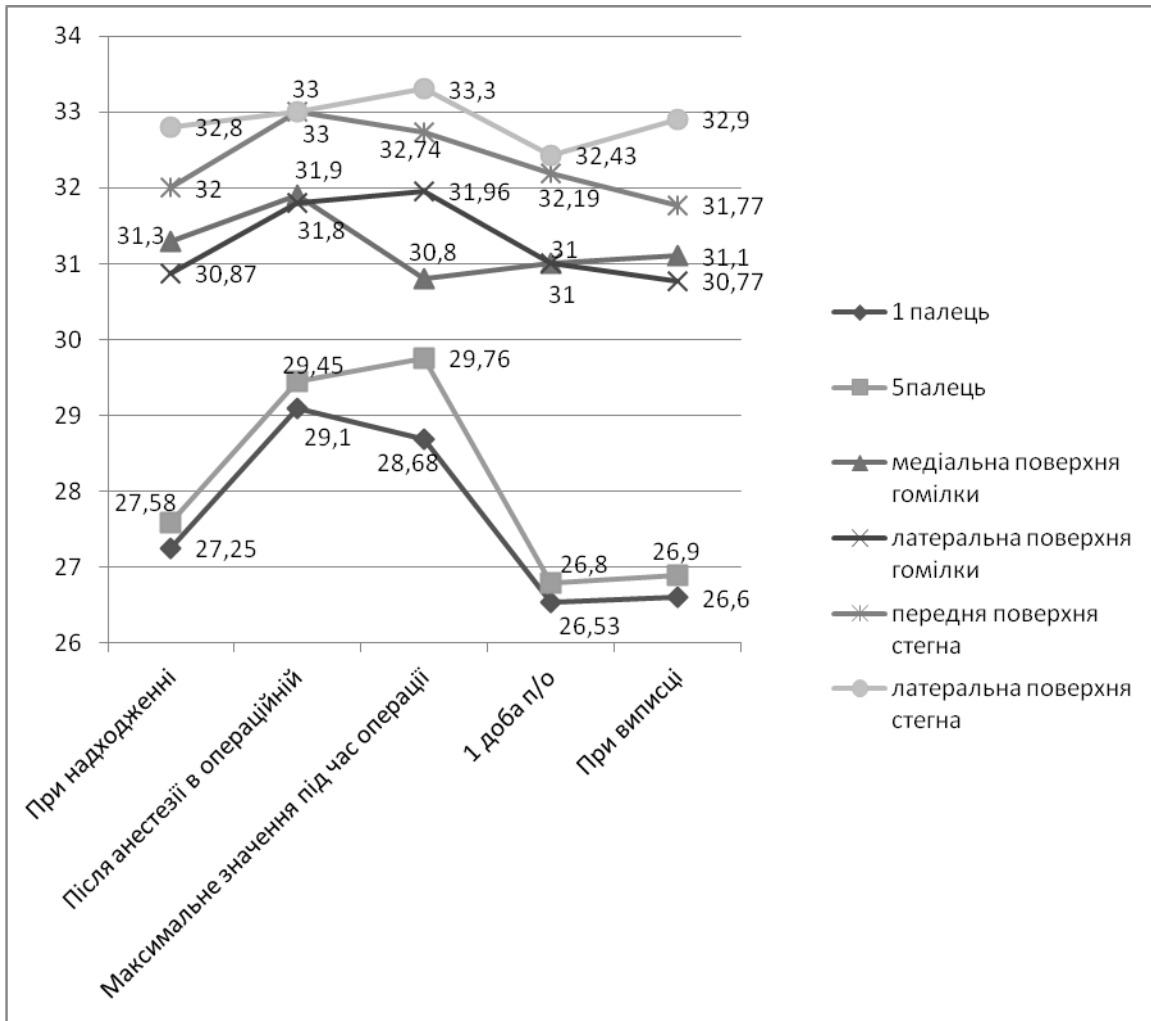


Рис. 5.6. Динаміка шкірної температури на оперованій кінцівці з ішемією 3-4 ст. у пацієнтів 3 групи.

На тлі інтраопераційного знеболювання методом блокади периферичних нервів відзначалося підвищення температури на 1 пальці на  $0,9^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,06$ ) та 5 пальці на  $1,14^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,006$ ). Максимальні значення під час операції склали на 1 пальці  $28,7^{\circ}\text{C} \pm 0,87^{\circ}\text{C}$ , на 5 пальці  $29,8^{\circ}\text{C} \pm 0,53^{\circ}\text{C}$ . В першу добу після операції чітких закономірностей зміни шкірної температури не виявлено: середні значення були нижче порівняно з вихідними значеннями на 1 пальці на  $0,7^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,83$ ) та 5 пальці на  $1,1^{\circ}\text{C}$  ( $p=0,48$ ). Тенденція змін на цьому етапі була різнонаправленою. При виписці температура дистальних відділів нижньої кінцівки з ішемією 3-4 ст. виявилася нижчою за вихідні показники і складала на 1 пальці  $26,6^{\circ}\text{C}$

$\pm 0,64^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,96$  порівняно з вихідним рівнем), на 5 пальці складала  $26,9^{\circ}\text{C} \pm 0,58^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,47$  порівняно з вихідним рівнем).

На наш погляд це пов'язано з тим, що в цій групі у 9 хворих виконувалися малі ампутації дистальних відділів кінцівки, а не операції націлені на покращення реваскуляризації кінцівки. Перед операцією до вибірки не увійшли дані про температуру на пальцях з гангrenoю, а після операції зареєстрована температура тільки на пальцях збережених кінцівок, тобто у тих пацієнтів, яким виконувалися реконструктивні операції. Тому дані про зміни температури на дистальних ділянках в 3 групі не є репрезентативними. Тим не менш, можна відмітити тенденцію до зниження температури на дистальних ділянках оперованої кінцівки після припинення дії провідникової анестезії, яка зберігалася до виписки із стаціонару. Тоді як на дистальних ділянках неоперованої кінцівки температура була при виписці із стаціонару значно вищою, ніж вихідний рівень на момент надходження до відділення.

В проксимальних відділах оперованої кінцівки на тлі блокади коливання температури відбувалися в межах  $1^{\circ}\text{C}$ .

Таким чином, у хворих з облітеруючими захворюваннями артерій нижніх кінцівок в періопераційному періоді відбуваються зміни шкірної температури; більше в дистальних ділянках кінцівки, ніж в проксимальних. Коливання шкірної температури залежать від стадії ішемії – чим більш виражена ступінь ішемії, тим нижча температура дистальних відділів кінцівки. Зміни шкірної температури залежать також від виду знеболювання. Епідуральна анестезія/аналгезія забезпечує найбільш виражене підвищення температури на дистальних ділянках нижньої кінцівки (на  $2\text{-}3^{\circ}\text{C}$ ). Такий ефект зберігається навіть після припинення дії епідуральної аналгезії, аж до виписки пацієнта із стаціонару. Спінальна анестезія викликає менш виражене підвищення температури (на  $0,5\text{-}1^{\circ}\text{C}$ ) на дистальних ділянках кінцівки з ішемією 1-2 ст, а на кінцівці з ішемією 3-4 ст навіть тенденцію до зниження температури. Можливо, такі зміни зумовлені гемодинамічними реакціями на

тлі спінальної анестезії. У післяопераційному періоді у цих пацієнтів спостерігалось не суттєве підвищення температури кінцівки. При знеболюванні методом блокади периферичних нервів підвищення шкірної температури на дистальних ділянках нижньої кінцівки відбувається в залежності від зони іннервації блокованих нервів під час операції в середньому на 2°C. При закінченні дії блокади нервів шкірна температура знижується нижче вихідного рівня.

## **5.2. Динаміка інтенсивності болю та її кореляція зі шкірною температурою.**

Інтенсивність болю та коефіцієнт кореляції ( $r$ ) між середніми показниками шкірної температури та інтенсивності болю визначали на наступних етапах: 1 етап – до початку знеболювання, 2 етап – до початку операції на тлі знеболювання, 3 етап – інтраопераційно та 4 етап – наприкінці операції.

Інтенсивність болю за шкалою ВАШ в 1 групі при надходженні до стаціонару становила  $8,3 \pm 1,2$  см (табл. 5.1). Біль був настільки інтенсивним, що пацієнти не могли спати спокійно, біль посилювався в горизонтальному положенні кінцівки. Тому більшість пацієнтів спали у вимушеному сидячому положенні зі спущеними з ліжка нижніми кінцівками. На тлі епідуральної анестезії інтенсивність болю знизилася до  $3,62 \pm 1,4$  см. Під час операції у пацієнтів 1 групи середня інтенсивність болю становила  $1,02 \pm 0,5$  см за шкалою ВАШ, що демонструє адекватну аналгезію епідуральним блоком. Наприкінці операції інтенсивність болю дещо підвищилася, до  $2,45 \pm 0,3$  см.

В 1-й групі на тлі епідуральної аналгезії (див. табл. 5.1) виявлено зворотну кореляцію високого ступеня між шкірною температурою нижньої кінцівки та інтенсивністю больового синдрому на всіх етапах дослідження: значення коефіцієнту кореляції  $r$  від  $-0,75$  до  $-0,9$ . У всіх досліджуваних ділянках кінцівки спостерігалось суттєве підвищення температури, яке супроводжувалося адекватним зниженням інтенсивності болю.

Таблиця 5.1.

Кореляція інтенсивності болю зі шкірною температурою у пацієнтів 1 групи.

Ділянка вимірювання шкірної температури	Коефіцієнт кореляції (r) між шкірною температурою та інтенсивністю болю за ВАШ	Температура шкіри, °С			
		1 етап	2 етап	3 етап	4 етап
1 палець	-0,84	26,03	26,42	28,23	28,17
5 палець	-0,90	25,57	26,34	28,06	27,92
Медіальна поверхня гомілки	-0,80	29,14	29,84	31	30,60
Латеральна поверхня гомілки	-0,79	29,14	29,8	30,82	30,33
Передня поверхня стегна	-0,81	30,62	30,8	32,18	31,66
Латеральна поверхня стегна	-0,75	31,19	31,57	32,44	32,15
Інтенсивність болю за ВАШ, см		8,3	3,62	1,02	2,45

Ці дані свідчать про те, що епідуральна аналгезія забезпечує адекватне лікування ішемічного болю у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок протягом усього періопераційного періоду.

В 2 групі на момент надходження до стаціонару пацієнти відчували сильний біль,  $7,7 \pm 1,3$  см за шкалою ВАШ (табл. 5.2). Після початку дії спінального блоку пацієнти майже не відчували болю,  $1,2 \pm 0,2$  см. Під час операції інтенсивність болю пацієнти 2 групи оцінили в середньому на  $3,3 \pm 0,4$  см.

Таблиця 5.2

Кореляція інтенсивності болю зі шкірною температурою у пацієнтів 2 групи.

Ділянка вимірювання шкірної температури	Коефіцієнт кореляції (r) між шкірною температурою та інтенсивністю болю за ВАШ	Температура шкіри, °С			
		1 етап	2 етап	3 етап	4 етап
1 палець	0,16	26,8	25,8	27,9	28,0
5 палець	-0,27	27,4	27,6	28,6	28,8
Медіальна поверхня гомілки	-0,05	30,3	30,1	31,2	30,8
Латеральна поверхня гомілки	0,02	30,8	30,7	30,8	31,1
Передня поверхня стегна	-0,99	31,5	32,2	32,0	31,8
Латеральна поверхня стегна	0,08	32,1	31,8	32,3	32,4
Інтенсивність болю за ВАШ, см		7,7	1,2	3,3	4,6

Наприкінці операції внаслідок закінчення дії спінального блоку у пацієнтів 2 групи інтенсивність болю підвищилася в середньому до  $4,6 \pm 0,3$  см. Це послужило приводом до початку системного знеболювання тримеперидином та НПЗП. В 2-й групі виявлена зворотна кореляція високої сили ( $r = -0,99$ ) між інтенсивністю болю за ВАШ та шкірною температурою передньої поверхні стегна. У всіх інших ділянках кореляція шкірної температури із інтенсивністю болю практично відсутня: значення коефіцієнту кореляції  $r$  від 0,02 до  $-0,27$ . Це свідчить про те, що спінальна анестезія викликає покращення кровообігу в проксимальних ділянках кінцівки, де спостерігалася найбільше підвищення температури. В інших ділянках шкірна температура на тлі спінальної анестезії або знижувалася або

незначно підвищувалася. Деяке підвищення температури в дистальних ділянках після операції можна пояснити результатом відновлення кровотоку після реконструктивної операції.

Таким чином, спінальна анестезія не покращує мікроциркуляцію в дистальних ділянках кінцівки з критичною ішемією. Адекватність усунення ішемічного болю наприкінці операції під спінальною анестезією, також поступається пролонгованій епідуральній аналгезії.

В 3 групі при надходженні до стаціонару пацієнти оцінили інтенсивність болю в середньому на  $8,23 \pm 1,2$  см за шкалою ВАШ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Кореляція інтенсивності болю зі шкірною температурою у пацієнтів групи 3.

Ділянка вимірювання шкірної температури	Коефіцієнт кореляції (r) між шкірною температурою та інтенсивністю болю за ВАШ	Температура шкіри, °C			
		1 етап	2 етап	3 етап	4 етап
1 палець	-0,78	27,9	28,61	29,75	30,1
5 палець	-0,65	27,32	28,02	29,44	26,42
Медіальна поверхня гомілки	-0,72	31,00	30,73	32,08	31,12
Латеральна поверхня гомілки	-0,87	30,65	30,6	31,8	30,56
Передня поверхня стегна	-0,80	31,8	31,2	32,6	31,7
Латеральна поверхня стегна	-0,58	32,8	32,48	33,9	33,1
Інтенсивність болю за ВАШ, см.		8,23	1,83	2,08	3,96

На тлі знеболювання провідниковими блокадами до початку операції інтенсивність болю знизилася до  $1,83 \pm 0,5$  см. Під час операції пацієнти особливо не скаржилися на біль, який вони оцінили в середньому як  $2,08 \pm 0,4$  см. Наприкінці операції інтенсивність болю дещо підвищувалася до  $3,96 \pm 0,6$  см. Але для знеболювання було достатньо введення НПЗП. Пацієнти цієї групи і у подальшому не потребували введення наркотичних анальгетиків.

В 3-й групі на тлі знеболювання методами провідникових блокад периферичних нервів також виявлено зворотну кореляцію середнього та високого ступеня між шкірною температурою нижньої кінцівки та інтенсивністю больового синдрому: значення коефіцієнту кореляції  $r$  від  $-0,58$  до  $-0,87$ .

Найбільш суттєве підвищення температури спостерігалось на 1 пальці. Однак шкірна температура всіх ділянок мала зворотну кореляцію з інтенсивністю болю. Таким чином, можна стверджувати, що провідникові блокади забезпечують адекватне усунення ішемічного болю у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок.

### **Висновки до 5 розділу.**

Епідуральне знеболювання викликає виражений симпатичний блок на нижніх кінцівках, внаслідок чого покращується мікроциркуляція та зменшується інтенсивність болю. Подібний ефект знеболювання за допомогою периферичних нервових блокад дещо менш виражений, але цілком адекватний для знеболювання при критичній ішемії нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу судин. Спінальна анестезія має найгірший вплив на мікроциркуляцію кінцівки серед усіх методів регіонарної анестезії.

У пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок при знеболюванні методом пролонгованої епідуральної аналгезії та методом блокади нервових стовбурів вираженість больового синдрому має доволі високу зворотну кореляцію зі шкірною температурою ураженої кінцівки.

Таким чином, пролонгована епідуральна анестезія забезпечує найбільш оптимальну дію на кровопостачання у пацієнтів з ішемією нижніх кінцівок в періопераційному періоді. Метод дистанційної інфрачервоної термометрії дозволяє відстежити динаміку шкірної температури нижньої кінцівки, що дозволяє оцінити ефективність хірургічної корекції, консервативного лікування та рівень кровопостачання мікроциркуляторного русла.

Результати нашого дослідження доводять, що ішемічний больовий синдром частково виникає внаслідок вазоспазму і показник шкірної температури корелює з інтенсивністю кровообігу шкіри ішемізованої кінцівки.

РОЗДІЛ 6. УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДИКИ ПОПЕРЕКОВОЇ  
СИМПАТИЧНОЇ БЛОКАДИ У ПАЦІЄНТІВ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ  
НИЖНІХ КІНЦІВОК

**6.1. Обґрунтування оптимізованого доступу для поперекової симпатичної блокади на основі розрахунків на спіральних комп'ютерних томограмах.**

Для поперекової симпатичної блокади нами розроблений доступ на основі розрахунків, проведених на 30 спіральних комп'ютерних томограмах поперекового та крижового відділів хребта. Вимірювання проводили з обох боків на рівні верхнього краю остистого відростка LIV. Вимірювали наступні показники (рис. 6.1):

- Відстань від середньої лінії до переднього краю тіла LIV (FG).
- Відстань від середньої лінії до точки пункції на рівні верхнього краю остистого відростка LIV паралельно міжздухвинній лінії (FC, FD).
- Кут нахилу голки в точці пункції відносно фронтальної площини тіла (ADC, BCD).
- Відстань від точки пункції до передньої поверхні тіла LIV (DA, CB).
- Передньо-задній розмір тіла LIV (GM).
- Відстань від точки пункції до бокової поверхні тіла LIV (DH, CE).
- Глибина введення голки (DH+1/4GM, CE+1/4GM).

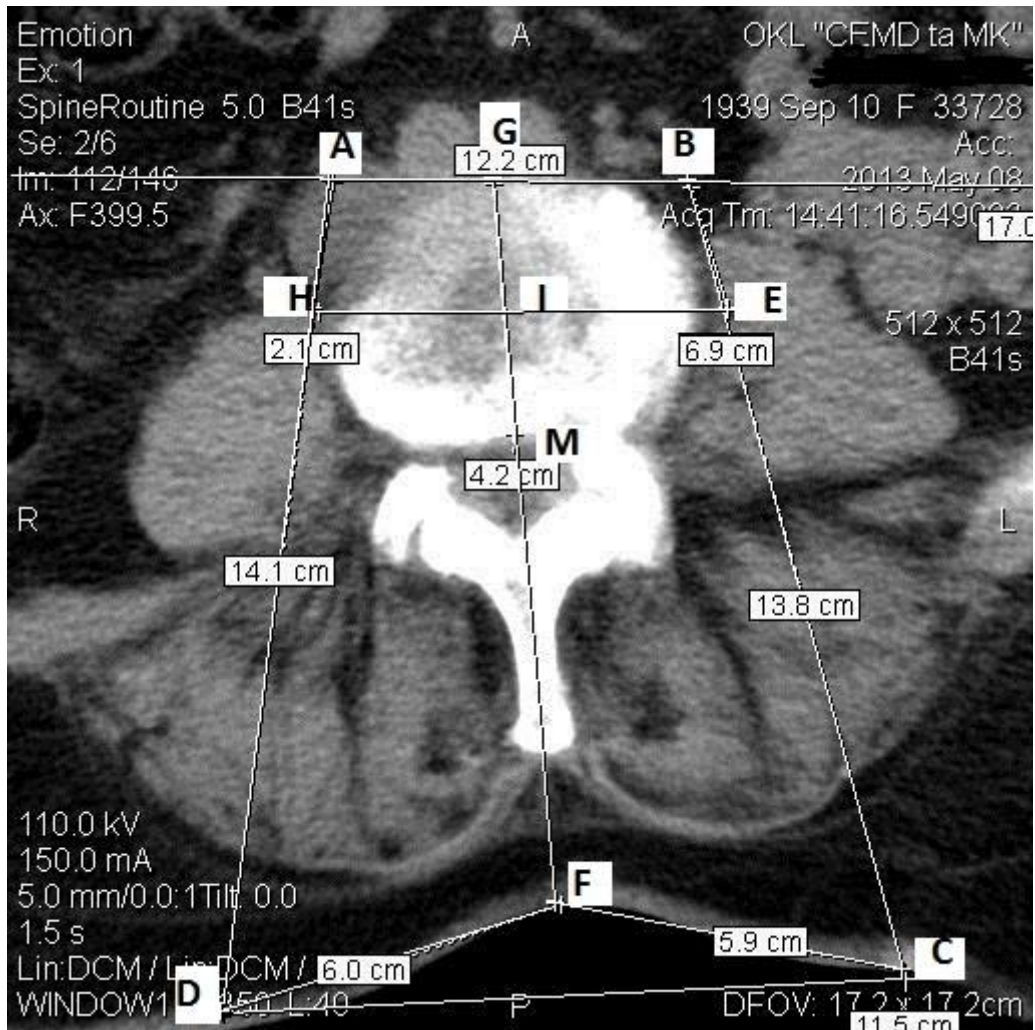


Рисунок 6.1. Приклад розрахунків на томограмі.

На томограмах проводили умовну лінію для оптимального напрямку голки, який би забезпечив безпечне її проходження на відстані від внутрішніх органів черевної порожнини, у товщі м'язів поперек. Для нахилу голки відносно фронтальної площини обирали оптимальний кут для зісковзування з тіла хребця. А також простежили розташування нижнього полюсу нирок з обох боків для запобігання такому ускладненню поперекових симпатичних блокад, як пункція нирок.

В таблиці 6.1 наведені максимальні (Max), мінімальні (Min), середні (M) значення визначених параметрів, а також стандартні відхилення ( $\sigma$ ) та похибки середнього значення ( $m$ ) в сукупності.

Таблиця 6.1.

Значення вимірюваних параметрів у сукупності, (см).

Параметри	Max	Min	M	$\sigma$	m
Відстань від краю остистого відростка до переднього краю тіла LIV, см.	14,6	9,2	11,41	1,49	0,27
Відстань до точки пункції від середньої лінії по верхньому краю остистого відростка LIV паралельно міждухвинній лінії зправа, см.	7,6	4,2	5,93	0,88	0,16
Відстань до точки пункції від середньої лінії по верхньому краю остистого відростка LIV паралельно міждухвинній лінії зліва, см.	8,4	4,6	6,05	0,76	0,14
Кут нахилу голки в точці пункції відносно фронтальної площини тіла зправа, °.	79	62	71,1	3,95	0,72
Кут нахилу голки в точці пункції відносно фронтальної площини зліва, °.	77	62	71,2	3,16	0,58
Відстань від точки пункції до передньої поверхні тіла LIV зправа, см.	15,3	9,3	12,0	1,48	0,27
Відстань від точки пункції до передньої поверхні тіла LIV зліва, см.	15,2	9,7	12,06	1,54	0,28
Передньо-задній розмір тіла LIV, см.	4,2	3,1	3,68	0,31	0,06
1/4 діаметра тіла LIV, см.	1,05	0,77	0,92	0,08	0,01
Глибина введення голки зправа, см.	13,6	8,4	11,08	1,45	0,25
Глибина введення голки зліва, см.	13,4	8,8	11,14	1,52	0,27

Ми дослідили на томограмах розташування нижнього полюсу нирок з обох боків. З лівого боку нижній полюс нирки у жодного пацієнта не доходив

до рівня LIV, у 18 пацієнтів – (60% ) він знаходився на рівні LIII, у 12 пацієнтів – (40%) на рівні LI. Справа у 5 пацієнтів – (16,6%) нижній полюс нирки доходив до верхнього краю LIV, а у 24 пацієнтів –( 80%) він знаходився на рівні LIII, і лише у 1 пацієнта – (3,3%) на рівні LI. Напрямок голки при нашому доступі проходить на досить безпечній відстані від нирок та органів черевної порожнини. Ми порівняли ступінь можливого ризику пункції нирок при виконанні поперекової симпатичної блокади на рівні LIII та LIV. Значення  $\chi^2$  для пункції з обох сторін становить 41,66,  $p=0,001$ ; для пункції справа:  $\chi^2= 13,33$ ,  $p = 0,001$ ; для пункції зліва:  $\chi^2= 30,0$ ,  $p = 0,001$ . Отже пункція нирок, яка описується як ускладнення симпатичної блокади багатьма авторами, при нашому доступі на рівні LIV мало імовірна.

