СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 16, № 1, 2020

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

МЕДИЦИНА® НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 16, № 1, 2020

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

ЗАСЛАВСКИЙ® Издательский дом
www.mif-ua.com

УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

СЕРЦЕВІ ТРОПОНІНИ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

ІНТОКСИКАЦІЇ ТЕТРАЕТИЛСВИНЦЕМ

ІНТОКСИКАЦІЇ СІРКОВУГЛЕЦЕМ

КОНФЛИКТНЫЕ СИТУАЦИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ

1

ТЕМА НОМЕРУ:
ВИБРАНІ ПИТАННЯ НЕВІДКЛАДНОЇ МЕДИЦИНИ

www.anaesthesiaconference.kiev.ua

Дванадцятий Британо-Український симпозіум

з анестезіології та інтенсивної терапії

(044) 518-41-57
bus-conference@ukr.net

Клінічна лікарня "Феофанія"
Київ, вул. Академіка Заболотного, 21



ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Колектив кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика має честь запросити вас взяти участь у ***Дванадцятому Британо-Українському симпозіумі (БУС 12) «Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії»****.*

Симпозіум відбудеться ***22-24 квітня 2020 року*** *в клінічній лікарні «Феофанія» за адресою: м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 21.*

Програма БУС 12 обіцяє бути насиченою та цікавою: великий рефрешер-курс (одночасно в 2 залах, із залученням декількох іноземних спікерів); понад 150 доповідей на пленарних та секційних засіданнях; близько 30 воркшопів та майстер-класів.
З задоволенням анонсуємо, що в конференції вже погодились взяти участь близько 20 провідних зарубіжних спікерів з Великобританії, США, Німеччини, Італії, Ізраїлю, Польщі, Балтійських країн.

В рамках конференції відбудеться школа перфузіологів та наступні секції: дитяча анестезія та ІТ; анестезія та ІТ в кардіохірургії, торакальній та васкулярній хірургії; екстракорпоральні методи ІТ; регіонарна анестезія; сесія коротких доповідей для молодих вчених, симуляційні лекції та ін.
На численних та різноманітних майстер-класах окрім практичних навичок можна отримати сертифікат з відповідною кількістю балів.

До зустрічі на симпозіумі!
Колектив кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
НМАПО імені П.Л. Шупика

Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії Національної академії медичних наук України»

За підтримки:

Харківської медичної академії післядипломної освіти

Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги

Всеукраїнської громадської організації «Всеукраїнська Асоціація працівників невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»



МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ
МЕДИЦИНА НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ
EMERGENCY MEDICINE
Medicina neotložnyh sostoânij

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у серпні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 16, № 1, 2020

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO

mif-ua.com

ЗАСЛАВСКИЙ Издательский дом

journals.uran.ua

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Medicina neotložnyh sostoânij

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Том 16, № 1, 2020

DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020
ISSN 2224-0586 (print),
ISSN 2307-1230 (online)

Передплатний індекс 94563

ЗАСЛАВСКИЙ Издательский дом

Співзасновники:
ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», Заславський О.Ю.

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

Адреси для звертань
З питань передплати
info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 09.03.2016 № 241

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтернет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 17 від 16.12.2019

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 17278-6048ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 27.10.2010 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 18,14
Тираж 12 000 прим. Зам. 2020-mns-104

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42, +38 (057) 715-33-41.
E-mail: medredactor@i.ua
nikonov.vad@gmail.com
alexfeskov1963@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «МНС»)
www.mif-ua.com
http://emergency.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

Ніконов В.В.

Науковий редактор

Бойко В.В. (Харків, Україна)