Для блокади тонких симпатичних гілок достатньо низької концентрації місцевого анестетика. 30 мл анестетика низької концентрації (0,5% розчин лідокаїну, 0,125% розчин бупівакаїну) при нашій методиці анестетик розповсюджується на ганглії поперекового відділу симпатичного стовбуру, аортальне та верхнє підчеревне сплетіння. Потрапляння анестетика такої концентрації до соматичних нервів поперекового сплетіння не викликає моторної блокади нижньої кінцівки. На нашу думку блокада сплетінь біля біфуркації аорти (аортальне, верхнє підчеревне) відіграє важливу роль в знятті вазоспазму судин нижніх кінцівок, оскільки симпатичні гілки цих сплетінь огортають аорту, здухвинні та стегнові артерії та продовжуються по стінці артерій на периферію.

Ми обрали точку вколу голки на відстані 6 см від серединної лінії тіла на рівні верхнього краю остистого відростка LIV, що зазвичай співпадає з міжздухвинною лінією. Голку ми рекомендуємо направляти під кутом  $70^\circ$  до фронтальної площини. При нашій методиці голка прямує через нерви поперекового сплетіння на деякій відстані від хребта, в *psoas compartment*. При застосуванні голки зі нейростимулятором, проходження через зону проходження поперекового сплетіння не призводить до неприємних

наслідків, більш того може слугувати додатковим орієнтиром через моторну відповідь на стимуляцію.

Існують різні рекомендації стосовно того, на яку глибину проводити голку після контакту з тілом хребця. Надто глибоке проведення голки може призвести до потрапляння її до аорти (зліва) та нижньої порожнистої вени (зправа) з помилковим інтравазальним введенням анестетика. За нашими розрахунками відстань, яка дорівнює  $\frac{1}{4}$  передно-заднього розміру тіла L4, буде безпечною в плані запобігання таким ускладненням. Значення цього параметру за нашими розрахунками становить: максимально – 1,05 см, мінімально – 0,77 см, у середньому – 0,92 см. Отже ми рекомендуємо поглиблення голки після контакту з боковою поверхнею хребця на 1 см. Тому глибину введення голки ми розраховували як відстань від точки вколу до бокової поверхні тіла хребця +  $\frac{1}{4}$  передне-заднього розміру тіла L4. Більшість методик пропонують використовувати голку довжиною 20 см для пацієнтів з ожирінням. За нашими розрахунками максимальна відстань від точки пункції до місця введення анестетика становить 13,6 см, мінімальна 8,4 см, середнє значення цього параметру – біля 11 см. Отже довжина голки 15 см буде цілком достатньою для всіх категорій пацієнтів.

Дані вимірювань, проведених на 30 спіральних комп'ютерних томограмах поперекового та крижового відділів хребта, дозволяють рекомендувати наступний доступ для симпатичної блокади в поперековій ділянці: точка пункції знаходиться на 6 см латеральніше від серединної лінії на рівні верхнього краю остистого відростка LIV. Голка, довжиною 15 см, під'єднана до нейростимулятора, направляєється під кутом  $70^\circ$  до фронтальної площини до контакту з тілом LIV, після чого повз нього поглиблюється на 1 см. Глибина введення голки в середньому становить  $11 \pm 1,5$  см. Голка проходить через великий поперековий м'яз, поблизу нервів поперекового сплетення, що можна ідентифікувати за допомогою нейростимуляції. Вводиться 30 мл анестетика низької концентрації.

Метод дозволяє запобігти таким ускладненням, як пошкодження нирок, великих судин, блокади соматичних нервів, а також не потребує рентгенологічного контролю.

## **6.2. Результати експериментального моделювання доступу для поперекової симпатичної блокади на трупах.**

### 6.2.1. Анатомічне обґрунтування власної методики.

Ефективність симпатичних блокад за даними літератури становить 20-80%. Навіть після хірургічної симпатекомії через 3-5 років відновлюється симпатична іннервація судин нижніх кінцівок. Це пояснюють особливостями функціонування симпатичної нервової системи. При блокаді або пошкодженні вищерозташованих центрів, функцію управління беруть на себе нижчерозташовані структури.

Симпатичну іннервацію судин нижніх кінцівок забезпечують постгангліонарні волокна черевної частини автономної нервової системи. З одного боку ці волокна через сірі з'єднувальні гілки входять до складу соматичних нервів поперекового сплетіння. Блокада соматичних нервів супроводжується моторним, сенсорним та вегетативним блоками. З іншого боку симпатичні гілки від поперекових вузлів входять до складу черевного аортального сплетіння (*plexus aorticus abdominalis*), продовженням якого є верхнє підчеревне сплетіння (*plexus hypogastricus superior*), які огортають біфуркацію аорти та розповсюджуються по ходу клубових артерій (*plexus iliacus*), потім стегнових артерій (*plexus femoralis*) та їх розгалужень по стінці артерій до периферії [113, 182]. Блокада *plexus hypogastricus superior* призводить до селективної блокади вегетативної іннервації тазових органів, судин нижніх кінцівок без моторного та сенсорного блоків [113] (рис.6.2).

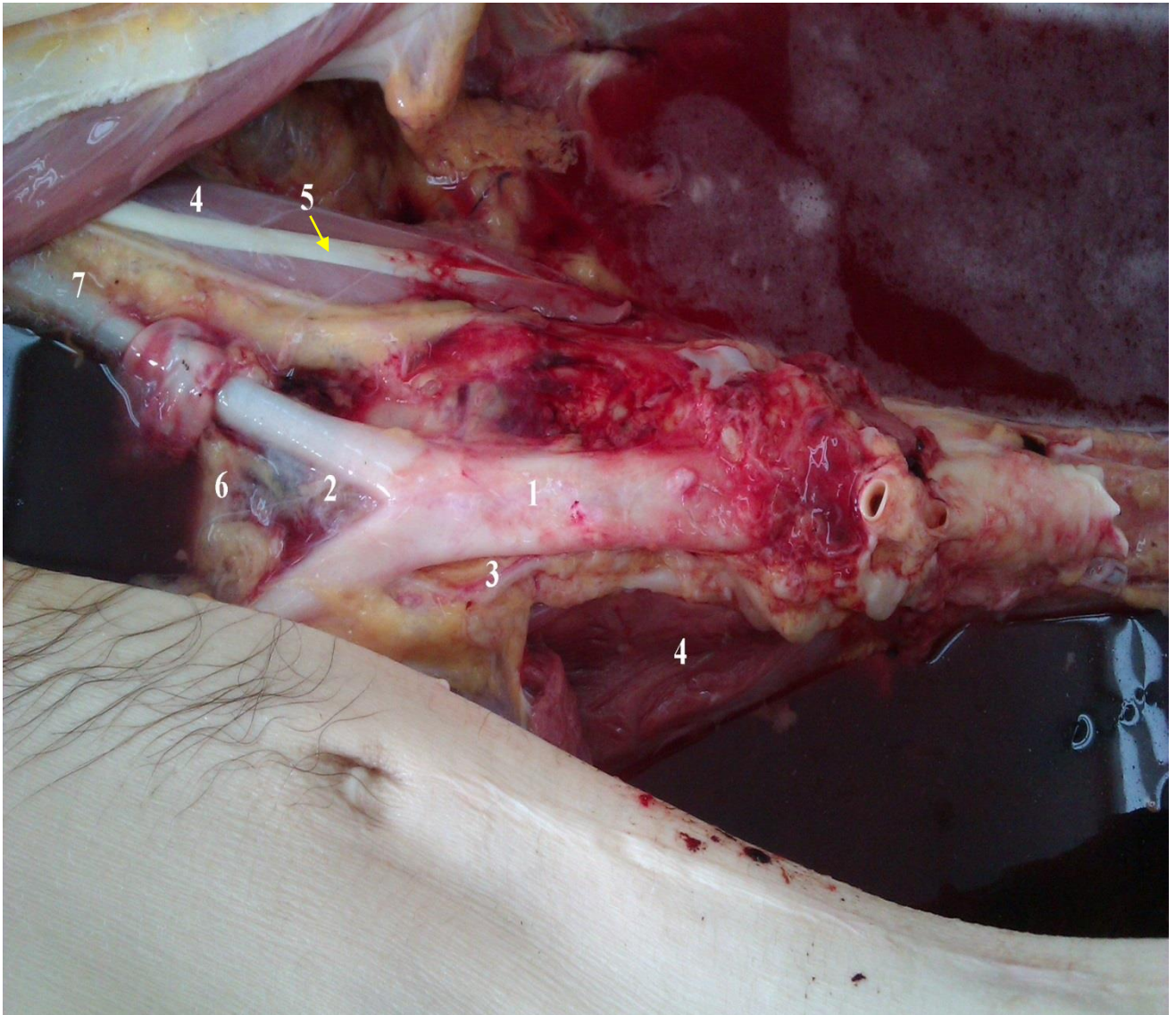


Рис. 6.2. Поперековий відділ симпатичної нервової системи (власний препарат): 1 – Plexus aorticus abdominalis; 2 – Plexus hypogastricus superior; 3 – Tr. Sympathicus sinister; 4 – M. psoas major; 5 – N. Genitofemoralis; 6 – Corpus LV; 7 – plexus iliacus.

У складі аортального та верхнього гіпогастрального сплетінь є також ганглії – нервові клітини, на яких закінчуються прегангліонарні волокна, котрі проходять транзитом через симпатичний стовбур [113, 136]. Ми вирішили, що блокада цих сплетінь може покращити якість симпатичної блокади судин нижніх кінцівок. Усі існуючі методи поперекових симпатичних блокад направлені на блокаду гангліїв симпатичного стовбуру. У зв'язку з вищенаведеними особливостями анатомії поперекового та

крижового відділів вегетативної нервової системи визначена мета даного сегмента дослідження – розробка методики поперекової симпатичної блокади, яка б забезпечила розповсюдження розчину місцевого анестетика на поперекові ганглії на LIII - LIV, а також аортального та верхнього гіпогастрального сплетінь.

#### 6.2.2. Описання методики поперекової симпатичної блокади на трупах.

З метою розробки доступу для поперекової симпатичної блокади, яка забезпечує розповсюдження розчину місцевого анестетика на поперекові ганглії на L3-L4, а також на аортальне та верхнє підчеревне сплетіння ми проводили експериментальне моделювання поперекових симпатичних блокад за власною методикою на 20 небальзамованих трупах.

Методика блокади: точка пункції знаходиться на 6 см латеральніше від верхнього краю остистого відростка L4. Голку від нейростимулятора, довжиною 15 см, направляли під кутом  $70^\circ$  до фронтальної площини тіла до контакту з боковою поверхнею тіла L4, після чого голку проводили ще на глибину 1,0 см повз тіло L4. Вводили 30 мл аналогу місцевого анестетика (водного розчину метиленової синьки), та досліджували шляхи та об'єм розповсюдження барвника (рис. 6.3).



Рис 6.3. Моделювання на трупі поперекової симпатичної блокади за авторською методикою.

### 6.2.3. Розповсюдження барвника при моделюванні поперекової симпатичної блокади.

Розчин метиленової синьки, введений на трупах за розробленою нами методикою поперекової симпатичної блокади, розповсюджувалася у всіх 20 випадках ( $\chi^2=20,0$ ;  $p<0,001$ ) уздовж передньо-латеральної поверхні хребта у міжфасціальному просторі на рівні L3-L4-L5, на гілки превертебрального, аортального та верхнього підчеревного сплетінь (рис. 6.4).

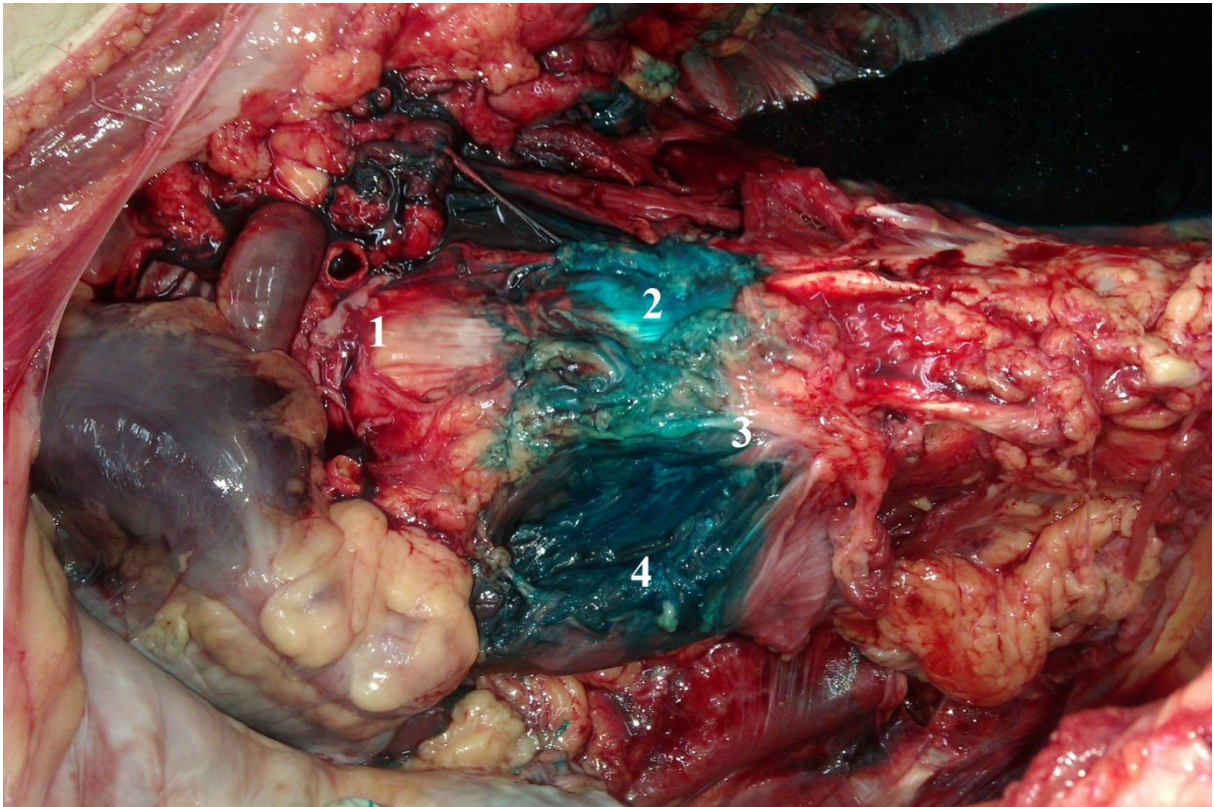


Рис. 6.4. Розповсюдження барвника на ганглії симпатичного стовбура: 1 – Corpus LV; 2 – Corpus LIV; 3 – Tr. Sympathicus sinister; 4 – M. psoas major.

У 14 випадках з 20 ( $\chi^2=3,2$ ;  $p<0,1$ ; для  $p=0,05$ , критичне значення 3,84) барвник розповсюджувався навколо здухвинної артерії на боці блокади (рис. 6.5). У 5 випадках з 20 ( $\chi^2=5,0$ ;  $p<0,05$ ) барвник розповсюдився на генітофеморальний нерв.

На нашу думку, блокада вегетативних сплетінь в області біфуркації аорти (аортальне, верхнє підчеревне) відіграє важливу роль у знятті спазму судин нижніх кінцівок, оскільки симпатичні гілки цих сплетінь оплітають аорту, здухвинні та стегнові артерії, та продовжуються по стінці артерій на периферію.

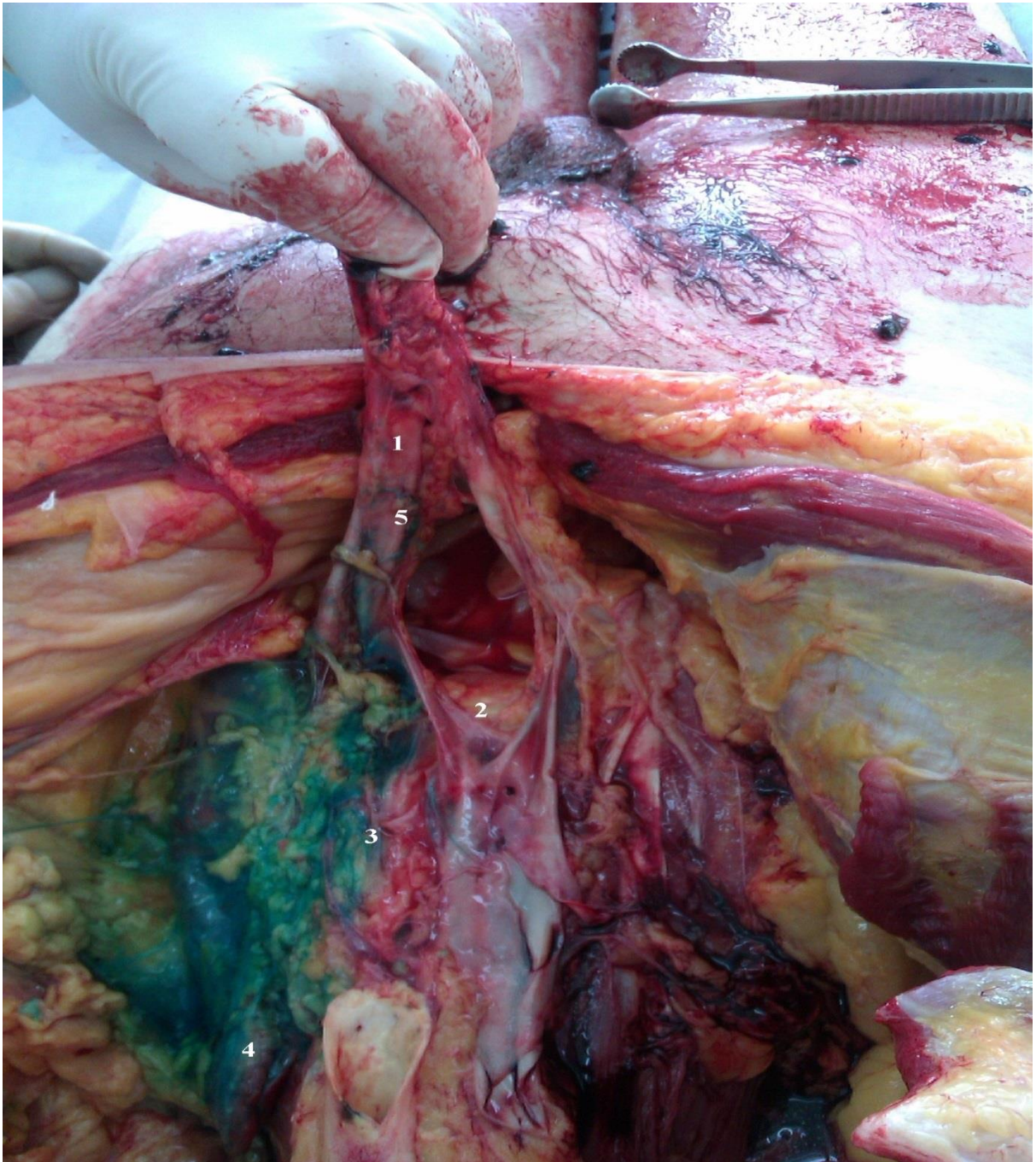


Рис. 6.5. Розповсюдження барвника по ходу здухвинної артерії. Аорта з біфуркацією відсепарована та піднята. 1 – Здухвинна артерія; 2 – Corpus LV; 3 – Tr. Sympathicus sinister; 4 – M. Psoas major; 5 – Plexus iliacus.

У 50% випадків розчин метиленової синьки розповсюдився і на передню поверхню хребта. У 25% випадків були труднощі в пошуку бокової поверхні тіла L4. Ці труднощі легко усуваються з засвоєнням досвіду. Вікові

дегенеративні зміни, зокрема наявність остеофітів на міжхребцевих дисках можуть змінювати анатомію поперекового симпатичного стовбура [330].

Таким чином, нами проведені анатомічне обґрунтування, математичні розрахунки та експериментальне моделювання власного доступу для поперекових симпатичних блокад. Зона розповсюдження місцевого анестетика при нашій методиці поперекової симпатичної блокади достатня для адекватної симпатичної денервації судин нижніх кінцівок. Метод дозволяє запобігти таким ускладненням, як пошкодження нирок, кишковика, великих судин (аорти та нижньої порожнистої вени), блокади соматичних нервів.

### **6.3. Результати клінічної апробації доступу для поперекової симпатичної блокади.**

#### **6.3.1. Методика поперекової симпатичної блокади на пацієнтах.**

Нами проведено 20 поперекових симпатичних блокад у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок 3-4 ст. за власною методикою. Такі блокади у хворих ми проводили за умови їхньої добровільної згоди, наявності атеросклеротичної оклюзії артерій нижніх кінцівок 3-4 ст. за класифікацією Фонтейна з вираженим больовим синдромом, фізичний статус III за ASA, Вік хворих складав від 44 до 75 років.

Поперекові симпатичні блокади за розробленою нами методикою проводилися наступним чином:

хворий лягав на бік протилежний по відношенню до ураженої кінцівки. Під бокову поверхню тулуба підкладали валик, який дозволяв збільшити відстань між вільним краєм XII ребра та гребенем клубової кістки на стороні блокади. В асептичних умовах після обробки шкіри розчином антисептика (етанол 70%) відмежовували зону втручання стерильним матеріалом.

Проводили лінію по остистих відростках хребта, перпендикулярно до неї проводили лінію в проміжку між IV та V поперековими хребцями. З точки перетину ліній латерально відклали 6,0 см – точка пункції. В точці пункції проводили інфільтраційну анестезію шкіри та підшкірної клітковини 0,5 % розчином лідокаїну. Для симпатичної блокади використовували голку для нейростимуляції 22G довжиною 150 мм. Сила струму 1 мА, частота 0,1 Гц. Пункцію проводили під кутом 70° до фронтальної площини тіла на рівні верхнього краю остистого відростку L IV до появи відповіді від подразнень нервів поперекового сплетіння «танок надколінника». Проводили голку глибше, відповідь від нервів поперекового сплетіння зникла, при подальшому проведенні голка стикалася з боковою поверхнею тіла L IV 4. Голку проводили повз тіло L IV ще на 1,0 см. Проводили аспіраційну пробу, при відсутності крові в шприці вводили у міжфасціальний простір тест-дозу (2,0 мл) місцевого анестетика. Протягом 5 хв. спостерігали за ознаками спінального блоку. При його відсутності вводили розчин 0,5% лідокаїну – 30 мл. Індикатором попадання в міжфасціальний простір було відчуття легкості та потепління кінцівки у хворого. На місце пункції накладали асептичну пов'язку.

Блокади проведені в комплексі лікування хронічного больового синдрому на тлі КІНК. Ці пацієнти мали окрім проявів хронічного болю, трофічні виразки, які погано загоювалися. Операції реваскуляризації цим пацієнтам не проводились із різних причин. Двом пацієнтам з цієї групи у подальшому була проведена симпатектомія, симпатична блокада проводилася їм для прогнозування ефекту від симпатектомії. Інші пацієнти у подальшому відмовилися від симпатектомії на тлі консервативного лікування.

### 6.3.2. Гемодинамічні показники у групі 4 на тлі поперекових симпатичних блокад.

Середні показники гемодинаміки представлені в таблиці 6.2. До блокади показники гемодинаміки характеризувалися артеріальною гіпертензією, яка є з одного боку наслідком системного атеросклерозу у хворих з ішемією нижніх кінцівок, а з іншого підвищенню артеріального тиску сприяв хронічний больовий синдром на тлі ішемії. Середнє значення АТс до блокади у хворих складало  $150,2 \pm 16,8$  мм рт.ст. На тлі поперекової симпатичної блокади АТс знизився в середньому на 12,5 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Таке зниження можна пояснити судинорозширюючим та знеболюючим ефектами симпатичного блоку. Мінімальне значення АТс на тлі блокади складало  $130,7 \pm 10,7$  мм рт.ст., а максимальне -  $148,2 \pm 16,1$  мм рт.ст., що практично не відрізнялося від вихідного значення ( $p = 0,179$ ).

Таблиця 6.2.

Гемодинамічні показники пацієнтів 4 групи, ( $M \pm \sigma$ ).

Показники	1	2	3	4
	До блокади	На тлі блокади	Максимальне значення на тлі блокади	Мінімальне значення на тлі блокади
АТс, мм рт.ст.	$150,2 \pm 16,8$	$137,7 \pm 12,5$	$148,2 \pm 16,1$	$130,7 \pm 10,7$
АТд, мм рт.ст.	$96,5 \pm 11,4$	$89,4 \pm 9,7$	$95 \pm 12,6$	$85,3 \pm 9,1$
АТсер., мм рт.ст.	$114,4 \pm 2,97$	$105,5 \pm 2,35$	$112,7 \pm 3,08$	$100,4 \pm 2,07$
ЧСС уд/хв.	$79,7 \pm 10,1$	$76,2 \pm 8,9$	$79,8 \pm 9,8$	$71,3 \pm 8,3$

Ідентичною виявилася динаміка АТд, який до блокади складав  $96,5 \pm 11,4$  мм рт.ст., на тлі блокади АТд знизився на  $7,1$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Максимальне значення АТд на тлі блокади було ідентичне показнику до блокади ( $p = 0,178$ ). Мінімальне значення АТд на тлі блокади складало  $85,3 \pm 9,1$  мм рт.ст., що статистично істотно відрізнялося від вихідного рівня ( $p < 0,001$ ). Отже, середнє значення АТд до блокади і на тлі блокади коливалося в межах  $10$  мм рт. ст.

АТсер на тлі симпатичної блокади знизився на  $9$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Максимальне значення цього гемодинамічного показника на тлі блокади становило  $112,7 \pm 3,08$  мм рт.ст., що майже не відрізнялося від початкового рівня до блокади ( $p = 0,162$ ). Мінімальне значення АТсер на тлі блокади становило  $100,4 \pm 2,07$  мм рт.ст., що на  $14$  мм рт.ст. було нижчим за вихідний рівень ( $p < 0,001$ ).

Середні показники частоти серцевих скорочень до блокади і на тлі блокади коливалися не більше, ніж на  $10$  ударів за хвилину. Після настання блокади ЧСС знизилась на  $3,5$  уд/хв. ( $p = 0,0012$ ). Максимальне значення ЧСС на тлі блокади становило в середньому  $79,8$  уд/хв., що істотно не відрізнялося від вихідного рівня до блокади ( $p = 0,459$ ). Мінімальне значення ЧСС на тлі блокади –  $71,3 \pm 8,3$  уд/хв., статистично істотно була меншою порівняно як з вихідним рівнем, так і з максимальним значенням ( $p < 0,001$ ).

Показники АТ сер. в 4 групі до блокади не відрізнялися від показників 1, 2, та 3 груп. На тлі поперекової симпатичної блокади показник АТ сер. був вищим на  $8,1$  мм рт.ст. порівняно з показниками в 1 групі. Максимальне значення АТ сер. на тлі блокади було на  $13$  мм рт.ст. вищим за показник в 1 групі. Мінімальне значення АТ сер. в 4 групі було вищим на  $14,7$  мм рт.ст. ніж в 1 групі (рис. 6.6).

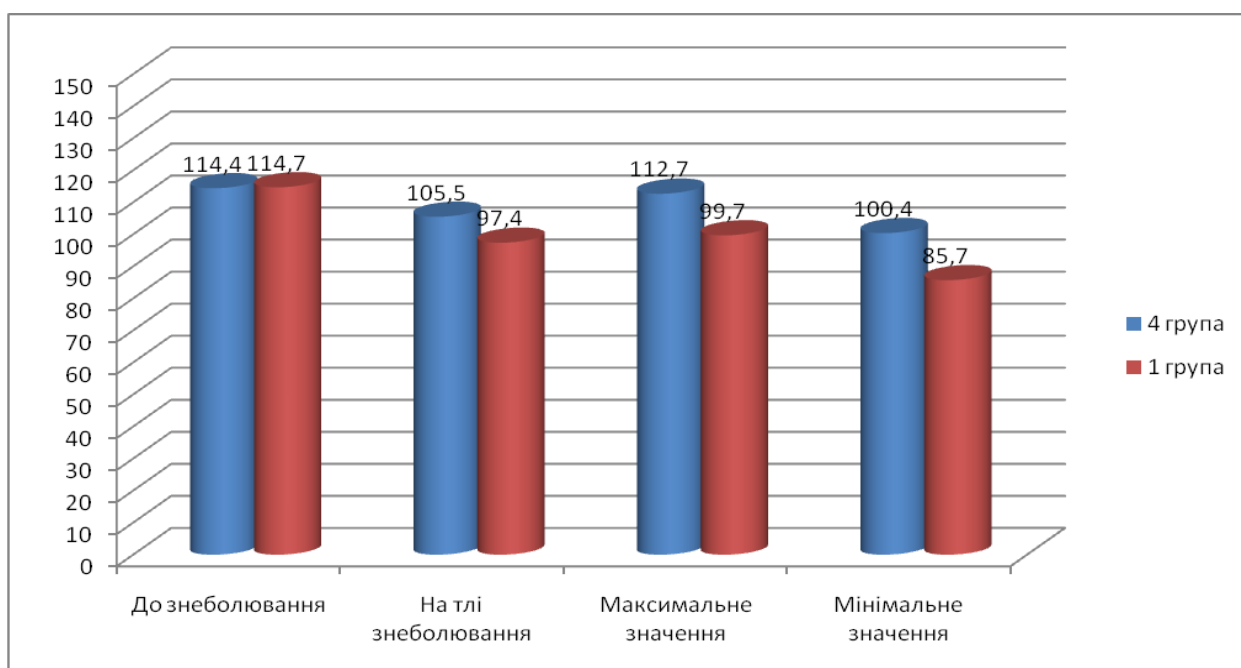


Рис. 6.6. Порівняння показників АТ сер. (мм рт.ст.) в 4 та 1 групах.

Порівняно з 2 групою на тлі блокади показник АТ сер. в 4 групі був на 9,1 мм рт.ст. нижчим. Максимальне значення АТ сер. було на 4,4 мм рт.ст. вищим порівняно з аналогічним показником в 2 групі. Мінімальне значення АД сер. в 4 групі було на 8,9 мм рт.ст. вищим порівняно з показником в 2 групі (рис. 6.7).

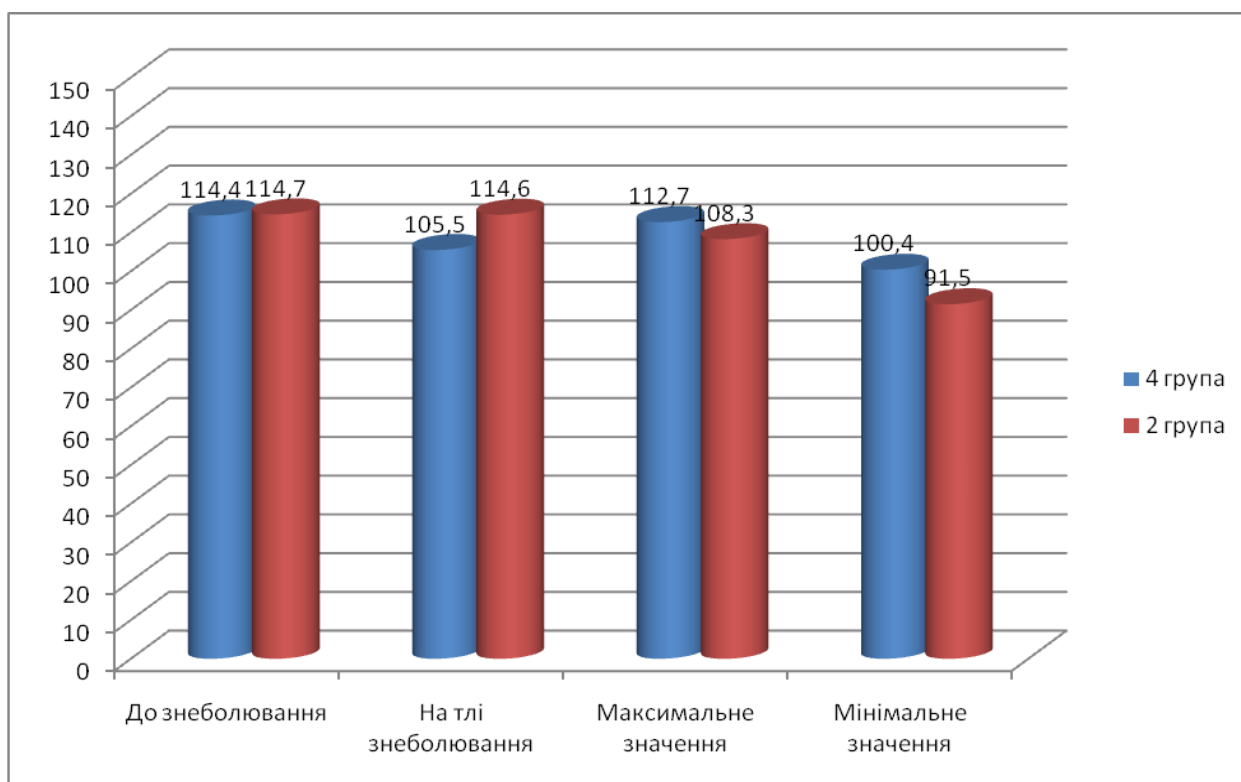


Рис. 6.7. Порівняння показників АТ сер. (мм рт.ст.) в 4 та 2 групах.

На тлі блокади порівняно з 3 групою показник АТсер. в 4 групі був на 5,6 мм рт.ст. нижчим. Максимальне значення АТ сер. в 4 групі було вищим на 8 мм рт.ст. порівняно з 3 групою. Мінімальне значення АТ сер. в 4 та 3 групах не відрізнялося (рис. 6.8).

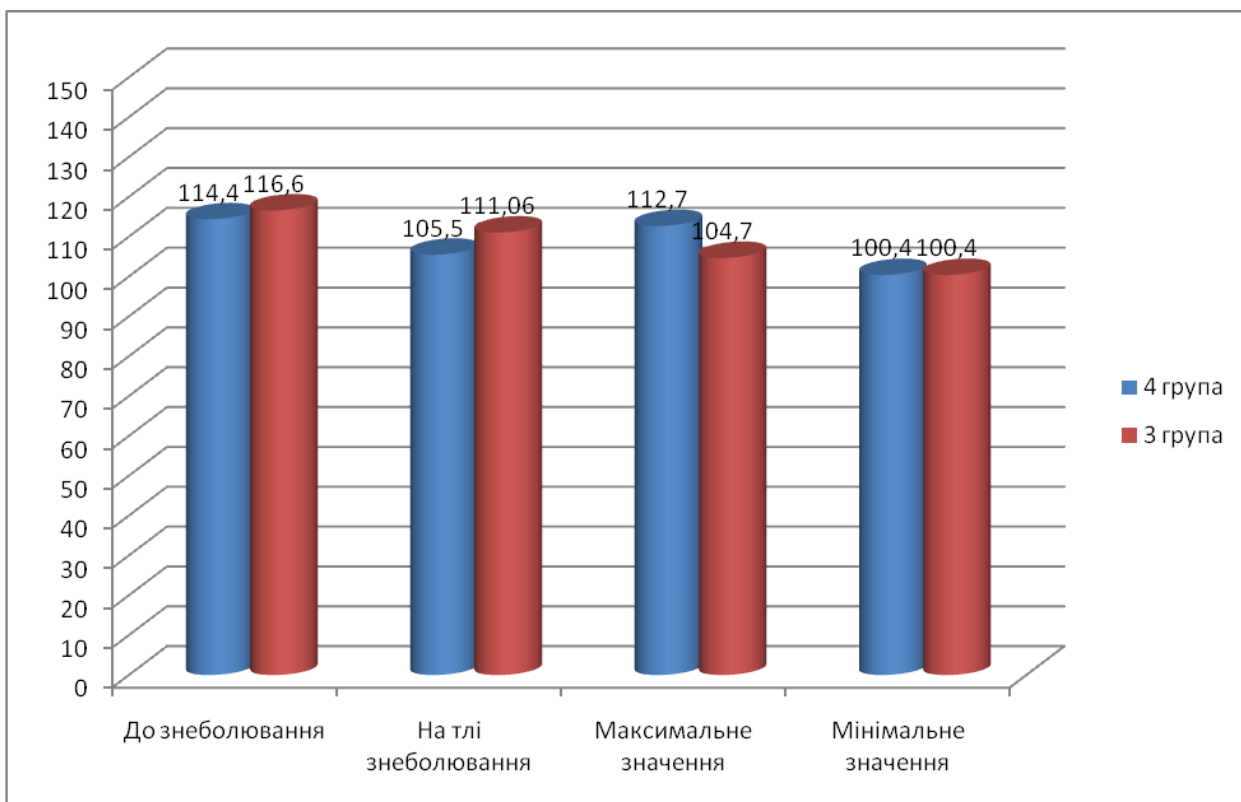


Рис. 6.8. Порівняння показників АТ сер. (мм рт.ст.) в 4 та 3 групах.

6.3.3. Динаміка інтенсивності болю у групі 4 на тлі поперекових симпатичних блокад.

Середні показники інтенсивності болю за ВАШ представлені в таблиці 6.3, з якої видно, що пацієнти з критичною ішемією нижніх кінцівок відчували доволі інтенсивний біль до блокади, який становив в середньому  $8,3 \pm 0,9$  см за ВАШ.

Таблиця 6.3

Динаміка інтенсивності болю за ВАШ у пацієнтів 4 групи ( $M \pm \sigma$ ).

Показники	До блокади	На тлі блокади	Максимальне значення на тлі блокади	Мінімальне значення на тлі блокади
ВАШ, см	8,3±0,9	3,9±1,1	4,3±1,1	3,2±0,9

Симпатична блокада різко знижувала інтенсивність болю, яка становила після настання блокади 3,9±1,1 см за ВАШ, різниця з вихідним рівнем була статистично суттєвою ( $p < 0,001$ ). Протягом дії симпатичного блоку максимальне значення інтенсивності болю становило 4,3±1,1 см за ВАШ, мінімальне значення – 3,2±0,9 см за ВАШ. Обидва ці показники були істотно нижче за вихідний рівень інтенсивності болю ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, поперекова симпатична блокада забезпечує суттєвий знеболюючий ефект у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок.

6.3.4. Динаміка температури шкіри ураженої кінцівки у пацієнтів 4 групи на тлі поперекових симпатичних блокад.

Середні значення шкірної температури на різних ділянках ураженої кінцівки представлені в таблиці 6.4.

На 1 пальці після настання блокади шкірна температура підвищилася на 1,3°C ( $p < 0,001$ ). Максимальне значення температури на 1 пальці на тлі блокади була статистично суттєво вищою від вихідного рівня, на 1,9°C ( $p < 0,001$ ). Мінімальна температура на 1 пальці на тлі блокади відрізнялася від вихідного значення всього на 0,2°C ( $p = 0,074$ ).

На V пальці шкірна температура підвищилася з настанням блокади на 1,2°C ( $p = 0,00005$ ). Максимальне значення температури на V пальці була

вище за вихідний показник до блокади на  $1,7^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,001$ ), тоді як мінімальна температура на тлі блокади майже не відрізнялася від вихідної ( $p = 0,0184$ ).

Таблиця 6.4

Динаміка шкірної температури у пацієнтів 4 групи,  $^{\circ}\text{C}$ , ( $M \pm \sigma$ ).

Показники	До блокади	На тлі блокади	Максимальне значення	Мінімальне значення
1 палець	$25,5 \pm 2,6$	$26,8 \pm 2,4$	$27,4 \pm 2,6$	$25,7 \pm 2,5$
5 палець	$25,5 \pm 2,4$	$26,7 \pm 2,5$	$27,2 \pm 2,5$	$25,6 \pm 2,1$
П'ята	$28,6 \pm 2,4$	$29,4 \pm 1,8$	$30,0 \pm 2,0$	$28,7 \pm 2,2$
Медіальна поверхня гомілки	$30,9 \pm 1,4$	$31,6 \pm 1,4$	$31,9 \pm 1,3$	$30,4 \pm 2,7$
Латеральна поверхня гомілки	$30,6 \pm 2,0$	$31,4 \pm 1,8$	$31,6 \pm 1,8$	$30,6 \pm 1,8$
Передня поверхня стегна	$31,2 \pm 1,8$	$31,7 \pm 1,7$	$32 \pm 1,4$	$31,3 \pm 1,6$

Шкірна температура на п'яті після блокади підвищилась на  $0,8^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,0107$ ). Максимальне значення температури цієї ділянки відрізнялася від рівня до блокади на  $1,4^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,001$ ). Мінімальне значення температури на п'яті не відрізнялося від значення до блокади ( $p = 0,24$ ).

На медіальній поверхні гомілки шкірна температура під дією симпатичної блокади підвищувалася в середньому на  $0,7^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,000025$ ). Максимальне значення температури цієї ділянки на тлі блокади було на  $1^{\circ}\text{C}$  вищим від вихідного показника ( $p < 0,001$ ), а мінімальне значення - на  $0,5^{\circ}\text{C}$  нижчим за нього ( $p = 0,19$ ).

На латеральній поверхні гомілки шкірна температура підвищилася після настання блокади на  $0,8^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,000078$ ). Максимальне значення

температури цієї ділянки на тлі блокади була на  $1^{\circ}\text{C}$  вищим ніж вихідний показник ( $p < 0,001$ ), а мінімальне значення даного показника цієї ділянки була такою же, як і вихідний рівень ( $p = 0,48$ ).

На передній поверхні стегна шкірна температура на тлі симпатичного блоку підвищувалася на  $0,5^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,00031$ ). Різниця від вихідного значення температури цієї ділянки на тлі блокади становила для максимального значення  $0,8^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,00028$ ), для мінімального –  $0,1^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,38$ ).

Таким чином, поперекова симпатична блокада судин нижніх кінцівок покращує кровопостачання в основному в дистальних ділянках кінцівки з критичною ішемією.

При клінічній апробації методики поперекової симпатичної блокади в жодному випадку не було проявів пошкодження нирок (гематурія, біль в поперековій ділянці).

Блокада генітофеморального нерва – найчастіше ускладнення поперекових симпатичних блокувань, за даними різних авторів вона зустрічається до 70% випадків [167, 295, 315]. При лізисі це є грізним ускладненням: анестезія зовнішніх статевих органів з подальшою еректильною дисфункцією. Ми проводили лікувальні блокади слабким розчином місцевого анестетика і легка гіпестезія в цій ділянці протягом 2-3 годин пацієнтами не сприймалася як проблема, на тлі гарної аналгезії. Прояви такої блокади генітофеморального нерва зустрічалася у 25% пацієнтів ( $\chi^2 = 5,0$ ,  $p < 0,05$ ). Така частота блокади генітофеморального нерва у пацієнтів співпадає з даними анатомічних досліджень, де ми виявили розповсюдження барвника на генітофеморальний нерв також у 25% випадків.

При запропонованій нами методиці блокуються не тільки поперекові ганглії, а й гілки *plexus aorticus abdominalis* і *plexus hypogastricus superior* слабким розчином місцевого анестетика. Об'єм і ділянка розповсюдження слабого розчину місцевого анестетика дозволяє отримати достатній симпатичний блок судин нижніх кінцівок без супутніх ускладнень.

## Висновки до 6 розділу.

На основі розрахунків проведених на спіральні-комп'ютерних томограмах та патолого-анатомічних досліджень розроблений доступ для поперекових симпатичних блокад, який дозволяє мінімізувати ускладнення та прогнозувати ефект від симпектомій. Методика забезпечує розповсюдження розчину місцевого анестетика на поперекові ганглії на LIII-LIV, а також на аортальне та верхнє підчеревне сплетіння. Точка пункції знаходиться на 6 см латеральніше від серединної лінії на рівні верхнього краю остистого відростка LIV. Голка, довжиною 15 см, під'єднана до нейростимулятора, направляється під кутом 70° до фронтальної площини до контакту з тілом LIV, після чого, повз нього поглиблюється на 1,0 см. Глибина введення голки в середньому становить  $11 \pm 1,5$  см. Голка проходить через великий поперековий м'яз, поблизу нервів поперекового сплетіння, що можна ідентифікувати за допомогою нейростимуляції. Вводиться 30 мл анестетика низької концентрації.

Експериментальне моделювання розробленого доступу поперекових симпатичних блокад на 20 небальзамованих трупах із введенням метиленового синього виявило, що зона розповсюдження місцевого анестетика при нашій методиці достатня для адекватної симпатичної блокади судин нижніх кінцівок. Метод дозволяє запобігти таким ускладненням, як пошкодження нирок, кишечника, великих судин (аорти та нижньої порожнистої вени), блокади соматичних нервів.

Апробація методики на 20 пацієнтах показала позитивні результати: після блокади шкірна температура на дистальних ділянках кінцівки підвищується на 2°C, біль зменшується на 4 см за шкалою ВАШ, нормалізуються гемодинамічні показники.