Редакційна колегія

Авдосьєв Ю.В. (Харків, Україна)
Більченко О.В. (Харків, Україна)
Георгіянц М.А. (Харків, Україна)
Голдовський Б.С. (Запоріжжя, Україна)
Долженко М.М. (Київ, Україна)
Зозуля І.С. (Київ, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іванова Ю.В. (Харків, Україна)
Клигуненко О.М. (Дніпро, Україна)
Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)
Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)
Курділь Н.В. (Київ, Україна)
Курсов С.В. (Харків, Україна)
Лахно І.В. (Харків, Україна)
Лоскутов О.А. (Київ, Україна)
Михайлусов Р.М. (Харків, Україна)
Новицька-Усенко Л.В. (Дніпро, Україна)
Павлов О.О. (Харків, Україна)
Підгірний Я.М. (Львів, Україна)
Постернак Г.І. (Рубіжне, Україна)
Ринденко В.Г. (Харків, Україна)
Сушков С.В. (Харків, Україна)
Тарабан І.А. (Харків, Україна)
Федак Б.С. (Харків, Україна)
Феськов О.Е. (Харків, Україна)
Целуйко В.Й. (Харків, Україна)
Шейман Б.С. (Київ, Україна)
Черній В.І. (Лиман, Україна)
Миронов Л.Л. (Мінськ, Білорусь)
Вашадзе Шорена (Батумі, Грузія)
Macas Andrius (Каунас, Литва)
Stefan De Hert (Гент, Бельгія)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», 2020
© Заславський О.Ю., 2020

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 7

Ювілей

З когорти захоплених наукою
і навчально-педагогічною діяльністю.
До 75-річчя Ігоря Васильовича Кочіна 8

Науковий огляд

Кочін І.В. (Запоріжжя, Україна)
Організація охорони
медичних закладів 18

Яковлева Л.М., Матузок О.Е.
(Харків, Україна)
Ушкодження міокарда 27

Сорокіна О.Ю., Коваль М.Г.
(Дніпро, Одеса, Україна)
Скринінг і діагностика сепсису
при тяжких опіках 32

Лысенко В.И. (Харьков, Украина)
Оксидативный стресс
как неспецифический фактор
патогенеза органных повреждений
(обзор литературы
и собственных исследований) 40

Мальцева Л.А., Мищенко Е.А.,
Кутовой А.Б., Мосенцев Н.Ф.,
Лисничая В.Н., Казимирова Н.А.
(Днепр, Украина)
Энтеральная толерантность
у критических пациентов
(обзор литературы) 52

Стаднік С.М. (Львів, Україна)
Серцеві тропоніни
в клінічній практиці 61

Contents

Editor's Page

Appeal of editor-in-chief 7

Jubilee

From a cohort of people passionate about science
and teaching and education. To the 75th
anniversary of Ihor Vasyliovych Kochin 8

Scientific Review

I.V. Kochin (Zaporizhzhia, Ukraine)
Organization of security
of healthcare facilities 18

L.M. Yakovleva, O.E. Matuzok
(Kharkiv, Ukraine)
Myocardial injury 27

O.Yu. Sorokina, M.G. Koval
(Dnipro, Odesa, Ukraine)
Screening and diagnosis of sepsis
in severe burns 32

V.I. Lysenko (Kharkiv, Ukraine)
Oxidative stress
as a non-specific factor
of organ damage pathogenesis
(review of literature
and own data) 40

L.O. Maltseva, O.O. Mishchenko,
A.B. Kutovyi, M.F. Mosentsev,
V.M. Lisnycha, N.A. Kazimirova
(Dnipro, Ukraine)
Enteral tolerance
in critically ill patients
(literature review) 52

S.M. Stadnik (Lviv, Ukraine)
Cardiac troponins
in clinical practice 61

Оригінальні дослідження

Francisco Revilla-Peñaloza, Paul Jay Olsoff-Pagovich, Jose Ramon Ochoa-Gomez, Roberto Castaneda-Gaxiola, Ángel Iván Rubio-Gayosso, Guillermo Ceballos, Juan Arcadio Molina-Guarneros (Mexico City, Mexico)
Рандомізоване дослідження медикаментозної профілактики тромбозів глибоких вен беміпарином та еноксапарином у пацієнтів із помірним і високим рівнем тромбогенного ризику, яким проводяться пластичні й реконструктивні хірургічні втручання 68

Олейник Г.И., Коршунов А.В. (Харьков, Украина)
Опыт клинического применения Имибацида при ожоговой травме 81

Філик О.В. (Львів, Україна)
Рівень транстиретину сироватки крові та динаміка співвідношення транстиретину та С-реактивного протеїну в дітей із гострою гіпоксемічною дихальною недостатністю: поширеність порушень та вплив на результати лікування 87