Запропонована нами методика поперекової симпатичної блокади може бути використана в комплексному лікуванні хронічного больового синдрому

у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок. Також дану методику можна використовувати для прогнозування ефекту від симпатектомії.

## Розділ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Критична ішемія нижніх кінцівок (КІНК) – тяжка блокада просвіту артерій нижніх кінцівок, яка значно знижує в них потік крові. Це найтяжча форма захворювань периферичних артерій. КІНК є хронічним станом, який проявляється болями у ступні, пальцях нижніх кінцівок, навіть у спокої. Погана перфузія ускладнюється трофічними виразками, гангrenoю. Головним симптомом КІНК є сильний ішемічний біль у кінцівці.

Основними причинами, що визначають ризик розвитку періопераційних ускладнень у даних хворих є виражений больовий синдром, тяжкість ураження коронарних та мозкових судин, а також ступінь ендогенної інтоксикації із зони ішемії. У 60% хворих спостерігається супутнє ураження коронарних артерій, у 38% - судин головного мозку. Сильний больовий синдром призводить до активації симпато-адреналової системи, що викликає спазм судин головного мозку та коронарних артерій. Виникає порушення пропульсивної роботи серця, це сприяє ще більшому погіршенню показників центральної гемодинаміки і значно підвищує ризик розвитку гострої коронарної та мозкової недостатності [101, 116]. Ця патогенетична особливість пояснює те, що летальність у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок в 7-8 разів вища ніж у пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок в стадії субкомпенсації.

Реконструктивно-відновлюючі операції при критичній ішемії нижніх кінцівок залишаються основним методом збереження кінцівки, однак вони можливі тільки в 60% випадків. В 40% випадків реконструктивні операції неможливі через високий ризик виникнення ускладнень, пов'язаних з супутньою патологією, наявністю уражень декількох артеріальних басейнів, переважно коронарного та церебрального, з раннім розвитком інфаркту міокарда або ішемічного інсульту головного мозку, що є основною причиною смертності серед цієї категорії хворих [107, 119, 135, 139]. У 55% хворих вдається зберегти кінцівку, у 25% виконують первинну ампутацію кінцівки і

20% помирає впродовж одного року [1, 2]. Прогноз цього захворювання порівнюють з прогнозом хворих зі злоякісною патологією. Летальність у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок в 7-8 разів вище ніж у пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок в стадії субкомпенсації.

Прогноз збереження кінцівки у пацієнтів з критичною ішемією невтішний у зв'язку з тим, що у 64-98% хворих ураження атеросклерозом мультифокальне. Після встановлення діагнозу, впродовж першого року, більше ніж у 90% хворих виконують відновлювальну операцію або ампутацію кінцівки. Прогресування захворювання доходить до розвитку гангрени, яка призводить до ампутації кінцівки. Частота ампутацій при судинній патології як в Україні, так і за її межами досягає 59%, а показник летальності 48% [104, 106, 122, 133].

У більшості пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок спостерігається постійний больовий синдром. Больовий синдром найчастіше представлений вираженим болем, що підсилюється в нічний час, у важких випадках пацієнти взагалі не можуть спати. Йому зазвичай передують кульгавість, при розпитуванні пацієнта можна з'ясувати, що явища кульгавості відзначалися вже протягом декількох, а то й десятків років. Біль локалізований в дистальних відділах кінцівки або в області трофічної виразки. Для зменшення болю пацієнт змушений опускати нижню кінцівку з ліжка, тоді як її переведення в горизонтальне положення знову посилює больовий синдром. Боль знижується прийомом великих доз знеболюючих, часто потрібне введення наркотичних анальгетиків.

Хронічний больовий синдром у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок значно погіршує якість життя на тлі основної патології. Окрім больового ці пацієнти відчувають і емоційний стрес, що пов'язаний із вирішенням питання збереження кінцівки.

Тому, у періопераційному веденні пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок анестезіолог відіграє велику роль, забезпечуючи адекватне

знеболювання, мінімізацію побічних ефектів аналгезії та підтримуючи емоційний стан пацієнта. На сьогодні не існує чітких стандартів періопераційного знеболювання для цієї категорії пацієнтів. При виборі методів анестезії та аналгезії анестезіологи найчастіше керуються можливостями власного анестезіологічного репертуару, фінансовими можливостями пацієнтів забезпечити себе ліками, оснащенням.

В літературі мало даних про застосування спінальної анестезії, провідникових блоkad у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок. Застосування поперекових симпатичних блоkad у цих пацієнтів обмежується доволі невисокою ефективністю та ризиком побічних ефектів.

Метою нашого дослідження була оптимізація методів періопераційного знеболювання у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок. В роботі проведений всебічний аналіз адекватності різних методів анестезії та аналгезії в періопераційному періоді у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок, що дозволило розробити алгоритм вибору методу знеболювання для даної категорії пацієнтів.

В рамках проспективного дослідження обстежено 120 пацієнтів, які лікувалися у відділенні серцево-судинної хірургії КЗОЗ «Харківська обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» з приводу критичної ішемії нижніх кінцівок» протягом 2011-2014 років. 100 пацієнтам проведено операційне лікування з приводу критичної ішемії 3-4 ступеня за класифікацією Фонтейна. Пацієнти розподілені на чотири групи в залежності від методу знеболювання.

1 група (n=50): епідуральне знеболювання на всіх етапах: перед- та післяопераційному періодах – постійна інфузія в епідуральний простір 0,2% розчину ропівакаїна зі швидкістю 5-8 мл/год, інтраопераційно – введення в епідуральний простір болюсно розчину ропівакаїна 0,75% – 20 мл, розчину фентаніла 0,005% – 1 мл. Пацієнти отримували також НПЗП.

2 група (n=30): перед операцією та після неї проводилося знеболювання наркотичним анальгетиком (тримеперидин) у комбінації з НПЗП; операція в

умовах спінальної анестезії – субарахноїдально розчин бупівакаїна 0,5% – 4,0 мл.

3 група (n=20): до і після операції проводилося знеболювання наркотичним анальгетиком (тримеперидин) в комбінації з НПЗП; операція в умовах знеболювання методом блокад периферичних нервів: блокада сідничного, стегового, затульного нервів.

4 група (n=20): пацієнти, яким проводились поперекові симпатичні блокади за власною методикою.

Контроль артеріального тиску є важливим в лікуванні даної патології та дозволяє знизити частоту коронарних та церебральних ускладнень. В роботі проведений аналіз гемодинамічних показників у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок при різних видах періопераційного знеболювання. Найбільш оптимальні гемодинамічні показники забезпечувала епідуральна аналгезія протягом усього періопераційного періоду. Знеболювання наркотичним анальгетиком (тримеперидин) з НПЗП не забезпечувало рівномірного усунення болю та стабільних показників гемодинаміки на передопераційному етапі. В інтраопераційному періоді найбільш виражене зниження АТ викликала спінальна анестезія, а гемодинамічні показники на тлі епідуральної анестезії та блокад нервів були однаково стабільні. Всі три методи знеболювання (епідуральна, спінальна та провідникова) забезпечували адекватну інтраопераційну анестезію при операціях з приводу критичної ішемії нижніх кінцівок. У пацієнтів під спінальною анестезією корекція артеріальної гіпотензії, зумовленої симпатичним блоком, потребувала введення вазопресорів, що у свою чергу призводило до більш значних коливань гемодинамічних показників.

Ішемічний больовий синдром у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок тримає хворих в стані хронічного стресу. Біль призводить до активації симпато - адреналової системи, що викликає спазм судин головного мозку та коронарних артерій, і тим самим значно підвищує ризик коронарних

та мозкових інцидентів. Тривало існуючий ішемічний больовий синдром негативно впливає на перебіг періопераційного періоду і сприяє розвитку ускладнень з боку серцево-судинної, дихальної та нервової систем [134, 137, 143]. Саме тому дослідження динаміки показників стресу в періопераційному періоді у цих пацієнтів є необхідною складовою оцінювання адекватності аналгезії. Ми досліджували динаміку плазмового рівня кортизолу, пролактину та глюкози у пацієнтів з критичною ішемією в періопераційному періоді в залежності від методу знеболювання. Рівень стрес-маркерів оцінювали в кожній групі на наступних етапах: 1 етап – до знеболювання, 2 етап – через 1 годину після початку знеболювання, 3 етап – через 4 години після початку знеболювання, 4 етап – в першу добу післяопераційного знеболювання, 5 етап – на 3 добу післяопераційного знеболювання. Вихідний рівень кортизолу був підвищеним у пацієнтів всіх груп. Після початку знеболювання він знижувався, більш виразно в 1 та 3 групах. В першу добу після операції рівень кортизолу підвищувався, але був нижчим за вихідний рівень у всіх трьох групах. На 3 добу після операції кортизолемія знизилася, особливо в 2 групі. Рівень пролактинемії під час операції підвищився в 1 та 3 групах, з подальшим зниженням до вихідного рівня протягом трьох діб. В 2 групі пролактинемія значно знизилася протягом першої години після початку спінальної анестезії, з подальшим різким підвищенням протягом 4-х годин. За три післяопераційні доби пролактинемія в 2 групі знижувалася, однак її рівень залишався набагато вищим за вихідне значення. Глікемія в 1 групі значно знизилася інтраопераційно, з подальшим підвищенням до вихідного рівня. В 2 групі глікемія залишалася стабільною, з деяким підвищенням на 3 добу після операції. В 3 групі глікемія мала тенденцію до підвищення на всіх етапах. Таким чином, хворі з критичною ішемією нижніх кінцівок знаходяться в стані хронічного стресу, обумовленого хронічним больовим синдромом, що підтверджується рівнем стрес-маркерів. Найбільш інформативним показником стресу у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок були зміни рівня кортизолу в періопераційному періоді. Всі три

методи знеболювання забезпечували адекватне періопераційне знеболювання, однак метод періопераційної пролонгованої епідуральної аналгезії та блокада периферичних нервів забезпечували більш глибокий та рівномірний антистресорний захист.

Для оцінки вираженості симпатичного блоку нижніх кінцівок ми використали неінвазивний метод інфрачервоної термометрії. Визначали динаміку локальної температури шкіри нижніх кінцівок у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок в періопераційному періоді при різних методах знеболювання. Епідуральна анестезія/аналгезія забезпечували найбільш виражене підвищення температури на дистальних ділянках нижньої кінцівки (на 2-3°C). Такий ефект зберігався навіть після припинення дії епідуральної аналгезії, аж до виписки пацієнта із стаціонару. Спінальна анестезія викликала менш виражене підвищення температури (на 0,5-1°C) на дистальних ділянках кінцівки з ішемією 1-2 ст, а на кінцівці з ішемією 3-4 ст. – навіть тенденцію до зниження температури. При знеболюванні методом блокади периферичних нервів підвищення температури шкіри на дистальних ділянках нижньої кінцівки відбувалося в залежності від області іннервації блокованих нервів, у середньому на 2°C. При закінченні дії блокади нервів температура шкіри знижувалася нижче вихідного рівня. Температура на проксимальних ділянках нижньої кінцівки змінювалася менш виразно (до 0,5-1°C) та відновлювалася до вихідних значень після завершення операції.

Ми також дослідили кореляцію між шкірною температурою ішемізованої кінцівки та інтенсивністю больового синдрому в періопераційному періоді. Результати дослідження доводять, що ішемічний больовий синдром частково виникає внаслідок вазоспазму, показник шкірної температури може бути використаний для оцінки стану симпатичного блоку. Епідуральне знеболювання викликає виражений симпатичний блок на нижніх кінцівках, внаслідок чого покращується мікроциркуляція та зменшується інтенсивність болю. Подібний ефект знеболювання за допомогою периферичних нервових блокад дещо менш виражений, однак

цілком адекватний для знеболювання при критичній ішемії нижніх кінцівок. Спінальна анестезія чинить найменш виражений вплив на вираженість симпатичного блоку кінцівок серед усіх методів регіонарної анестезії.

У пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок при знеболюванні методом пролонгованої епідуральної аналгезії та методом блокад нервових стовбурів вираженість больового синдрому має доволі високу зворотну кореляцію зі шкірною температурою ураженої кінцівки.

Таким чином, пролонгована епідуральна анестезія забезпечує найбільш оптимальну дію на кровопостачання нижніх кінцівок у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок в періопераційному періоді. Метод дистанційної інфрачервоної термометрії дозволяє відстежити динаміку температури шкіри нижньої кінцівки, оцінити ефективність хірургічної корекції, консервативного лікування та рівень кровопостачання до мікроциркуляторного русла.

Однією із складових больового синдрому у цієї категорії хворих є вегетативний компонент, зокрема симпатичний. Симпатичні болі зумовлені симпатичною еферентною інервацією та нейрохімічною дією катехоламінів, а також системною дією катехоламінів на кровообіг [114, 118, 165, 182].

Для фахівця по лікуванню болю симпатична нервова система важлива не тільки тому, що вона несе еферентні імпульси, які визначають судинний тонус, але й тому, що симпатичний ланцюжок несе в собі аферентні ноціцептивні імпульси до спинного мозку. Більшість гострих, посттравматичних та хронічних нейропатичних больових синдромів підтримуються завдяки ноціцептивній імпульсації, яка проходить волокнами симпатичної нервової системи, симпатична блокада нівелює перебіг цих синдромів.

Існує поняття симпатично підтримуваний біль, який виникає при ушкодженнях на периферії і може бути значно ослаблений за допомогою місцевих анестетиків або нейрональної блокади. Симпатично підтримуваний біль – це підгрупа великого класу патологічного болю, який виникає при

ураженнях нервової системи. Нейропатичий біль, який включає симпатично підтримуваний біль, характеризується загальноклінічною симптоматикою, яка відрізняється від добре локалізованого болю, типового для травми [174, 253]. У хворих з оклюзуючими захворюваннями периферичних артерій симпатична блокада буває ефективною в лікуванні периферичної оклюзії. При проксимальних ураженнях артерій краще застосовувати хірургічні методи лікування [143]. У хворих з дифузним ураженням дрібних артеріальних судин поперекова симпатична блокада може покращити мікроциркуляцію і знизити інтенсивність ішемічного болю. Якщо після такої блокади місцевим анестетиком кровоплин у хворого покращується, слід очікувати позитивний ефект і від хірургічної або хімічної симпатектомії. [103]

При облітеруючих захворюваннях судин гіпертонус симпатичних нервів перешкоджає судинорозширюючій дії медикаментів. На тлі симпатичної блокади артерії набувають підвищеної чутливості до гуморальних факторів, значно підсилюється ефект препаратів на судини нижніх кінцівок.

Симпатичну блокаду судин нижніх кінцівок використовують для зняття вазоспазму у пацієнтів з ішемією нижніх кінцівок. Блокада забезпечує покращення мікроциркуляції, зменшення болю, а також прогнозує ефект від симпатектомії. Поперекова симпатична блокада може бути цінним доповненням до реконструктивної операції у хворих з оклюзіями двох і більше сегментів, ураженнями артерій гомілки, виразково-некротичними змінами шкіри ступні з метою створення кращих умов для загоювання культі, стимуляції розвитку колатерального кровообігу, зменшення небезпеки післяопераційного тромбозу і підвищення ефективності реконструктивних операцій у хворих з тяжкою ішемією нижніх кінцівок.

Широкого застосування поперекової симпатичної блокади в клініці обмежують ускладнення та невисока ефективність [182]. Хоча ця методика не рекомендована в гайдлайні США [294], більшість авторів рекомендують її для

лікування пацієнтів з облітеруючими захворюваннями артерій нижніх кінцівок, особливо при неможливості проведення радикальних хірургічних реконструкцій, внутрішньосудинних втручань [103, 182, 240, 297].

До ускладнень поперекових симпатичних блокад відносяться: пошкодження нирок та інших органів черевної порожнини; блокада та невралгія соматичних нервів поперекового сплетіння; пошкодження міжхребцевого диску з подальшою його дегенерацією, утворенням гриж, ушкодження сегментарних нервів; субарахноїдальне потрапляння анестетика через рукава твердої мозкової оболонки по ходу спинно-мозкових нервів; потрапляння у судини з системною дією місцевого анестетика; стриктура уретри після ін'єкцій спирту та фенолу для симпатолізісу; інфікування при катетерних технологіях; проблеми з еякуляцією при двобічному блоці у молодих осіб; хронічний біль у попереку; поломка голки; неадекватний блок: при цьому блок можна повторити, для запобігання передозуванню анестетика, краще не раніше, ніж через 45 хвилин [275, 330, 349].

Методики поперекової симпатичної блокади в лікуванні хронічного болю у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок мають низку ускладнень, тому потребують удосконалення, які б мінімізували ці ускладнення та підвищили ефективність таких блокад.

З метою удосконалення доступу для симпатичної блокади артерій нижніх кінцівок ми розробили новий доступ для симпатичної блокади в ділянці біфуркації аорти, який забезпечує розповсюдження розчину місцевого анестетика на поперекові ганглії на LIII - LIV, а також на аортальне та верхнє підчеревне сплетіння. Доступ розроблений на основі розрахунків, проведених на 30 спіральних комп'ютерних томограмах поперекового та крижового відділів хребта. Точка пункції знаходиться на 6 см латеральніше від серединної лінії на рівні верхнього краю остистого відростку LIV. Голка, довжиною 15 см, під'єднана до нейростимулятора, направляється під кутом 70° до фронтальної площини до контакту з тілом LIV, після чого повз нього поглиблюється на 1см. Глибина уведення голки в середньому становить

11±1,5 см. Голка проходить через великий поперековий м'яз, поблизу нервів поперекового сплетіння, що можна ідентифікувати за допомогою нейростимуляції. Вводиться 30 мл анестетика низької концентрації. Метод дозволяє запобігти таким ускладненням, як пошкодження нирок, великих судин, блокада соматичних нервів, а також не потребує рентгенологічного контролю.

*Чому ми обрали рівень LIV?*

У більшості методик поперекової симпатичної блокади рекомендують виконувати її на рівні LIII, пояснюючи це тим, що нижній поперековий симпатичний ганглії знаходиться на тілі LIII [63, 159, 167, 215, 339], або робити декілька блокад на рівні від LII до LIV [188, 251]. Але деякі автори доводять, що блокада на рівні LIV буває більш ефективною, ніж на рівні LII [295], та не менш ефективною, ніж на рівні LIII [311]. Можливо, при використанні симпатичної блокади малим об'ємом концентрованого анестетика для прогнозування ефективності симпектомії або симпатолізу, доцільно її виконувати на рівні LIII ближче до ганглію. Але при лікувальній симпатичній блокаді більшим об'ємом анестетика низької концентрації рівень LIV, на нашу думку буде більш безпечним. Ми дослідили на томограмах розташування нижнього полюсу нирок з обох боків. З лівого боку нижній полюс нирки у жодного пацієнта не доходив до рівня LIV, у 18 пацієнтів він знаходився на рівні LIII, у 12 пацієнтів – на рівні LII. Справа у 5 пацієнтів нижній полюс нирки доходив до верхнього краю LIV, а у 24 пацієнтів він знаходився на рівні LIII, і лише у 1 пацієнта – на рівні LII. Напрямо голки при нашому доступі проходить на досить безпечній відстані від нирок та органів черевної порожнини. Ми порівняли ступінь можливого ризику пункції нирок при виконанні поперекової симпатичної блокади на рівні LIII та LIV. Значення  $\chi^2$  для пункції з обох сторін становить 41,66,  $p=0,001$ ; для пункції справа:  $\chi^2=13,33$ ,  $p=0,001$ ; для пункції зліва:  $\chi^2=30,0$ ,  $p=0,001$ . Отже пункція нирок, яка описується як ускладнення симпатичної блокади багатьма авторами, при нашому доступі на рівні LIV мало імовірна.

За даними Sayson S.C. зі співав. [295] частота блокади nervus genitofemoralis вище при виконанні поперекового симпатичного блоку на рівні LIV (40%), порівняно з L2 (0%).

*Об'єм та концентрація анестетика.*

Для блокади тонких симпатичних гілок достатньо низької концентрації місцевого анестетика. 30 мл анестетика низької концентрації (0,5% розчин лідокаїну, 0,125% розчин бупівакаїну) при нашій методиці розповсюджується на ганглії поперекового відділу симпатичного стовбура, аортальне та верхнє підчеревне сплетіння. Потрапляння анестетика такої концентрації до соматичних нервів поперекового сплетіння не викликає моторної блокади нижньої кінцівки. На нашу думку блокада сплетінь біля біфуркації аорти (аортальне, верхнє підчеревне) відіграє важливу роль в знятті вазоспазму судин нижніх кінцівок, оскільки симпатичні гілки цих сплетінь огортають аорту, здухвинні та стегові артерії та продовжуються по стінці артерій на периферію. Більшість авторів також рекомендують об'єм анестетика 20-30 мл для лікувальної поперекової симпатичної блокади [103, 158, 159, 182].

*Точка вколу та напрям голки.*

Ми обрали точку вколу голки на відстані 6 см від серединної лінії тіла на рівні верхнього краю остистого відростка LIV, що зазвичай співпадає з міжздухвинною лінією. Голку ми рекомендуємо направляти під кутом 70° до фронтальної площини. Більшість авторів пропонують точку вколу на відстані 7-12 см від серединної лінії. При цьому голка направляється під кутом 45° до фронтальної площини [158, 167, 215, 251]. На нашу думку при такій великій відстані від серединної лінії голка підходить до бокової поверхні тіла хребця під кутом, ближчим до прямого, що ускладнює проходження голки повз тіло хребця. Перший опис методики поперекової симпатичної блокади Mandle F. У 1926 році називався «методикою двох голок», яка передбачала спочатку проходження голкою до поперечного відростка, відстань до якої дорівнює половині відстані до тіла хребця. Після цього голка підтягується до шкіри та направляється до тіла, змінюючи кут та напрям, або для цього використовують

другу голку, залишаючи першу в тілі пацієнта [251]. При нашій методиці голка може потрапити до поперечного відростка, який можна обійти зверху або знизу не підтягуючи голку до шкіри. Ми вважаємо, що будь-які підтягування голки, перенаправлення та повторні пункції викликають неприємні відчуття у пацієнтів, тому потрібно їх уникати або зводити до мінімуму.

Bryce-Smith R. [159] пропонує більш медіальний доступ, з точкою вколу на ширину трьох пальців латеральніше від серединної лінії, напрям голки під кутом  $70^\circ$  до тіла хребця L3, із введенням анестетика під фіброзну перетяжку на тілі хребця. На нашу думку такий напрям голки може ускладнитися упором до тіла хребця, або потраплянням до міжхребцевого отвору, що може призвести до травми артерій та нервів в цій ділянці. При цьому підвищується ризик потрапляння розчину через міжхребцевий отвір до епідурального простору, через рукава твердої мозкової оболонки до субарахноїдального простору, або до гілок спинномозкових нервів, а також пошкодження сегментарних артерій. Наша методика дозволяє підійти до тіла хребця під гострим кутом, що полегшує рух голки повз тіло хребця після контакту з ним.

Найбільш близькою до нашого доступу є доступ Datta S. та Pai U. [188], який розроблений на трупах. Але в цій роботі голку під рентген-контролем направляли нижче поперечного відростка LII до тіла цього хребця. Автори виявили, що при орієнтації на відчуття втрати супротиву при проходженні фасції *musculus psoas major* голка проходить вперед через симпатичний ствол. Ці автори стверджують, що медіальний доступ краще ніж парамедіанний, особливо в плані уникнення пошкодження геніто-феморального нерва та органів черевної порожнини. Недоліками свого доступу автори вважають високу вірогідність інших ускладнень: пошкодження сегментарних поперекових судин та передніх гілок спинно-мозкового нерва. Автори пропонують для уникнення цих ускладнень обирати точку пункції над латеральним кінцем поперечного відростка.

При нашій методиці голка прямує через нерви поперекового сплетіння на деякій відстані від хребта, в *psoas compartment*. При застосуванні голки із нейростимулятором, проходження через поперекове сплетіння не призводить до неприємних наслідків, більш того може слугувати додатковим орієнтиром через моторну відповідь на стимуляцію.

Існують і методики ще більш медіального доступу через міжхребцевий диск [268]. При цьому голка проходить через міжхребцеві диски між LII - LIII та LIII - LIV, пенетруючи передню продовгувату зв'язку, виходить на передньо-бокову поверхню тіла хребця. Рентгенологічний контроль обов'язковий для такого доступу. Автори описують результати використання цього доступу у 14 пацієнтів, у яких паравертебральні доступи для хімічної симпатектомії були невдалими. Спостереження протягом місяця за цими пацієнтами, після симпатолізу алкоголем, не виявило жодного випадку пошкодження *nervus genitofemoralis*. Автори вважають, що при цьому доступі голка не проходить через *musculus psoas major*, тому ризик пошкодження *nervus genitofemoralis* зводиться до нуля. Але інші дослідники [188] застерігають про наступні потенційні ускладнення такого доступу: пошкодження міжхребцевого диску з прискоренням його дегенерації, утворенням гриж, ушкодження сегментарних нервів.

Існують різні рекомендації стосовно того, на яку глибину проводити голку після контакту з тілом хребця. Деякі автори пропонують орієнтуватися на відчуття провалу при проходженні фасції *musculus psoas major* [251], інші вважають що, до цього необхідно додати обов'язково флюороскопічний контроль [339]. Надто глибоке проведення голки може призвести до потрапляння її до аорти (зліва) та нижньої порожнистої вени (зправа) з помилковим інтравазальним введенням анестетика. За даними Россо А.Г. зі співав. [293] поперекові спінальні ганглії лежать на 0-0,5 см дорсальніше переднього краю тіл хребців, та спереду *musculus psoas major*. За нашими розрахунками відстань, яка дорівнює  $\frac{1}{4}$  передно-заднього розміру тіла LIV, буде безпечною в плані запобігання таким ускладненням. Значення цього

параметра за нашими розрахунками становить: максимально – 1,05 см, мінімально – 0,77 см, у середньому – 0,92 см. Отже ми рекомендуємо поглиблення голки після контакту з боковою поверхнею хребця на 1 см. Тому глибину введення голки ми розраховували як відстань від точки вколу до бокової поверхні тіла хребця +  $\frac{1}{4}$  передне-заднього розміру тіла LIV. Більшість методик пропонують використовувати голку довжиною 20 см для пацієнтів з ожирінням. За нашими розрахунками максимальна відстань від точки пункції до місця введення анестетика становить 13,6 см, мінімальна 8,4 см, середнє значення цього параметру близько 11 см. Отже довжина голки 15 см буде цілком достатньою для усіх категорій пацієнтів.

Вікові дегенеративні зміни, зокрема наявність остеофітів на міжхребцевих дисках можуть змінювати анатомію поперекового симпатичного стовбура [167, 330].

Досліджена зона розповсюдження аналога місцевого анестетика (водного розчину метиленової синьки) при моделюванні поперекових симпатичних блокад за власною методикою на 20 небальзамованих трупах. Введений таким способом розчин метиленового синього фарбував вузли поперекового симпатичного стовбура, превертебральні вузли аортального та верхнього гіпогастрального сплетінь. Барвник, введений на трупах за власною методикою поперекової симпатичної блокади, розповсюджувався у всіх 20 випадках ( $\chi^2=20,0$ ;  $p<0,001$ ) уздовж передньо-латеральної поверхні хребта у міжфасціальному просторі на рівні LIII- LIV - LV, на гілки превертебрального, аортального та верхнього підчеревного сплетінь У 14 випадках з 20 ( $\chi^2=3,2$ ;  $p<0,1$ ; для  $p=0,05$ , критичне значення 3,84) барвник розповсюджувався навколо здухвинної артерії з боку блокади. У 5 випадках з 20 ( $\chi^2=5,0$ ;  $p<0,05$ ) барвник розповсюджувався на генітофеморальний нерв. На нашу думку блокада вегетативних сплетінь в області біфуркації аорти (аортальне, верхнє підчеревне) відіграє важливу роль у знятті спазму судин нижніх кінцівок, оскільки симпатичні гілки цих сплетінь оплітають аорту, здухвинні та стегнові артерії, та продовжуються по стінці артерій на периферію.

За даними Sayson S.C. зі співавт. [295] частота блокади nervus genitofemoralis вища при виконанні поперекового симпатичного блоку на рівні LIV (40%) порівняно з LI (0%). Блокада цього нерва проявляється анестезією в пахвовій ділянці, зовнішніх статевих органів. При проведенні хімічної симпатекомії (симпатиколіза) це ускладнення представляє серйозну проблему. Але при проведенні лікувально-діагностичних блокувань слабким розчином місцевого анестетика, супутня блокада генітофеморального нерва не так критична. Більшість авторів рекомендують об'єм анестетика 20-30 мл для лікувальної поперекової симпатичної блокади [103]. Ми рекомендуємо 30 мл 0,25-0,5% розчину лідокаїна або 0,125% бупівакаїна.

Апробація методики на 20 пацієнтах показала позитивні результати: після блокади шкірна температура дистальних ділянок кінцівки підвищувалася на 2°C, зменшувався біль на 4-5 см за шкалою ВАШ, стабілізувалися гемодинамічні показники у пацієнтів. При клінічній апробації методики в жодному випадку не виявили проявів пункцій нирок. Блокада генітофеморального нерва – найчастіше ускладнення поперекових симпатичних блокувань, за даними різних авторів вона зустрічається до 70% випадків [167, 295, 315]. При лізисі це є грізним ускладненням: анестезія зовнішніх статевих органів, з подальшою еректильною дисфункцією. Ми проводили лікувальні блокади слабким розчином місцевого анестетика і легка гіпестезія в цій області протягом 2-3 годин пацієнтами не сприймалася як проблема, на тлі гарної аналгезії. Прояви такої блокади генітофеморального нерва зустрічалась у 25% пацієнтів ( $\chi^2=5,0$ ,  $p<0,05$ ).

Область розповсюдження місцевого анестетика при нашій методиці достатня для адекватної симпатичної блокади судин нижніх кінцівок. Метод дозволяє запобігти таким ускладненням, як пошкодження нирок, кишечника, великих судин (аорти та нижньої порожнистої вени), блокади соматичних нервів, а також не потребує рентгенологічного контролю.

Таким чином, на ґрунті розрахунків проведених на спірально-комп'ютерних томограмах та патолого-анатомічних досліджень нами розроблений доступ для поперекових симпатичних блокад, який дозволяє мінімізувати ускладнення та прогнозувати ефект від симпектомії. Методика забезпечує розповсюдження розчину місцевого анестетика на поперекові ганглії на LIII - LIV, а також на аортальне та верхнє підчеревне сплетіння. Точка пункції знаходиться на 6 см латеральніше від середньої лінії на рівні верхнього краю остистого відростку LIV. Голка, довжиною 15 см, під'єднана до нейростимулятора, направляється під кутом 70° до фронтальної площини до контакту з тілом LIV, після чого, повз нього поглиблюється на 1,0 см. Глибина введення голки в середньому становить  $11 \pm 1,5$  см. Голка проходить через великий поперековий м'яз, поблизу нервів поперекового сплетіння, що можна ідентифікувати за допомогою нейростимуляції. Вводиться 30 мл анестетика низької концентрації. Експериментальне моделювання розробленого доступу поперекових симпатичних блокад на 20 небальзамованих трупах із введенням розчину метиленового синього виявило, що область розповсюдження місцевого анестетика при нашій методиці достатня для адекватної симпатичної блокади судин нижніх кінцівок. Метод дозволяє запобігти таким ускладненням, як пошкодження нирок, кишечника, великих судин (аорти та нижньої порожнистої вени), блокади соматичних нервів.

Апробація методики на 20 пацієнтах показала позитивні результати: стабілізація гемодинамічних показників, зниження інтенсивності болю, підвищення шкірної температури, а також метод дозволяє запобігти ускладненням.

Розроблена нами методика поперекової симпатичної блокади може бути використана в комплексному лікуванні хронічного больового синдрому у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок. А також дану методику можна використовувати для прогнозування ефекту від симпектомії.

Таким чином, в роботі вперше проведений комплексний порівняльний аналіз адекватності усіх існуючих методів аналгезії та анестезії в періопераційному періоді у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок. Автором розроблено методику пролонгованої епідуральної аналгезії, яка дозволяє забезпечити індивідуальний підхід до пацієнта із урахуванням інтенсивності болю, гемодинамічних показників та підвищує рівень безпеки пацієнта від побічних ефектів (Патент України на корисну модель «Спосіб періопераційного знеболювання у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок», Пат. №78778 А61М 19/00. – Заявл. № u 2012 12891 від 13.11.2012; Опубл. 25.03.2013, Бюл. №6.). Вперше встановлено кореляцію між ішемічним больовим синдромом та показниками мікроциркуляції на ішемізованій кінцівці. Автором отримані нові дані про реалізацію стрес-реакції організму у пацієнтів з КІНК в періопераційному періоді. Науково обґрунтований алгоритм вибору методів знеболювання у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок. На ґрунті розрахунків, проведених на спірально-комп'ютерних томограмах та патолого-анатомічних досліджень розроблений доступ для поперекових симпатичних блокад, який дозволяє мінімізувати ускладнення та прогнозувати ефект від симпектомії (Патент України на корисну модель «Спосіб покращення кровотоку у хворих зі спазмом артерій нижніх кінцівок», Пат. №90479 МПК (2014.01) А61М 19/00. – Заявл. № u 2014 00180 від 13.01.2014; Опубл. 26.05.2014, Бюл. №10.).

В результаті виконаної роботи розроблений алгоритм вибору оптимальної методики періопераційного знеболювання у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу. Впровадження в анестезіологічну практику результатів дослідження дозволяє підвищити безпеку пацієнтів та знизити кількість ускладнень.

## ВИСНОВКИ

1. За даними ВООЗ біля 10% населення Землі хворіють на атеросклероз судин різноманітної локалізації, при цьому близько 2% складають атеросклеротичні артеріопатії нижніх кінцівок. Атеросклероз магістральних судин становить понад 20% серед усіх серцево-судинних захворювань, що охоплює 2-3% від загальної кількості населення України. Частота оклюзивних захворювань артерій нижніх кінцівок у старшій віковій групі може сягати 23%, серед яких у 20-40% розвивається критична ішемія нижніх кінцівок. Особливістю цього захворювання є тенденція до невинного прогресування процесу, збільшення кількості ампутацій, інвалідизації та летальності. Біль у цих пацієнтів має багато причин: гострий біль внаслідок оперативних втручань та хронічний ішемічний біль. Одним з основних компонентів лікування критичної ішемії нижніх кінцівок є адекватна аналгетична терапія. За даними літератури, якість лікування больового синдрому у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок в періопераційному періоді залишається незадовільною. Існуючі методи системного та регіонарного знеболювання потребують порівняльного аналізу ефективності та безпечності. Не визначене досі місце симпатичних блокад у лікуванні болю у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок, використання яких обмежують ускладнення та невисока ефективність. Таким чином, больовий синдром у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок є актуальною проблемою сучасної анестезіології та медицини болю. У дисертації представлено обґрунтування та запропоноване нове рішення наукової та практичної задачі – підвищення ефективності і безпеки знеболювання у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок на підставі аналізу адекватності та удосконалення методів знеболювання в періопераційному періоді.

2. Під час дослідження показників гемодинаміки виявлено, що системне знеболювання опіоїдами з НПЗП не забезпечує стабільних показників гемодинаміки на передопераційному етапі. В інтраопераційному

періоді спінальна анестезія викликає найбільш виражене зниження АТ, яке потребує введення вазопресорів, що у свою чергу призводить до більш значних коливань гемодинамічних показників. Гемодинамічні показники на тлі блокад нервів залишаються стабільними. В роботі розроблено методику пролонгованої епідуральної аналгезії, яка дозволяє забезпечити індивідуальний підхід до пацієнта з урахуванням інтенсивності болю та найбільш оптимальні гемодинамічні показники протягом усього періопераційного періоду.

3. Встановили характер змін стрес-маркерів організму у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок на тлі різних методів періопераційного знеболювання. Хворі з критичною ішемією нижніх кінцівок знаходяться в стані хронічного стресу, обумовленого хронічним больовим синдромом, що підтверджується рівнем кортизолемії 766-886 нмоль/л. Рівень кортизолемії знизився під дією епідуральної анестезії на 273,4 нмоль/л ( $p < 0,001$ ), спінальної анестезії – на 276,8 нмоль/л ( $p = 0,00023$ ), блокади нервів – на 261,5 нмоль/л ( $p = 0,0028$ ). Протягом операції рівень кортизолемії продовжував знижуватися на тлі епідурального на 122,8 нмоль/л ( $p < 0,001$ ) та провідникового блоку – на 203,6 нмоль/л ( $p < 0,001$ ), водночас на тлі спінального блоку рівень кортизолу в плазмі підвищився на 84,7 нмоль/л ( $p = 0,007$ ). На тлі системного знеболювання після реконструктивних операцій в умовах спінальної анестезії рівень кортизолемії залишався досить високим, зі значним зниженням на 4 добу.

Рівень пролактинемії підвищувався на тлі епідуральної анестезії (на 161,5 мМО/л,  $p < 0,001$ ) та блокад нервів (на 230,4 мМО/л,  $p < 0,01$ ), водночас спінальна анестезія викликала спочатку зниження рівня пролактину в плазмі (на 79,9 мМО/л,  $p < 0,001$ ) з подальшим різким підвищенням (на 413, 0 мМО/л,  $p < 0,001$ ). У всіх групах на всіх етапах дослідження рівень пролактину в сироватці крові не виходив за межі референтних значень.

Глікемія на тлі епідуральної анестезії знизилася інтраопераційно (на 1,78 ммоль/л,  $p < 0,001$ ) з подальшим підвищенням до вихідного рівня. В групі спінальної анестезії глікемія залишалася стабільною з деяким підвищенням на

3 доби після операції (на 0,65 ммоль/л,  $p < 0,05$ ). В групі пацієнтів, оперованих в умовах блокад нервів, глікемія мала тенденцію до підвищення на всіх етапах.

4. Дослідили динаміку симпатичного блоку у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок під час використання різних методів анестезії та аналгезії. Епідуральна анестезія/аналгезія забезпечує найбільш виражене підвищення температури шкіри на дистальних ділянках нижньої кінцівки (на 2-3°C). Такий ефект зберігається навіть після припинення дії епідуральної аналгезії аж до виписки пацієнта зі стаціонару. Спінальна анестезія викликає менш виражене підвищення температури (на 0,5-1°C) на дистальних ділянках кінцівки з ішемією 1-2 ст, а на кінцівці з ішемією 3-4 ст. – навіть тенденцію до зниження температури. При знеболюванні методом блокади периферичних нервів підвищення температури шкіри на дистальних ділянках нижньої кінцівки відбувається в залежності від ділянки іннервації блокованих нервів, в середньому на 2°C. Після закінчення дії блокади нервів температура шкіри знижувалася нижче вихідного рівня. Температура на проксимальних ділянках нижньої кінцівки змінюється менш виразно (до 0,5-1°C) та відновлюється до вихідних значень після операції.

5. Інтенсивність болю у пацієнтів з КІНК на час прийняття до стаціонару була досить високою, 7-8 см за ВАШ. Епідуральна аналгезія/анестезія забезпечувала оптимальне знеболювання на всіх етапах періопераційного ведення цих пацієнтів, інтенсивність болю не перевищувала 3 см за ВАШ. Системне знеболювання тримеперидином + кеторолаком знижувало інтенсивність болю лише до 5,6 см за ВАШ ( $p < 0,001$ ). Спінальна анестезія забезпечувала адекватне інтраопераційне знеболювання (до 1,0 см), але прорив болю після операції важко піддавався контролю системною аналгезією (до 4,6 см). Блокади нервів також забезпечували адекватне знеболювання інтраопераційно (до 2 см), а після операцій в умовах провідникової анестезії біль контролювався введенням кеторолаку (до 4 см).

Уточнені наукові дані про роль вазоспазму в патогенезі ішемічного болю у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок. Встановлено

кореляцію між ішемічним больовим синдромом та станом вегетативного блоку на ішемізованій кінцівці. Інтенсивність больового синдрому має доволі високу зворотну кореляцію з температурою шкіри ішемізованої кінцівки при знеболюванні методом пролонгованої епідуральної аналгезії ( $r = -0,75 - 0,9$ ) та методом блокади нервів ( $r = -0,58 - 0,87$ ), що підтверджує роль вазоспазму в патогенезі хронічного больового синдрому у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок.

б. На підставі розрахунків, проведених на спірально-комп'ютерних томограмах, та патологоанатомічних досліджень оптимізували доступ для поперекових симпатичних блокад, який дозволяє мінімізувати ускладнення та прогнозувати ефект від симпатекомій. Методика забезпечує розповсюдження розчину місцевого анестетика на поперекові ганглії LIII - LIV, а також на аортальне та верхнє підчеревне сплетіння. Експериментальне моделювання розробленого доступу поперекових симпатичних блокад на 20 небальзамованих трупах із введенням розчину метиленового синього виявило, що ділянка розповсюдження місцевого анестетика при нашій методиці достатня для адекватної симпатичної блокади судин нижніх кінцівок. Метод дозволяє запобігти таким ускладненням, як пошкодження нирок, кишечника, великих судин (аорти та нижньої порожнистої вени), блокади соматичних нервів. Апробація методики на 20 пацієнтах показала позитивні результати: після блокади температура шкіри кінцівки підвищується на  $2^{\circ}\text{C}$ , біль зменшується на 4 см за шкалою ВАШ, нормалізуються гемодинамічні показники.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для поперекової симпатичної блокади у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок рекомендуємо застосовувати наступну методику. Точка пункції знаходиться на 6 см латеральніше від серединної лінії на рівні верхнього краю остистого відростку LIV. Голка, довжиною 15 см, під'єднана до нейростимулятора, направляється під кутом 70° до фронтальної площини до контакту з тілом LIV, після чого, повз нього поглиблюється на 1,0 см. Глибина введення голки в середньому становить  $11 \pm 1,5$  см. Голка проходить через великий поперековий м'яз, поблизу нервів поперекового сплетіння, що можна ідентифікувати за допомогою нейростимуляції. Вводиться 30 мл анестетика низької концентрації.

2. Для проведення періопераційного знеболювання методом пролонгованої епідуральної аналгезії/анестезії рекомендуємо наступну методику. За 1 добу до реконструктивної операції хворому встановити епідуральний катетер. Налагодити постійну інфузію розчину ропівакаїну в концентрації 2 мг/мл в епідуральний простір за допомогою інфузомата. Початкова швидкість інфузії 6 мл/год. Через кожні 20 хвилин проводити оцінку інтенсивності болю за ВАШ і показників гемодинаміки АТ, ЧСС порівняно з вихідними. Якщо інтенсивність болю за ВАШ не перевищує 4 см, швидкість інфузії залишити без змін. Якщо інтенсивність болю за ВАШ перевищує 4 см, то швидкість збільшити до 8 мл/год. Для забезпечення інтраопераційної анестезії епідурально болюсно вводити 20,0 мл 0,5% розчину ропівакаїну з додаванням 50 мкг фентанілу. Інфузію в епідуральний простір продовжувати 3 доби після операції в описаному режимі. Пацієнтам додатково призначити НПЗП.

3. Для вибору методу періопераційного знеболювання у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок ми рекомендуємо застосовувати наступний алгоритм:

Судинна патологія	Оперативне втручання	Доопераційне знеболювання	Інтраопераційне знеболювання	Післяопераційне знеболювання
Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок. Хронічна ішемія нижніх кінцівок 3-4ст.	Реконструктивні втручання, шунтування периферичних артерій	Епідуральна аналгезія	Епідуральна анестезія	Епідуральна аналгезія
Гострий тромбоз або емболія артерій нижніх кінцівок	Тромбемболектомії, пластика периферичних артерій	Епідуральна аналгезія	Епідуральна анестезія	Епідуральна аналгезія
Аневризми периферичних артерій	Резекції аневризм і реконструкції периферичних артерій	Епідуральна аналгезія	Епідуральна анестезія	Епідуральна анестезія
Синдром Леріша	Аорто-біфеморальне шунтування	Епідуральна аналгезія	Спінально-епідуральна анестезія	Епідуральна аналгезія
Облітеруючий ендартеріїт судин нижніх кінцівок	Відкрита поперекова симпатектомія	Поперекова симпатична блокада	Спінально – епідуральна анестезія	Поперекова симпатична блокада
Некрози дистальних відділів нижньої кінцівки	Ампутації на рівні ступні	НПЗП + наркотичні анальгетики	Блокади периферичних нервів	НПЗП + наркотичні анальгетики
Гангрене нижніх кінцівок	Ампутації на рівні гомілки і на рівні стегна	НПЗП + наркотичні анальгетики	Спінальна або епідуральна анестезія	НПЗП + наркотичні анальгетики

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абышов Н.С. Ближайшие результаты «больших» ампутаций у больных с окклюзивными заболеваниями артерий нижних конечностей / Н.С. Абышов, Э.Д. Закирджаяев // Хирургия. – 2005. – №11. – С. 15-18.
2. Алексеев В.В. Основные принципы лечения болевых синдромов / В.В. Алексеев // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 250 -253.
3. Бабий Л.Н. Современные возможности и нерешенные проблемы антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца / Л.Н. Бабий // Здоров'я України. – 2011. - № 3 (18). – С. 80 – 82.
4. Багрий А.Э. Клопидогрель в 2011 году: насколько серьезны альтернативы? / А.Э. Багрий // Здоров'я України. – 2011. - № 3 (18). – С. 46 – 47.
5. Багрий А.Э. Современные антитромбоцитарные препараты: общий взгляд, возможности применения АСК и тиенопиридинов / А.Э. Багрий // Здоров'я України. – 2010. – № 1, тематичний номер з кардіології. – С. 5 – 8.
6. Баринов А.Н. Комплексное лечение боли / А.Н. Баринов // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15, №4. – С. 215 - 219.
7. Боровиков, В. Statistica для профессионалов. Искусство анализа данных на компьютере / В. Боровиков. Санкт-Петербург : Питер, 2003. – 656 с.
8. Бреговский В.Б. Нарушение кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? / В.Б. Бреговский, И.А. Карпова, Е.С. Алексеева // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 49-53.
9. Бурляева Е.П. Пятилетние результаты реконструктивно-восстановительной хирургии при критической ишемии нижних

- конечностей / Е.П. Бурляева, А.А. Фокин // Ангиология и сосуд.хирургия. – 2005. – Т. 11, №3. – С. 115-122.
10. Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии / Н.Е. Буров // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15, №29. – С. 2206 - 2210.
11. Бутенко В.И. Температурные изменения конечности при проводниковых анестезиях и их связь с некоторыми видами чувствительности / Бутенко В.И., Карчков В.А // VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов: Тез. докл, Омск. 2002. – С. 34-35.
12. Ветишева М.С. Современные принципы послеоперационной аналгезии / М.С. Ветишева, Ю.И. Гороховатский, П.С. Ветишев. – М.: Логос-М, 2004. – 126 с.
13. Волчков В.А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии/ В.А. Волчков, Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов. М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 320 с.
14. Воронкин С.В. Проводниковая анестезия в сосудистой хирургии / С.В. Воронкин, С.И. Добрынин // Материалы VIII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. Омск, 2002. – С. 116.
15. Гавриленко А.В. Выбор метода хирургического лечения при критической ишемии нижних конечностей / А.В. Гавриленко, О.А. Омаржанов // Хирургия. – 2006. – №11. – С. 8-13.
16. Галлингер Э.Ю. Варианты комбинированной спинально-эпидуральной анестезии и продленной спинальной анестезии при операциях на сосудах нижних конечностей / Э.Ю. Галлингер. М. : Медицина, 1999. – 50 с.
17. Галяншер З.О. Применение комбинированной спинально-эпидуральной анестезии лидокаином и бупивакаином при операциях на сосудах нижних конечностей / З.О. Галяншер, М.Н. Селезнев, Г.В. Бабалян // Анест. и реаниматол. – 1997. – № 5. – С. 60-62.

18. Гемостаз в умовах хронічної критичної ішемії / Л.Я. Ковальчук, І.К. Венгер, О.І. Зарудна, [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2010. – №3. – С. 5-7.
19. Гипергликемия при критических состояниях: возможные пути решения проблемы / О.А. Обухова, Ш.Р. Кашия, И.А. Курмуков, А.И. Салтанов // Медицина неотложных состояний. – 2011. – №4 (35). – С. 143-148.
20. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. М., 1999. – 459 с.
21. Голуб И.Е. Спинально-эпидуральная анестезия при операциях на брюшной аорте и сосудах нижних конечностей / И.Е. Голуб, А.В. Ковыршин, Л.В. Сорокина // Современные технологии в анестезиологии и реаниматологии: Материалы конгресса анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа. – М., 2003. – С. 75-76.
22. Голуб И.Е. Хирургический стресс и обезболивание / И.Е. Голуб, В.И. Сорокина. – Иркутск : Изд-во РИО ИГИУВа, 2006. – 210 с.
23. Голуб И.Е. Хронический ишемический болевой синдром у больных с критической ишемией нижних конечностей / И.Е. Голуб, А.Ю. Новиков, К.В. Майстровский // Тез. докладов Всерос. научно-практической конференции с международным участием «Хронические болевые синдромы». – Новосибирск, 2007. – С. 168-169.
24. Ендоваскулярні втручання з приводу критичної ішемії нижніх кінцівок / В.І. Русин, В.В. Корсак, Я.М. Попович, В.В. Русин // Клінічна хірургія. – 2013. – №3. – С. 35-39.

25. Заболевания периферических артерий / под ред. Э.Р. Молера III, М.Р. Джаффа; пер. с англ. под ред. М.В. Писарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 224 с.
26. Звартау М.В. Опиоидные анальгетики: пути совершенствования терапии болевых синдромов / М.В. Звартау, Э.Э.Пчелинцев, А.Н. Кубынин // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 15, №5. – С. 417-425.
27. Зубков В. И. Влияние блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на центральную и периферическую гемодинамику у больных с окклюзией аорты и сосудов нижних конечностей / В. И. Зубков, П. А. Зайченко // Український медичний часопис. — 2004. — Т. 40, № 2. — С. 122–127.
28. Зырянов С.К. Многогранность проявлений боли – единство подходов к лечению / С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15, №5. – С. 375-378.
29. Зырянов С.К. Роль комбинированных анальгетиков в фармакотерапии боли / С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов // Фарматека. – 2006. – №5 (120). – С. 29-33.
30. Иваницкий Г.Р., Хижняк Е.П., Деев А. А. Биофизические основы медицинского тепловидения / Г.Р. Иваницкий, Е.П. Хижняк, А. А. Деев // Биофизика. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 130–139.
31. Исследование микроциркуляторного кровотока у больных с ишемической формой осложненного синдрома диабетической стопы / С.Д. Шаповал, И.Л. Савон, Е.Л. Зинич [и др.]. // Український журнал хірургії. – 2011. – № 3 (12). – С.134-138.
32. Кабаков Б.О. Вплив подовженої периневральної блокади стегнового нерва на кисневий метаболізм у хворих на артеріальну оклюзивну хворобу нижніх кінцівок / Б.О. Кабаков // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №5 (52). – С. 77-81.

33. Кабаков Б.О. Вплив сатурації змішаної капілярної крові на суб'єктивну оцінку інтенсивності післяопераційного болю / Б.О. Кабаков // Клінічна хірургія. – 2013. – №10. – С. 45-47.
34. Кабаков Б.О. Динаміка біохімічних показників тканинної перфузії при різних методиках знеболення в пацієнтів з оклюзійною хворобою артерій нижніх кінцівок / Б.О. Кабаков // Медицина транспорту України. – 2013. – №1. – С. 31-34.
35. Кабаков Б.О. Динаміка показників ультразвукового дослідження за різних видів знеболювання у пацієнтів при оклюзуючій хворобі артерій нижніх кінцівок / Б.О. Кабаков // Клінічна хірургія. – 2013. – №8. – С. 37-40.
36. Кабаков Б.О. Оптимізація периопераційного знеболення у пацієнтів з оклюзуючою патологією судин нижніх кінцівок : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» / Б.О. Кабаков. – Харків, 2014. – 24 с.
37. Казаков Ю. И. Состояние системы микроциркуляции у больных с атеросклерозом брюшной аорты и артерий нижних конечностей при различных видах анестезиологического пособия / Ю. И. Казаков, Д. В. Федерякин, А. Ю. Казаков // Кардиология и сердечно - сосудистая хирургия. — 2007. — № 1. — С. 31–34.
38. Казьмин С.Н. Варианты анестезии на основе центральных сегментарных блокад у пациентов с мультифокальным атеросклерозом при операциях на магистральных сосудах : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / С.Н. Казьмин. – Москва, 2007. – 29 с.
39. Каменев Ю.Ф. Природа хронической боли: критерии разграничения, классификация, механизмы возникновения, диагностика / Ю.Ф. Каменев. – М.: Триада Х, 2003. – 96 с.

40. Киричук О.А. Высокая эпидуральная анестезия при операциях по поводу атеросклеротической окклюзии подвздошно-бедренного сегмента: дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.37 / Киричук Олег Александрович. – Новосибирск, 2005. – 187 с.
41. Коваленко В.Н. Дислипидемии: от факторов риска к коронарному атеросклерозу / В.Н. Коваленко // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 60.
42. Коваль Б. М. Сучасний стан діагностики та хірургічного лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок / Б. М. Коваль // Хірургія України. – 2009. – №3. – С. 84-89.
43. Коваль М. І. Феномен «no-reflow» – ложка дегтя в бочке меда реваскуляризації / М. І. Коваль // Medicine Review. – 2008. – Т. 5, № 5. – С. 32-36.
44. Ковальчук Л.Я. Системна запальна реакція в умовах хронічної критичної ішемії при атеросклеротичній оклюзії стегно-підколінного сегмента / Л.Я. Ковальчук, А.Р. Вайда, О.А. Якимчук // Шпитальна хірургія. – 2009. – №2. – С. 5-8.
45. Ковыршин А.В. Спинально-эпидуральная анестезия в сочетании с внутрисосудистым лазерным облучением крови при реконструктивных операциях на брюшном отделе аорты и артериальных сосудах нижних конечностей : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / А.В. Ковыршин. – Екатеринбург, 2006. – 24 с.
46. Козлов В. И. Патофизиологическая характеристика расстройств микроциркуляции при хронической артериальной ишемии нижних конечностей / В. И. Козлов, Г. А. Азизов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, №1. – С. 17-25.
47. Колесов С.Н. Остеохондроз позвоночника: неврологические и тепловизионные синдромы. – Нижний Новгород : 2006. – 220 с.

48. Корячкин В.А. Сочетанная комбинированная спинально-эпидуральная анестезия при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / В.А. Корячкин. – СПб., 2005. – 45 с.
49. Кошкин В.М. Стратегия и тактика консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / В.М. Кошкин, Ю.М. Стойко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11, №1. – С.132-135.
50. Кузнецова О.Ю. Болевой синдром и его лечение в общей врачебной практике / О.Ю. Кузнецова // Рос. семейный врач. – 2007. – Т. 11, №3. – С. 4-18.
51. Кузнецов М. Р. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения реперфузионного синдрома / М. Р. Кузнецов, В. М. Кошкин, К. В. Комов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12, №1. – С. 133-139.
52. Кузнецов М.Р. Предоперационная подготовка микроциркуляторного русла у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей / М. Р. Кузнецов // Ангиология и сосуд, хирургия. – 2005. – №1. – С. 19-22.
53. Кузьмин В.В. Стресс-лимитирующая терапия у больных с атеросклеротической гангреной нижних конечностей : автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / В.В. Кузьмин. – Екатеринбург, 2007. – 43 с.
54. Кукушкин, М.Л. Молекулярные механизмы боли (обзор материалов Всемирного конгресса по боли, Сидней, Австралия, 21-26 авг. 2005 г.) / М.Л. Кукушкин, А.А. Тихоновский // Боль. – 2006. – №1 (10). – С. 43-47.

55. Кукушкин М.Л. Общая патология боли / М.Л. Кукушкин, Н.К. Хитров. – М.: Медицина, 2004. – 144 с.
56. Кутовий О. Б. Хірургічне лікування критичної ішемії нижніх кінцівок на тлі атеросклерозу / О. Б. Кутовий, О. М. Амро Аммар // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, №3. – С. 64-69.
57. Ловчев А.Ю. Комбинированная спинально-эпидуральная анестезия при реконструктивных сосудистых операциях : дис. ... кандидата мед. наук : 14.00.37 / Ловчев Андрей Юрьевич. – Санкт-Петербург, 2005. – 143 с.
58. Лутай М.И. Мультифокальный атеросклероз: польза статинов / М.И. Лутай // Ліки України. – 2011. – №6. – С. 40–44.
59. Лутай М.І. Практичні аспекти застосування статинів у пацієнтів високого ризику / М.І. Лутай // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 3 – 5.
60. Мазур А.П. Ризик кардіальних ускладнень у пацієнтів із атеросклеротичним ураженням аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок у періопераційному періоді / А.П. Мазур, О.І. Костів // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 2. – С. 65-66.
61. Мазурин В.Я. Медицинская термография / – Кишинев : Штиинца, 1984. – 147 с.
62. Макаревич Д.Г. Гемостаз и его коррекция при анестезии и операциях на дистальном сосудистом русле : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / Д.Г. Макаревич. – Москва, 2009. – 25 с.
63. Малрой М. Местная анестезия: Иллюстрированное практическое руководство / М. Малрой; Пер. с англ. С.А. Панфилова; Под ред. проф. С.И. Емельянова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 301 с.: ил.
64. Марино Пол. Интенсивная терапия / Пол Марино. – Москва : ГЭОТАР, 2010. – С. 780.

65. Метаболические аспекты реперфузионного синдрома у больных с хронической ишемией нижних конечностей после хирургической реваскуляризации / Е.А. Кукаева, М. Ю. Андрианова, М.В. Палюлина [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. – №2. – С. 25-27.
66. Методы хирургического лечения больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей с поражением дистального русла / А.В. Гавриленко, А.А. Егоров, С.Н. Молокопой, А.С. Мамухов // Ангиология и сосуд. хирургия. – 2011. – Т. 17, №3. – С. 119-125.
67. Мішалов В.Г. Стратегія і тактика лікування критичної ішемії нижніх кінцівок / В.Г. Мішалов, В.А. Черняк // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2012. – Випуск 2 (44). – С. 77-82.
68. Мишалов В.Г. Атеротромбоз: нужно ли напоминать о том, о чем знают все? / В.Г. Мишалов // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 52–53.
69. Мишалов В. Г. Оклюзионная болезнь периферических артерий: что мы можем сделать для пациента уже сегодня? / В. Г. Мишалов, В.А. Черняк // Практична ангіологія. – 2011. – № 2. – С. 12-18.
70. Морган Д. Э. Клиническая анестезиология: книга 1-я / Д. Э. Морган, М. С. Михаил // Изд. 2-е, испр. – Пер. с англ. – М.–СПб. : БИНОМ – Невский диалект, 2001. – 396 с.
71. Наказ МОЗ України № 329 від 15.06.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії та травматології, акушерстві та гінекології» ([www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)).
72. Налапко Ю.І. Сучасні стратегії глікемічного контролю у пацієнтів, що перебувають у відділеннях інтенсивної терапії / Ю.І. Налапко,

- О.О. Єгоров / Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. – 2012. – Т.13., №2. – С. 10-17.
73. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные: препараты: клинические рекомендации по использованию / ЕЛ. Насонов, А.В. Каратеев // Врач. – 2007. – №3. – С. 8-14.
74. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией / Л. А. Бокерия, В. С. Аракелян, О. Л. Барбараш [и др.]. – Москва : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. – С. 423.
75. Недашковский Э.В. Повышение роли и эффективности регионарного обезболивания в анестезиологии и интенсивной терапии / Э.В. Недашковский, И.Н. Грибина // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – №4. – С. 72-74.
76. Недзвецкий С.В. Повышение эффективности и безопасности проводниковой анестезии в хирургии нижних конечностей : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед.наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / С.В. Недзвецкий. – Екатеринбург, 2009. – 23 с.
77. Неймарк М. И. Предоперационная анальгезия у больных с критической ишемией нижних конечностей / М.И. Неймарк, В.В. Шмелев, И.В. Меркулов // Тезисы Межрегион. Сибирской научно- практ. конф. «Боль и паллиативная помощь». – Новосибирск, 2002. – С. 54-55.
78. Никульников П.И. Консервативное лечение пациентов по поводу критической ишемии нижних конечностей / П.И. Никульников, А.В. Ратушнюк, А.В. Ликсунов // Клінічна хірургія. – 2013. – №7. – С. 76-77.
79. Никульников П. И. Перспективы использования подколенно-берцового шунтирования при поражении дистальных отделов артерий

- нижних конечностей / П. И. Никульников, А. А. Гуч, А. Н. Быцай // Клінічна хірургія. – 2007. – № 9. – С. 33–35.
80. Новиков А.Ю. Мультиמודальная терапия хронического болевого синдрома у больных с критической ишемией конечностей / А.Ю. Новиков, И.Е. Голуб, К.В. Майстровский // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 47-50.
81. Новиков А.Ю. Продленная эпидуральная анальгезия в предоперационном периоде у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей: дис. ... кандидата мед. наук : 14.00.37 / Новиков Алексей Юрьевич. – Екатеринбург, 2009. – 168 с.
82. Овечкин А.М. Адекватность защиты больных от операционной травмы в условиях спинальной анестезии / А.М. Овечкин, А.В. Гнездилов, М.Л. Кукушкин // Анест. и реаниматол. – 2000. – №3. – С. 4-8.
83. Овечкин А.М. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы / А.М. Овечкин, С.В. Свиридов // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2006. – №1. – С. 68-69.
84. Овечкин А.М. Фармакотерапия послеоперационного болевого синдрома / А.М. Овечкин, Н.М. Федоровский // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15, №6. – С. 487-492.
85. Овечкин А.М. Хроническая боль как результат хирургического вмешательства: состояние проблемы, способы ее решения (аналитический обзор) / А.М. Овечкин, Ю.В. Гагарина, Д.В. Морозов // Анестезиол. и реаниматол. – 2002. – №4. – С. 34-37.
86. Оптимізація алгоритму обстеження і лікування хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок / С.В. Сандер, С.Д. Хіміч, О.Є. Каніковський, С.В. Павлов // Харківська хірургічна школа. – 2013. – №3 (60). – С. 178-183.

87. Оруджсва С.А. Центральная гемодинамика при проводниковой анестезии у больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы / С.А. Оруджева, А.А. Звягин, А.И. Курочкина // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – №3. – С. 15-17.
88. Осипова Н.А. Критерии выбора средства фармакотерапии болевых синдромов (лекция) / Н.А. Осипова // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – №5. – С. 13-17.
89. Осипова Н.А. Средства периферического и сегментарного уровней защиты пациента в системе общей анестезии и послеоперационного обезболивания / Н.А. Осипова, В.В. Петрова, С.В. Митрофанов // Анестезиол. и реаниматол. – 2002. – №4. – С. 14-19.
90. Особливості хірургічного лікування пізніх тромбозів аорто-стегнових протезів у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок / І.І. Кобза, Р.А. Жук, Ю.Г. Орел [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2001. – Вип. 10, кн.4. – Київ. – С. 859-863.
91. Павленко С.С. Состояние и проблемы эпидемиологических исследований болевых синдромов / С.С. Павленко // Боль. – 2006. - №4 (13). – С. 2-7.
92. Пахомов Е.А, Эпидуральная анестезия при операциях на сосудах нижних конечностей : автореф, дис. на соискание научной степени. канд, мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / Е.А. Пахомов. – Новосибирск, 2000. – 27 с.
93. Перспективи використання пуповинної крові для лікування ішемії нижніх кінцівок / Н.Ю. Літвінова, Р.В. Салютін, Л.А. Панченко [та ін.] // Серце і судини. – 2013. – №1. – С. 85-93.
94. Перші результати трансплантації моноклеарних клітин кордової крові як методу стимуляції ангіогенезу у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок / Ю. В. Поляченко, Р.В. Салютін, С.С. Паляниця, [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2012. – №4. – С. 40-41.

95. Пітик О.І. Вибір методу реваскуляризації у хворих за критичної ішемії нижніх кінцівок / О.І. Пітик, В.А. Прасол, В.В. Бойко // Клінічна хірургія. – 2013. – №4 – С. 48-51.
96. Пиптюк О.В. Шляхи покращення лікування хворих із хронічними трофічними виразками нижніх кінцівок різного генезу / О.В. Пиптюк, С.Б. Телемуха, В.О. Пиптюк // Науковий вісник Ужгородського університету «Медицина». – 2012. – №2 (44). – С. 86-91.
97. Подвійна проба з фізичним навантаженням під час радіонуклідної діагностики хронічної ішемії нижніх кінцівок / В.І. Русин, В.В. Корсак, Я.М. Попович, В.В. Русин // Клінічна хірургія. – 2012. – №4. – С. 42.
98. Поляченко Ю. В. Ультраструктурні зміни ендотеліоцитів капілярів м'язової тканини у хворих з хронічною ішемією кінцівок після трансплантації прогеніторних клітин фетальної печінки / Ю.В.Поляченко, Р.В. Салютін // Клінічна хірургія. – 2011. – №6. – С. 41-45.
99. Порушення мікроциркуляції нижніх кінцівок у хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому діабетичної стопи / П.О. Герасимчук, І.М. Дейкало, С.Й. Запорожан, П.В. Кісіль // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2012. – Випуск 3 (45). – С. 19-23.
100. Потехина Ю.П. Причины изменения локальной температуры тела / Ю.П. Потехина, М.В. Голованова // Медицинский альманах. – 2010. – №2. – С. 297-298.
101. Предоперационная подготовка больных с критической ишемией нижних конечностей и выраженным болевым синдромом / Ю.И. Казаков, И.В. Белов, М.Г. Хатыпов, С.И. Ситкин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, №4. – С. 73-77.
102. Применение аутологичных аспиринов и мультипотентных стромальных клеток жировой ткани при заболеваниях сосудов

- конечностей / Н.Ф. Дрюк, В.И. Киримов, И.Е. Барна, С.Е. Гришай // Клінічна хірургія. – 2012. – №4. – С. 16.
103. Рафмелл Д.П. Регионарная анестезия: Самое необходимое в анестезиологии // Д.П. Рафмелл, Д.М. Нил, К.М. Вискоуми ; перевод с англ. ; Под общ. ред. А.П. Зильбера, В.В. Мальцева. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 272 с. : ил.
104. Риффель А.В. Отдаленные результаты у больных, перенесших высокую ампутацию нижних конечностей после реконструктивных операций / А.В. Риффель // Казанский мед. журн. – 2006. – Т. 87, №5. – С. 364-365.
105. Розенфельд Л.Г. Основы клинической дистанционной термодиагностики / Л.Г. Розенфельд. – Киев. : Здоровья, 1988. – 224 с.
106. Руднев Н.Е. Методы лечения больных хронической ишемией нижних конечностей и их сравнительная оценка: дис. ... доктора мед. наук : Руднев Николай Евгеньевич. 14.00.44, 14.00.27 – Москва, 2003. – 246 с.
107. Русин В.В. Гібридні операції з приводу критичної ішемії тканин нижніх кінцівок / В.В. Русин // Клінічна хірургія. – 2013. – №9. – С. 42-46.
108. Савельев В.С. Критическая ишемия как следствие неадекватного лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей на амбулаторном этапе / В.С. Савельев // Ангиология и сосуд, хирургия. – 2004. – №1. – С. 7-11.
109. Савельев В.С. Критическая ишемия нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин. – М.: Медицина, 1997. – 160 с.
110. Савельев В.С. Периферическая макрогемодинамика при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей и сахарном диабете 2-го типа / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, Е.М. Носенко // Ангиол. и сосуд, хир. – 2003. – №1. – С. 9-12.

111. Сандер С.В. Заходи щодо збереження тканин при проведенні сануючих операцій у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок / С.В. Сандер // Клінічна хірургія. – 2013. - №11 (851) (додаток). – С. 64.
112. Сандер С.В. Парціальна денервація в комплексному лікуванні оклюзійних захворювань артерій нижніх кінцівок / С.В. Сандер // Клінічна хірургія. – 2011. – № 3. – С. 45-48.
113. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека. Том III. / Р.Д. Синельников – М. : Государственное издательство медицинской литературы, 1963. – 411 с.
114. Системна запальна відповідь при атеросклеротичній оклюзії аорто-стегно-підколінного сегмента у стадії хронічної критичної ішемії / Л.Я. Ковальчук, С.Н. Вадзюк, О.М. Зарудний, [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2012. – №1. – С. 5-10.
115. Ситкин С.И. Анестезиологическое обеспечение операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей : автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / С.И. Ситкин. – Тверь, 2008. – 45 с.
116. Ситкин С.И. Влияние длительной эпидуральной анальгезии морфином на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с облитерирующим атеросклерозом и критической ишемией нижних конечностей / С.И. Ситкин, Ю.И. Казаков, И.В. Белов // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – №5 (приложение). – С.46-47.
117. Ситкин С.И. Периоперационные изменения микроциркуляции у больных с атеросклеротическим поражением аорты и артерий нижних конечностей в зависимости от вида анестезии / С.И. Ситкин, Д.В. Федерякин, Ю.И. Казаков // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2007. – №3. – С. 72-74.
118. Сорокин Ю.Н. Острая ишемическая нейропатия / Ю.Н. Сорокин, С.А. Сагарадзе, А.В. Мельников // Международный неврологический журнал. – 2014. – №2 (64). – С. 100-104.

119. Спиридонов А.А. Пути снижения летальности при хирургическом лечении хронической ишемии нижних конечностей / А.А. Спиридонов, Е.Б. Фитилева, В.С. Аракелян // *Анналы хирургии*. – 1996. – №1. – С. 62 -66.
120. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания / П.А. Кириенко, Б.Р. Гельфанд, Д.А. Леванович [и др.] // *Consillium medicum: Хирургия*. – 2002. – №2 – С. 22-24.
121. Стан судинного ендотелію та гістологічні зміни м'язової тканини у хворих при хронічній ішемії кінцівок / Ю.В. Поляченко, Р.В. Салютін, Д.Б. Домбровський, С.І. Мартиненко // *Клінічна хірургія*. – 2011. – № 3. – С. 41-44.
122. Суковатых Б.С. Влияние различных способов непрямой реваскуляризации на качество жизни больных с критической ишемией нижних конечностей / Б.С. Суковатых, В.В. Князев // *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. – 2008. – №2. – С. 44-47.
123. Суслов В.В. Епідуральна анестезія та аналгезія: керівництво для лікарів / Суслов В.В., Хижняк А.А., Тарабрин О.О. [и др.]. – Харків: «СИМ», 2011. – 256 с., іл.
124. Суслов В.В. Спинальная анестезия и аналгезия: руководство для врачей / В.В. Суслов, У.А. Фесенко, В.С. Фесенко // Харьков : «СИМ», 2013. – 544 с. 355 илл.
125. Ферранте М. Послеоперационная боль / М. Ферранте, Т. Вейд Бонкор. – М. Медицина, 1998. – 360 с.
126. Фесенко В. С. Ропівакаїн: динаміка компонентів блокади нервів для ортопедичних операцій / В. С. Фесенко, В. І. Коломаченко // *Травма*. – 2010. – Т. 11, №3. – С. 60-65.

127. Фесенко У.А. Опиоиды в лечении боли. Что мы знаем о них сегодня? / У.А. Фесенко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – №1. – С. 34-45.
128. Физиология человека: В 4-х томах. Т. 4. Пер. с англ./Под ред.. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М.: Мир, 1986. – 312 с. ил.
129. Ханюков А.А. Особенности тактики ведения пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и хронической ишемической болезнью сердца / А.А. Ханюков // Сімейна медицина. – 2011. – № 1. – С. 65–69.
130. Ханюков А.А. Современные подходы к медикаментозному лечению пациентов с системным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) / А.А. Ханюков // Актуальні питання медичної науки та практики. – 2011. – Вып. 78, т. 1, кн. 2. – С. 312–320.
131. Ханюков О.О. Вибір оптимального медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) / О.О. Ханюков // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – №2. – С. 80-85.
132. Ханюков О.О. Вибір раціональної стратегії медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом у до- та післяопераційний періоди реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок / О.О. Ханюков // Клінічна медицина. – 2012. – том 17, №4. – С. 1-7.
133. Хірургічна корекція критичної ішемії нижніх кінцівок / В.І. Русин, В.В. Корсак, Я.М. Попович, В.В. Русин // Харківська хірургічна школа. – 2013. – №3 (60). – С. 172-177.
134. Хронический болевой синдром у больных с критической ишемией нижних конечностей / А.Ю. Новиков, К.В. Майстровский,

- В.Г. Раповка, [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – №4 (42). – С. 86-92.
135. Цветков В.О. Объективизация выбора уровня ампутации у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей / В.О. Цветков, Г.Д. Гасинов, А.В. Филиппов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2013. – Т. 19, №3. – С. 138-143.
136. Циркин В.И. Физиологические основы психической деятельности и поведения человека / В.И. Циркин, С.И. Трухина. – М. : Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 524 с.
137. Черняк В.А. Хірургічне лікування критичної ішемії нижніх кінцівок / В.А. Черняк // *Серце і судини*. – 2013. – №1. – С. 54-63.
138. Чичасова Н.В. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов / Н.В. Чичасова // *Справочник поликлинич. врача*. — 2008. – №4. – С. 57-62.
139. Шкуропат В. М. Аналіз ускладнень і показників кумулятивного збереження нижніх кінцівок за їх хронічної критичної ішемії після прямої, непрямой та композитної реваскуляризації / В.М. Шкуропат // *Клінічна хірургія*. – 2011. – №9. – С. 51-54.
140. Шушарин А.Г. Медицинское тепловидение – современные возможности метода // Шушарин А.Г., Морозов В.В., Половинка М.П. // *Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования»*. – 2011. – № 4. URL: [www.science-education.ru/98-4726;0421100037\0111](http://www.science-education.ru/98-4726;0421100037\0111).
141. A multimodal and multidisciplinary postoperative pain management concept / U. Ettrich, J. Seifert, R. Scharnagel, K.P. [et al.] // *Orthopade*. – 2007. – Vol. 36, №6. – P. 546-551.
142. A new approach: regional nerve blockade for angioplasty of the lower limb / A.J. Marcus, K. Lotzof, B.S. Kamath [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. – 2006. – Vol. 29, №2. – P. 235-240.

143. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men / M.M. Joosten, J.K. Pai, M.L. Bertola, [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 24, № 308 (16). – P.1660-1667.
144. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study / L. Norgren, A. Alwmark, K.A. Angqvist, [et al.] // *Eur. J. Vasc. Surg.* – 1990. – Vol. 4. – P. 463-467.
145. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes / P.P. Huang, S.Z. Li, M.Z. Han, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 2155-2160.
146. Barani J. Cardiac function, inflammatory mediators and mortality in critical limb ischemia / J. Barani, I. Mattiasson, B. Lindblad // *Angiology*. – 2006. – Vol. 57, №4. – P. 437-444.
147. Barani J. Inflammatory mediators are associated with 1-year mortality in critical limb ischemia / J. Barani, J.A. Nilsson, I. Mattiasson // *J. Vasc. Surg.* – 2005. – Vol. 42, №1. – P. 75-80.
148. Beattie W.S. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis / W.S. Beattie, N.H. Badner, P. Choi // *Anesth. Analg.* - 2001. – Vol. 93 (4). – P. 853–858.
149. Bernards C.M. Epidural and spinal anesthesia / C.M. Bernards // *Clinical Anesthesia*, 4-th ed. / Ed. by P.B. Barash, B.F. Cullen, R.K. Stoelting. – Philadelphia, 2001. – P. 689-714.
150. Bertz L. Are there differences of inflammatory bio-markers between diabetic and non-diabetic patients with critical limb ischemia? / L. Bertz, J. Barani, A. Gottsater // *Int. Angiol.* – 2006. – Vol. 25, №4. – P. 370-377.
151. Bismuth J. The Lack of Cardiovascular Risk Factor Management in Patients with Critical Limb Ishaemia / J. Bismuth, L. Klitfod, H. Sillesen // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2001. – Vol.21. – P. 143-146.

152. Block B. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis / B. Block, S. Liu, A. Rowlingson // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290. – P. 2455-2463.
153. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms / K.B. Svendsen, S. Andersen, S. Arnason [et al.] // *Eur. J. Pain*. – 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 195-206.
154. Bowrey S. Spinal opioids in postoperative pain relief 1: pharmacology / S. Bowrey, J. Thompson // *Nurs Times*. – 2008. – Vol. 104, №30. – P. 26-27.
155. Brevik H. Postoperative Pain: toward optimal pharmacological and epidural analgesia / H. Brevik: *Pain 2002 an Updated Review*. - Seattle: IASP 1. Press, 2002. – P. 337-349.
156. Broun A.K. Strategies for postoperative pain management / A.K. Brown, P.J. Christo, C.L. Wu // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. – 2004. – Vol. 18, №4. – P. 703-717.
157. Brown D. L. Atlas of regional anesthesia: Expert Consult, 4e / D. L. Brown // Elsevier Health Sciences. – 2010. – P. 368.
158. Brown E.M. Single-needle lateral approach for lumbar sympathetic block / E.M. Brown, V. Kunjappan // *Anesth. Analg*. – 1975. – Vol. 54 (6). – P. 725-729.
159. Bryce-Smith R. Injection of the lumbar sympathetic chain / R. Bryce-Smith // *Anaesthesia*. – 1951. – Vol. 6 (3). – P. 150-153.
160. Bura-Riviera A. Management of a patient with critical limb ischemia / A. Bura-Riviera, P. Julia, M. Sapoval // *Rev. Prat*. – 2005. – Vol. 55, №11. – P. 1198-1204.
161. Butterworth J. Local anesthetics: pharmacology and clinical use / J. Butterworth // *Anesth. Analg*. – 2002. – Vol. 94. – P. 22-26.
162. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial / A.W. Bradbury, C.V. Ruckley, F.G.R. Fowkes, [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1925-1934.

163. Cardiac complications after elective major vascular surgery / V.D. Kertai, K. Klein, H. Van Urk [et al.] // *Acta Anesthesiol. Scand.* – 2003. – Vol. 47, №6. – P. 643-654.
164. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study / A.B. Newman, D.S. Siscovick, T.A. Manolio, [et al.] // *Circulation.* - 1993. – Vol. 88. – P. 837–845.
165. Characteristics of chronic ischemic pain in patients with peripheral arterial disease / L.J. Ruger, D. Irnich, T.N. Abahji [et al.] // *Pain.* – 2008. – Vol. 139, №1. – P. 201-208.
166. Cherng C.H. Epidural fentanyl speeds the onset of sensory and motor blocks during epidural ropivacaine anesthesia / C.H. Cherng, C.P. Yang, C.S. Wong. // *Anesth Analg.* – 2005. – Vol. 101, №6. – P. 1834-1837.
167. Cherry D.A. Lumbar sympathetic and celiac plexus blocks – An anatomical study in cadavers / D.A. Cherry, D.M. Rao // *Br. J. Anaesth.* – 1982. – Vol. 54 (10). – P. 1037-1039.
168. Christopherson R. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery / R. Christopherson // *Anesthesiology.* – 1993. – Vol. 79, №3. – P.422-426.
169. Clair D. Current state of diagnosis and management of critical limb ischemia / D. Clair, S. Shah, J. Weber // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 160-170.
170. Clinical outcome and its predictors in 1560 patients with critical leg ischaemia / V. Bertele, M.C. Roncaglioni, J. Pangrazzi, [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 1999. – Vol.18. – P. 401-410.
171. Coats P. Marriage of resistance and conduit arteries breeds critical limb ischemia / P. Coats, R. Wadsworth // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 1044-1050.
172. Colini B.G. Spinal Cord Stimulation: Predictive Parameters of Outcome in Patients Suffering from Critical Lower Limbs Ischemia. A Preliminary

- Study / B.G. Colini, A. Carlizza // *Neuromodulation*. – 2011. – Vol. 14. – P. 530–533.
173. Comparison of intravenous lidocaine versus morphine in alleviating pain in patients with critical limb ischaemia / E. Vahidi, D. Shakoor, M.A. Meybodi, M. Saeedi // *Emerg. Med. J.* – 2014. doi:10.1136/emered-2014-203944
174. Complex regional pain syndrome: More than a peripheral disease. / A. Reinersmann, C. Maier, P. Schwenkreis, M. Lenz // *Pain Management*. – 2013. – Vol. 3, №6. – P. 495-502.
175. Connelly J. Variation in clinical decision making is a partial explanation for geographical variation in lower extremity amputation rates / J. Connelly, M. Airey, S. Chell // *Br. J. Surg.* – 2001. – Vol. 88. – P. 529-535.
176. Conservative treatment for patients with intermittent claudication / I. Sugimoto, T. Ohta, H. Ishibashi [et al.] // *International Angiology*. – 2010. – Vol. 29, № 2 (Suppl. 1). – P. 55–60.
177. Constitutive expression of phVEGF (165) after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia / I. Baumgartner, A. Pieczek, O. Manor, [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1114-1123.
178. Continuous lumbar sympathetic blocks in treatment of patients with ischemic lower limbs / A. Kovamees, B. Lofstrom, G. McCarthy, S. Aschberg // *Tenth Congress of Int. Cardiovascular Soc.* – 1971. – P. 104-106.
179. *Continuous Peripheral Nerve Block Techniques* / [T.C. Brown, J. Chelly, A. Casat, G. Fanelli]. – London.: Mosby, 2001. – 256 p.
180. Cook T.M. Combined spinal and epidural techniques / T.M. Cook // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 55. – P. 722-723.
181. Cost per day of patency: understanding the impact of patency and reintervention in a sustainable model of healthcare / M.C. Stoner, D.J.

- Defreitas, M.M. Manwaring, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2008. – Vol. 48. – P. 1489-1496.
182. Cousins M.J. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Second edition. [Text] / M.J.Cousins, P.O.Bridenbaugh – Philadelphia : J.B. Lippincott Company, 1987. – 1171p.
183. Creager M.A. Medical management of peripheral arterial disease / M.A. Creager // *Cardiol. Rev.* – 2001. – Vol. 9 (4). – P. 238-245.
184. Critical limb ischemia / V.N. Varu, M.E. Hogg, M.R. Kibbe // *Journal of Vascular Surgery.* – 2010. – Vol. 51, №1. – P. 230-241.
185. Cronenwett J.L. Rutherford's Vascular Surgery / J.L. Cronenwett, W. Johnston, R.B. Rutherford. – Amsterdam: Elsevier, 2010. – 7th ed. – Ch. 9. – 2448 p.
186. Dabu-Bondoc S.M. Regional anesthesia and perioperative outcome: what is new? / S.M. Dabu-Bondoc // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2004 . – Vol. 17, №5. – P. 435-439.
187. Danielsson P. Inflammatory markers and IL-6 polymorphism in peripheral arterial disease with and without diabetes mellitus / P. Danielsson, L. Truedsson, K.F. Eriksson // *Vase. Med.* – 2005. – Vol. 10, №3. – P. 191-198.
188. Datta S. Paradiscal extraforaminal technique for lumbar sympathetic block: report of a proposed new technique utilizing a cadaver study / S. Datta, U. Pai // *Pain Physician.* – 2004. – Vol. 7 (1). – P. 53-57.
189. Davies M.J. Perioperative epidural-anaesthesia and analgesia – an appraisal of its role / M.J. Davies // *Anaesth. Intensive Care.* – 2007. – Vol. 35, №4. – P. 593-600.
190. Denzel C. Critical limb ischaemia / C. Denzel, W. Lang. // *Chirurg.* – 2008. – Vol. 79, №5. – P. 495-506.
191. Desborough J. The stress response to trauma and surgery / J. Desborough // *Br.J. Anaesth.* – 2000. – Vol. 85. – P. 109-117.

192. Diabetes as an independent risk factor for early postoperative complications in critical limb ischemia / J. Virkkunen, M. Heikkinen, M. Lepantalo, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2004. – Vol. 40. – P. 761-767.
193. Dolin S. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data / S. Dolin, J. Cashman, J. Bland // *Br.J. Anaesth.* – 2002. – Vol. 89. – P. 409-423.
194. Dormandy J.A. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) / J.A. Dormandy, R.B. Rutherford // *J. Vasc. Surg.* – 2000. – Vol. 31 (1 pt 2): S1–S296.
195. Durai R. Chemical sympathectomy: indications, technique and complications / R. Durai, H. Hoque // *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* – 2008. – Vol. 69, №11. – P. 635-639.
196. Duthois S. Clinical aspects of arteriosclerosis obliterans in the lower limbs / Duthois S. // *Soins.* – 2005. – Vol. 696. – P. 38-39.
197. Effects of shock waves on microcirculation, perfusion, and pain management in critical limb ischemia / G. Belcaro, M.R. Cesarone, M. Dugall, [et al.] // *Angiology.* – 2005. – Vol. 56 (4). – P. 403-407.
198. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis / B. Block, S. Liu, A. Rowlingson [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2455-2463.
199. Ellis J.E. Anesthesia for vascular surgery / J.E. Ellis, M.F. Roizen, S. Mantha // *Clinical Anesthesia*, 4-th ed. / Ed. by P.B. Barash, B.F. Cullen, R.K. Stoelting. – Philadelphia, 2001. – P. 929-967.
200. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial / J.R. Rigg, K. Jamrozik, P.S. Myles, [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1276–1282.
201. Femoropopliteal balloon angioplasty vs. bypass surgery for CLI: a propensity score analysis / M. Korhonen, F. Biancari, M. Soderstrom [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 41, №3. – P. 378-384.

202. Femoropopliteal bypass: In situ or reversed vein grafts? Ten-year results of a randomized prospective study / J. Watelet, P. Soury, J.F. Menard, [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 1997. – №11. – P. 510-519.
203. Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / J.L. Anderson, C.D. Adams, E.M. Antman // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, №8. – P. 2020-2245.
204. Fontaine R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. (Surgical treatment of peripheral circulation disorders) / R. Fontaine, M. Kim, R. Kieny // *Helvetica Chirurgica Acta* (in German). – 1954. – Vol. 21, №5/6. – P. 499–533.
205. Functional outcome after infrainguinal bypass for limb salvage / A.M. Abou Zamzam, R.W. Lee, G.L. Moneta, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1997. – Vol. 25. – P. 287-295.
206. Furst Z. Central and peripheral mechanisms in antinociception: current and future perspectives / Z. Fürst. // *Neuropsychopharmacol. Hung.* – 2008. – Vol. 10, №3. – P. 127-130.
207. Gabor B.R. Pain Management – Current Issues and Opinions / B.R. Gabor, E.N. Carl // *Liverpool : InTech, 2012.* – P. 554.
208. Gala R. The physiology and mechanisms of stress-induced changes in prolactin secretion in the rat / R. Gala // *Life Sci.* – 1990. – Vol. 46. – P. 1407-1420.
209. Goodney P.P. Predicting ambulation status one year after lower extremity bypass / P.P. Goodney, D.S. Likosky, J.L. Cronenwett // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1431-1439.
210. Gray B.H. The impact of isolated tibial disease on outcomes in the critical limb ischemic population / B.H. Gray, A.A. Grant, C.A. Kalbaugh [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2010. – V. 24(3). – P. 349-359.

211. Green G. A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2 / G. A. Green // Clin. Cornerstone. – 2002. - №3. – P. 50-59.
212. Haimovici H. Haimovici's vascular surgery / H. Haimovici. – Chichester, West Sussex : Wiley- Blackwell, 2012. – 212 p.
213. Harbuz M.S. Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation / M.S. Harbuz, S.L. Lightman // J. Endocrinol. – 1992. – Vol. 134. – P. 327-339.
214. Hashemifard O. No reflow phenomenon / O. Hashemifard // ARYA Atherosclerosis Journal. – 2009. – Vol. 5, №3. – P. 87-93
215. Hatangdi V.S. Lumbar sympathectomy: A single needle technique / V.S. Hatangdi, R.A. Boas // Br. J. Anaesth. – 1985. – Vol. 57 (3). – P. 285-289.
216. Health-related quality of life and functional outcome following arterial reconstruction for limb salvage / G.R. Seabrook, R.A. Cambria, J.A. Freischlag, J.B. Towne // Cardiovasc. Surg. – 1999. – №7. – P. 279-286.
217. Heartsill L.G. Use of gabapentin for rest pain in chronic critical limb ischemia / L.G. Heartsill, T.M. Brown // Ann. Pharmacother. – 2005. – Vol. 39 (6). – P. 1136.
218. Heavner I.E. Cardiac Toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: A review / I.E. Heavner // Reg. Anesth. Pain Med. – 2002. – Vol.276 №6. – P. 545-555.
219. Hebl J. R. Ultrasound-guided regional anesthesia and the prevention of neurologic injury: fact or fiction? / J.R. Hebl // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 108, №2. – P. 186-188.
220. Hergert M. Postoperative epidural analgesia-current status, indications and management / M. Hergert // Anesthesiology, Reanimatology. – 2002. – Vol. 27. – № 6. – P. 62-72.
221. Hernando F.J.S. Peripheral artery disease: pathophysiology, diagnosis and treatment/ F.J.S. Hernando, A.M. Conejero // Rev. Esp. Cardiol. – 2007. – №60. – P. 969-982.

222. Hobbs S.P. Peri-operative myocardial injury in patients undergoing surgery for critical limb ischaemia / S.P. Hobbs, M. Yapanis, P.J. Burns // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2005. – Vol.29, № 3. – P. 301-304.
223. Hocking G. Ketamine in chronic Pain Management: An Evidence based review / G. Hocking, M.I. Cousins // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 92, №6. – P. 1730-1739.
224. Horlocker T. Regional Anesthesia in the Anticoagulated Patient: Defining the Risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation) / T. Horlocker, D.J. Wedel, B. Honorio // *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* – 2003. – Vol. 28 (3). – P. 172-219.
225. Ilfeld B.M. Continuous peripheral nerve blocks: a review of the published evidence / B.M. Ilfeld // *Anesthesia and analgesia.* – 2011. – Vol. 113, №4. – P. 904-925.
226. Ilfeld B.M. Prepuncture ultrasound imaging to predict transverse process and lumbar plexus depth for psoas compartment block and perineural catheter insertion: a prospective, observational study / B.M. Ilfeld, V.J. Loland, E.R. Mariano // *Anesthesia and analgesia.* – 2010. – Vol. 110, №6. – P. 1725-1728.
227. Improving limb salvage in critical limb ischemia with intermittent pneumatic compression: a controlled study with 18-month follow-up / S.J. Kavros, K.T. Delis, N.S. Turner, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2008. – Vol. 47. – P. 543–549.
228. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty versus bypass surgery as first-line strategies in critical leg ischemia: a propensity score analysis / M.I. Soderstrom, E.M. Arvela, M. Korhonen [et al.] // *Ann. Surg.* – 2010. – Vol. 252, №5. – P. 765-773.
229. Intermittent compression pump for nonhealing wounds in patients with limb ischemia. The Mayo Clinic experience (1998–2000). / V.M. Montori,

- S.J. Kavros, E.E. Walsh, T.W. Rooke // *Int. Angiol.* – 2002. – Vol. 21. – P. 360–366.
230. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) / L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2007. - №33, (Suppl 1). – P. S5-S75.
231. Intraoperative fluorescence vascular angiography: during tibial bypass / D. Perry, M. Bharara, D.G. Armstrong, J.J. Mills // *Diabetes Sci. Technol.* – 2012. – №6. – P. 204–208.
232. Intravenous lidocaine reduces ischemic pain in healthy volunteers / M.A. Frohlich, J.L. McKeown, M.J. Worrell, T.J. Ness // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2010. – Vol. 35 (3). – P. 249-254.
233. Isolated femoral endarterectomy: impact of SFA TASC classification on recurrence of symptoms and need for additional intervention / G. Al-Khoury, L. Marone, R. Chaer [et al.] // *Journal of vascular surgery.* – 2009. – Vol. 50, №4. – P. 784-789.
234. Joshi G.P. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation / G.P. Joshi // *Anesthesiol. Clin. North America.* – 2005. – Vol. 23. – P. 185-202.
235. Kannel W.B. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories / W.B. Kannel // *J. Cardiovasc. Risk.* – 1994. – Vol. 1. – P. 333-339.
236. Kirksey L. Ischemic monomelic neuropathy: an underappreciated cause of pain and disability following vascular access surgery / L. Kirksey // *J. Vasc. Access.* – 2010. – V. 11(2). – P. 165-168.
237. Kloner R.A. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity / R.A. Kloner // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 16, №4. – P. 244-250.
238. Koksals C. Hemorrheological variables in critical limb ischemia / C. Koksals, M. Ercan, A.K. Bozkurt // *Int. Angiol.* – 2002. – Vol.21, №4. – P. 355-359.

239. Kopp S. Cardiac arrest during neuraxial anesthesia: frequency and predisposing factors associated with survival / S. Kopp, T. Horlocker, M. Warner // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 100. – P. 855-865.
240. Lamer T.J. Sympathetic nerve blocks. In: Brown D.L. (ed), *Regional Anesthesia and Analgesia* / Philadelphia: B. Saunders, 1996. – P. 357-384.
241. Landry G.J. Functional outcome of critical limb ischemia / G.J. Landry // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45. – P. 141A-148A.
242. Lantsberg L. Lower limb sympathectomy assessed by laser Doppler blood flow and transcutaneous oxygen measurements / L. Lantsberg, M. Goldman // *J. Med. Eng. Technol.* – 1990. – Vol. 14. – P. 182-183.
243. Le-Wendling L. Continuous peripheral nerve blockade for postoperative analgesia / L. Le-Wendling, F.K. Enneking // *Current Opinion in Anaesthesiology.* – 2008. – Vol. 21, №5. – P. 602–609.
244. Liu C.W. Arteriosclerosis obliterans of lower extremities: indications and strategies of surgical therapy / C.W. Liu, W. Ye // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2007. – Vol. 29, №1. – P. 12-15.
245. Long-term outcomes and risk stratification of patency following nitinol stenting in the femoropopliteal segment: retrospective multicenter analysis / O. Iida, Y. Soga, K. Hirano [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2011. – Vol. 18, №6. – P. 753-761.
246. Long-term results of direct and indirect endovascular revascularization based on the angiosome concept in patients with critical limb ischemia presenting with isolated below-the-knee lesions / O. Iida, Y. Soga, K. Hirano, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 55. – P. 363-370.
247. Lumbar sympathectomy for toe gangrene. Long-term follow-up / B.Y. Lee, J.L. Madden, W.R. Thoden, [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1983. – Vol. 145 (3). – p. 398-401.
248. Lumbar sympathectomy in critical limb ischaemia: surgical, chemical or not at all / F.A. Holiday, W.B. Barendregt, R. Slappendel, [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1999. – Vol. 7. – P. 200-202.

249. Lumsden A.B. Medical and endovascular management of critical limb ischemia / A.B. Lumsden, M.G. Davies, E.K. Peden // *J. Endovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 16 (Suppl 2). – P. 1131-1162.
250. Management of Peripheral arterial Disease (PAD) Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) / *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* – 2000. – Vol. 19, (Suppl A). – S1-250.
251. Mandle F. Die Paravertebrale Injektion / F. Mandle. – Vienna : Springer-Verlag, 1926. – 96 p.
252. McLeod G. Principles and Practice of Regional Anaesthesia / G. McLeod, C. McCartney // Oxford University Press. – 2013. – P. 304.
253. Medication compliance in patients with chronic pain / K. Kipping, C. Maier, H.H. Bussemas, A. Schwarzer. // *Pain Physician.* – 2014. – Vol. 17 (1). – P. 81-94.
254. Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia / M. Albers, M. Romiti, F.C. Brochado-Neto, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol. 43. – P. 498-503.
255. Minar E. Critical limb ischaemia / E. Minar // *Hamostaseologie.* – 2009. – Vol. 29, №1. – P. 102-109.
256. Mioduszewski R. Forebrain structures which mediate the effects of stress on prolactin and growth hormone secretion in the rat / R. Mioduszewski, V. Critchlow // *Endocrinology.* – 1982. – Vol. 110. – P. 1972-1976.
257. Mitchell A.C. A single infusion of intravenous ketamine improves pain relief in patients with critical limb ischaemia: results of a double blind randomised controlled trial / A.C. Mitchell, M.T. Fallon // *Pain.* – 2002. – Vol. 97 (3). – P. 275-281.
258. Moore W. Vascular and endovascular surgery: a comprehensive review / W. Moore. – Eight edition. – Philadelphia : Elsevier/Saunders, 2013.
259. Morris-Stiff G. Gabapentin (Neurontin®) improves pain scores of patients with critical limb ischaemia: an observational study / G. Morris-Stiff, M.N. Lewis // *Int. J. Surg.* – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 212-215.

260. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial-disease / M.N. Criqui, R.d. Langer, A. Fronck // N. Engl. J. Med. - 1992. – Vol. 326. – P. 381-386.
261. Multimodal analgesia versus traditional opiate based analgesia after cardiac surgery, a randomized controlled trial / S. Rafiq, D. A. Steinbrüchel, M. J. Wanscher, [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. – 2014. – Vol. 9, №1. – P. 52.
262. Neal J.M. Ultrasound guidance and peripheral nerve injury: is our vision as sharp as we think it is? / J.M. Neal, D.J. Wedel // Regional anesthesia and pain medicine. – 2010. – Vol. 35, №4. – P. 335-337.
263. Nehler M.R. Is revascularization and limb salvage always the treatment for critical limb ischemia? / M.R. Nehler, B.D. Peyton // J. Cardiovasc. Surg. – 2004. – №45. – P. 177-184.
264. Non-operative treatment of advanced limb ischaemia: the decision for palliative care / W.B. Campbell, P. Verfaillie, B.M. Ridler, J.F. Thompson // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2000. – Vol. 19 (3). – P. 246-249.
265. Non-surgical treatment of critical limb ischemia / D. Stephan, C. Griffon, M. Welsch [et al.] // Ann Cardiol Angeiol (Paris). – 2007. – Vol. 56. – P. 70-73.
266. No-reflow: again prevention is better than treatment / G. Niccoli, R. K. Kharbanda, F. Crea, A. P. Banning // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31, №20. – P. 2449-2455.
267. No-reflow phenomenon: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. A review of the current literature and future perspectives / G. Galasso, S. Schiekofler, C. D'Anna [et al.] // Angiology. – 2014. – Vol. 65, №3. – P. 180-189.
268. Ohno K. Transdiscal lumbar sympathetic block: a new technique for a chemical sympathectomy / K.Ohno, S.Oshita // Anesth Analg. – 1997. – Vol. 85 (6). – P. 1312-1316.

269. Ong B.Y. Effects of anesthesia on pain after lower-limb amputation / B.Y. Ong, A. Arneja, E.W. Ong // *J. Clin. Anesth.* – 2006. – Vol. 18. – P. 600-604.
270. Open versus endovascular intervention for critical limb ischemia: a population-based study / D.L. Cull, E.M. Langan, B.H. Gray [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2010. – Vol. 210, №5. – P. 555-563.
271. Parenteral therapy with lipo-ecraprost, a lipid-based formulation of a PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia / E.P. Brass, R. Anthony, J. Dormandy, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol. 43. – P. 752-759.
272. Patient recovery after infrainguinal bypass grafting for limb salvage / A.D. Nicoloff, L.M. Taylor, R.B. McLafferty, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1998. – Vol. 27. – P. 256-263.
273. Patterns of treatment for peripheral arterial disease in the United States: 1996-2005. / V.L. Rowe, W. Lee, F.A. Weaver, D. Etzioni // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – Vol. 49. – P. 910-917.
274. Pedrini L. Spinal cord stimulation for lower limb ischemic pain treatment / L. Pedrini, F. Magnoni // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* - 2007. – Vol. 6 (4). – P. 495-500.
275. Permanent lesion of the lateral femoral cutaneous nerve after low-volume ethanol 96% application on the lumbar sympathetic chain / W. Pennekamp, E.K. Krumova, G.P. Feigl, et al. // *Pain Physician.* – 2013. – Vol. 16 (4). – P. 391-397.
276. Pharmacology of pain / P.Beaulieu, D.Lussier, F.Porreca, A.H. Dickenson // Seattle : IASP Press, 2010. – 622 p.
277. Pittas A.G., Insulin therapy and in hospital mortality in critically ill patients: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A.G. Pittas, R.D. Siegel, D. Lau // *JPEN.* – 2006. – №30 (2). – P. 164-172.

278. Predictors of failure and success of tibial interventions for critical limb ischemia / N. Fernandez, R. McEnaney, L.K. Marone [et al.] // *Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 52, №4. – P. 834-842.
279. Prigent H. Stress and hormones / H. Prigent, V. Maxime, D. Annane // *Ann. Franc. Anesth. Rean.* – 2003. – Vol. 22, - P.C016c - C031c.
280. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion / M.E. Freeman, B. Kayicska, A. Lerant, G. Nagy // *Physiological Reviews.* – 2000. – Vol. 80, №4, – P. 1523-1631.
281. Prospective multicenter study of quality of life before and after lower extremity vein bypass in 1404 patients with critical limb ischemia / L.L. Nguyen, G.L. Moneta, M.S. Conte, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol. 44. – P. 977-983.
282. Prospective-study of 713 below-knee amputations for ischemia and the effect of a prostacyclin analog on healing / J. Dormandy, G. Belcher, P. Broos [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P. 33-37.
283. Pyati S. Perioperative pain-management / S. Pyati, T.J. Gan // *CNS Drugs.* – 2007. – Vol. 21, №3. – P. 185-211.
284. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version / R.B. Rutherford, J.D. Baker, C. Ernst, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1997. – Vol. 26. – P. 517-538.
285. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition) / T.T. Horlocker, D.J. Wedel, J.C. Rowlingson [et al.] // *Regional anesthesia and pain medicine.* – 2010. – Vol. 35, №1. – P. 64-101.
286. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease – a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication / S. Rajagopalan, E.R. Mohler, R.J. Lederman, [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 1933-1938.

287. Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / Z. Reiner, A.L. Catapano // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.
288. Reis F.M. Blood glucose and prolactin in hyperprolactinemic rats exposed to restraint and surgical stress / F.M. Reis, A. Ribeiro-de-Oliveira, R.M. Guerra // *Life Sci*. – 1996. – Vol. 58. – P. 155-161.
289. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia / R.J. Powell, M. Simons, F.O. Mendelsohn, [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 58-65.
290. Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery / M.S. Conte, D.F. Bandyk, A.W. Clowes, [et al.] // *J. Vasc. Surg*. – 2006. – Vol. 43. – P. 742-750.
291. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? / R.F. Neville, C.E. Attinger, E.J. Bulan, [et al.] // *Ann. Vasc. Surg*. – 2009. – Vol. 23. – P. 367–373.
292. Revascularization for femoropopliteal disease – a decision and cost-effectiveness analysis / M.G.M. Hunink, J.B. Wong, M.C. Donaldson, [et al.] // *JAMA*. – 1995. – Vol. 274. – P. 165-171.
293. Rocco A.G. Anatomy of the lumbar sympathetic chain / A.G. Rocco, D. Palombi, D. Raeke // *Reg. Anesth*. – 1995. – Vol. 20 (1). – P. 13-19.
294. Rooke T.W. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline) a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines / T.W. Rooke, A.T. Hirsch, S. Misra, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58 (19). – P. 2020-2045.

295. Sayson S.C. Incidence of genitofemoral nerve block during lumbar sympathetic block: comparison of two lumbar injection sites / S.C. Sayson, S. Ramamurthy, J. Hoffman // *Reg. Anesth.* – 1997. – Vol. 22 (6). – P. 569-574.
296. Schanzer A. Critical limb ischemia / A. Schanzer, M.S. Conte // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* – 2010. – Vol. 12 (3). – P. 214-229.
297. Schmid M.R. Sympathetic Skin Response: Monitoring of CT-guided Lumbar Sympathetic Blocks / M.R. Schmid, R.O. Kissling, A.Curt, [et al.] // *Radiology.* – 2006. – Vol. 241 (2). – P. 595-602.
298. Schrijver A.M. Hybrid procedures for peripheral obstructive disease / A.M. Schrijver, F.L. Moll, J.P. De Vries // *J. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 51, №6. – P. 833- 843.
299. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): arandomised controlled trial / J.A. Dormandy, B. Charbonnel, D.J.A. Eckland, [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1279-1289.
300. Selective primary angioplasty following an angiosome model of reperfusion in the treatment of Wagner 1-4 diabetic foot lesions: practice in a multidisciplinary diabetic limb service / V.A. Alexandrescu, G. Hubermont, Y. Philips, [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2008. – Vol. 15. – P. 580–593.
301. Selye H. The alarm reaction / H. Selye // *Can. Med. Ass. J.* – 1936. – Vol. 34. – P. 706.
302. Shamma N.W. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease / N.W. Shamma // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2007. – №3. – P. 229-234.
303. Shishina R. N. Age-related clinical and laboratory features of patients with occluded main arteries of lower extremities / R.N. Shishina, T.A. Pchelintseva // *Klin. Med. (Mosk).* – 2013. – Vol. 91, №8. – P. 45-49.

304. Shishehbor M.H. Acute and critical limb ischemia: When time is limb / M.H. Shishehbor // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 81, №4. – P. 209-216.
305. Single dose oral codeine, as a single agent, for acute postoperative pain in adults / S. Derry, R.A. Moore, H.J. McQuay // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. – №4.
306. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults / R. Clarke, S. Derry, R.A. Moore // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – №4.
307. Single dose oral ibuprofen plus codeine for acute postoperative pain in adults / S. Derry, S.M. Karlin, R.A. Moore // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – №3.
308. Single dose oral ibuprofen plus oxycodone for acute postoperative pain in adults / S. Derry, C.J. Derry, R.A. Moore // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – №6.
309. Slovit D.P. Critical limb ischemia: medical and surgical management / D.P. Slovit, T.M. Sullivan // *Vasc. Med*. – 2008. – Vol. 13, № 3. – P. 281-291.
310. Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS) / W. Amann, P. Berg, P. Gersbach, [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. – 2003. – Vol. 26. – P. 280-286.
311. Sprague R.S. Identification of the anterior psoas sheath as a landmark for lumbar sympathetic block / R.S. Sprague, S. Ramamurthy // *Reg. Anesth*. – 1990. – Vol. 15 (5). – P. 253-255.
312. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia / A. Schanzer, N. Hevelone, C.D. Owens, [et al.] // *J. Vasc. Surg*. – 2008. – Vol. 47. – P. 774-781.

313. Stephanie L. The Role of Parenteral NSAIDs in Postoperative Pain Control / L. Stephanie, L. Michele, A. Kimberly // *US Pharm.* – 2010. – Vol. 35, №5. – P. 16-20.
314. Sugimoto I. Conservative treatment for patients with intermittent claudication / I. Sugimoto, T. Ohta, H. Ishibashi // *Inter. Angiology.* – 2010. – Vol. 29, №2, Suppl. 1. – P. 55–60.
315. Susceptibility of the genitofemoral and lateral femoral cutaneous nerves to complications from lumbar sympathetic blocks: is there a morphological reason? / G.C. Feigl, M. Dreu, U.H. Breschan, et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol.112. – P. 1098-1104.
316. Sympathetic Skin Response: Monitoring of CT-guided Lumbar Sympathetic Blocks / M.R. Schmid, R.O. Kissling, A. Curt, et al. // *Radiology.* – 2006. – Vol. 241 (2). – P. 595-602.
317. Tendera M. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases (ESC pocket guidelines) / M. Tendera, V. Aboyans – France. – 2011. – 42 p.
318. The costs of managing lower limb-threatening ischaemia / S. Singh, L. Evens, D. Datta, [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 12. – P. 359-362.
319. The effect of gradual or acute arterial occlusion on skeletal muscle blood flow, arteriogenesis, and inflammation in rat hindlimb ischemia / G.L. Tang, D.S. Chang, R. Sarkar, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2005. – Vol. 41. – P. 312-320.
320. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy / M. Yokoyama, Y. Itano, H. Katayama, [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101 (5). – P. 1521–1527.
321. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischaemia

- / I. Smith, P.J. Franks, R.M. Greenhalgh, [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 11. – P. 402-408.
322. The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: longterm follow-up of a large database / J. Caro, K. Migliaccio-Walle, K.J. Ishak, I. Proskorovsky // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2005. – №5. – P. 14-18.
323. Therapeutical potential of blood-derived progenitor cells in patients with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischaemia / K. Lenk, V. Adams, P. Lurz, [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1903-1909.
324. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial / E. Tateishi-Yuyama, H. Matsubara, T. Murohara, [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 427-435.
325. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia / S. Nikol, I. Baumgartner, E. Van Belle, [et al.] // *Molec. Ther.* – 2008. – Vol. 16. – P. 972-978.
326. The role of continuous peripheral nerve blocks / J. Aguirre, A. Del Moral, I. Cobo [et al.] // *Anesthesiology research and practice.* – 2012. – Vol. 20. – P. 560-669.
327. The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: the effect on symptoms associated with phantom limb syndrome / B. Borghi, M.D. Addabbo, P.F. White [et al.] // *Anesthesia and analgesia.* – 2010. – Vol. 111, №5. – P. 1308-1315.
328. Tongers J. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia—microvascular therapies coming of age / J. Tongers, J.G. Roncalli, D.W. Losordo // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 9-16.

329. Topal A. E. Lower extremity arterial injuries over a six-year period: outcomes, risk factors, and management / A.E. Topal, M.N. Eren, Y. Celik // *Vascular health and risk management*. – 2010. – Vol. 6. – P. 1103-1110.
330. Topography of the lumbar sympathetic trunk in normal lumbar spines and spines with spondylophytes] / G.C. Feigl, M. Kastner, H. Ulz, [et al.] // *British Journal of Anaesthesiology*. – 2011. – Vol. 6 (2). – P. 260-265.
331. Transcutaneous oximetry in clinical practice: consensus statements from an expert panel based on evidence / C.E. Fife, D.R. Smart, P.J. Sheffield, [et al.] // *Undersea Hyperb. Med.* – 2009. – Vol. 36. – P. 43–53.
332. Traynor C. Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. / C. Traynor, G.M. Hall // *Br. J. Anaesth.* – 1981. – Vol. 53. – P. 153-160.
333. Treatment of critical limb ischaemia / C. Setacci, G. de Donato, M. Teraa [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2011. – Vol. 42 (Suppl 2). – P. S43-59.
334. Ubbink D.T. Spinal cord stimulation for critical leg ischemia: a review of effectiveness and optimal patient selection / D.T. Ubbink, H.Vermeulen // *J. Pain Symptom Manage.* – 2006. – Vol. 31 (4 suppl). – P. S30-35.
335. Ultrasound guidance improves a continuous popliteal sciatic nerve block when compared with nerve stimulation / T.F. Bendtsen, T.D. Nielsen, C.V. Rohde [et al.] // *Regional anesthesia and pain medicine*. – 2011. – Vol. 36, №2. – P. 181-184.
336. Ultrasound-guided continuous femoral nerve block for analgesia after total knee arthroplasty: catheter perpendicular to the nerve versus catheter parallel to the nerve / A.Z. Wang, L. Gu, Q.H. Zhou [et al.] // *Regional anesthesia and pain medicine*. – 2010. – Vol. 35, №2. – P. 127-131.
337. Ultrasound-guided evaluation of the local anesthetic spread parameters required for a rapid surgical popliteal sciatic nerve block / D. Morau, F. Levy, S. Bringuier [et al.] // *Regional anesthesia and pain medicine*. – 2010. – Vol. 35, №6. – P. 559-564.

338. Ultrasound-guided (needle-in-plane) perineural catheter insertion: the effect of catheter-insertion distance on postoperative analgesia / B.M. Ilfeld, N.S. Sandhu, V.J. Loland [et al.] // *Regional anesthesia and pain medicine*. – 2011. – Vol. 36, №3. – P. 261-265.
339. Umeda S. Cadaver anatomic analysis of the best site for chemical lumbar sympathectomy / S. Umeda, T. Arai, Y. Hatano // *Anesth. Analg.* – 1987. – Vol. 66 (7). – P. 643-646.
340. Vainer B.G. Applications of infrared thermography to medicine. – Chapter 3 in: *Infrared Thermography: Recent Advances and Future Trends* / Carosena Meola, Ed. – Bentham Science Publishers Ltd. – Bentham e-Books, 2012. – 241 p. – P. 61–84.
341. Variation in postoperative non-steroidal anti-inflammatory use after colorectal surgery: a database analysis / H.C. Pommergaard, M. Klein, J. Burcharth // *BMC Anesthesiol.* – 2014. – Vol. 14, №1. – P. 18.
342. Variation in the use of lower extremity vascular procedures for critical limb ischemia / P.P. Goodney, L.L. Travis, B.K. Nallamothu, [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2012. – Vol. 5. – P. 94–102.
343. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials / N. Bhala, J. Emberson, A. Merhi // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382, №98. – P. 769-79.
344. Vincenzo S. Epidural spinal cord stimulation in lower limb ischemia / S. Vincenzo, T. Kyventidis // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2007. – №97 (P.1). – P. 253-258.
345. Wang H.J. Comparing the analgesic efficacy of continuous femoral nerve blockade and continuous intravenous analgesia after total knee arthroplasty / H.J. Wang, D.Z. Zhang, S.Z. Li // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2010. – Vol. 90, №33. – P. 2360-2362.

346. White J.V. Chronic subcritical limb ischemia: a poorly recognized stage of critical limb ischemia / J.V. White, R.B. Rutherford, C. Ryjewski // *Semin. Vasc. Surg.* – 2007. – №20. – P. 62-67.
347. White P. F. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain / P. F. White // *Anest. Analg.* – 2005. – Vol. 101. – P. 5-22.
348. Wilson I.H. Oxford handbook of anaesthesia / I.H. Wilson, K.G. Allman // Oxford: Oxford University Press, 2006. – p. 1038.
349. Woelk C.J. Management of critical limb ischemia / C.J. Woelk // *Canadian Family Physician.* – 2012. – Vol. 58. – P. 960-963.
350. Young A.C. Pain management for total hip arthroplasty / A.C. Young, A. Buvanendran // *J. Surg. Orthop. Adv.* – 2014. – Vol. 23, №1. – P. 13-21.