Михневич К.Г., Волкова Ю.В., Баранова Н.В., Науменко В.А., Долженко М.А. (Харьков, Украина)
Реникса в медицине, или Критика механического внедрения физических принципов в биологию и медицину 94

Кришевський Ю.П., Горошко В.Р., Хитрий Г.П. (Київ, Україна)
Мікробіологічна структура та чутливість патогенної флори до антибіотиків у пацієнтів із пораненнями черевної порожнини 101

Машин О.М. (Дніпро, Україна)
Порівняння показників гемодинаміки й вентиляції при використанні різних методик анестезіологічного забезпечення лапароскопічної холецистектомії 107

Семененко С.І., Семененко А.І., Поліщук С.С., Вознюк Л.А., Семененко О.М. (Вінниця, Україна)
Дослідження впливу адемолу на обмін монооксиду азоту в головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою 114

Романенко І.Ю. (Київ, Україна)
Головний біль напруження й мігрень у жінок із загрозливим перериванням вагітності: клініко-діагностичні аспекти 118

Original Researches

Francisco Revilla-Peñaloza, Paul Jay Olsoff-Pagovich, Jose Ramon Ochoa-Gomez, Roberto Castaneda-Gaxiola, Ángel Iván Rubio-Gayosso, Guillermo Ceballos, Juan Arcadio Molina-Guarneros (Mexico City, Mexico)
Randomized Trial of Deep Vein Thrombosis Chemoprophylaxis with Bemiparin and Enoxaparin in Patients with Moderate to High Thrombogenic Risk Undergoing Plastic and Reconstructive Surgery Procedures 68

G.I. Oleinyk, A.V. Korshunov (Kharkiv, Ukraine)
Clinical experience with Imibacid in burn injury 81

O.V. Filyk (Lviv, Ukraine)
Blood serum transthyretin and the dynamics of transthyretin/C-reactive protein ratio in children with acute hypoxemic respiratory failure: prevalence of disorders and impact on outcomes 87

K.G. Mikhnevich, Yu.V. Volkova, N.V. Baranova, V.A. Naumenko, M.A. Dolzhenko (Kharkiv, Ukraine)
Renixa in medicine, or Criticism of the mechanical implementation of physical principles in biology and medicine 94

Y.P. Kryshevskyi, V.R. Horoshko, G.P. Khytryy (Kyiv, Ukraine)
Microbial structure and sensitivity of pathogenic flora to antibiotics in patients with woundings of abdominal cavity 101

A.M. Mashin (Dnipro, Ukraine)
Comparison of hemodynamic and ventilation parameters using various methods of anesthesia for laparoscopic cholecystectomy 107

S.I. Semenenko, A.I. Semenenko, S.S. Polishchuk, L.A. Vozniuk, O.N. Semenenko (Vinnytsya, Ukraine)
Investigation of ademol effect on the exchange of nitrogen monoxide in the brain of rats with traumatic brain injury 114

I.Yu. Romanenko (Kyiv, Ukraine)
Tension-type headache and migraine in women with threatened miscarriage: clinical and diagnostic aspects 118

Випадок із практики

Шмидт Е.Ю., Прилуцкая Е.Ю., Грицай А.О. (Харьков, Украина)
Расслаивающая аневризма аорты как одна из ведущих причин летальности при синдроме Марфана на примере клинического случая 124

Case Study

O.Yu. Shmidt, K.Yu. Prylutska, A.O. Gritsay (Kharkiv, Ukraine)
Aortic dissection as one of the leading causes of death in Marfan syndrome: a clinical case 124

Лекція

Ехалов В.В., Хоботова Н.В., Криштафор Д.А. (Днепр, Украина)
Повешение: патофизиологические и клинические аспекты, маршрут пострадавшего (клиническая лекция) 129

Lecture

V.V. Yekhalov, N.V. Khobotova, D.A. Krishtafor (Dnipro, Ukraine)
Hanging: pathophysiological and clinical aspects, routing of the victim (clinical lecture) 129

Лікарю, що практикує

Бильченко А.В. (Харьков, Украина)
Тропонины. Клиническое значение и интерпретация результатов лабораторных тестов 138

Усенко Л.В., Кобеляцкий Ю.Ю., Клопоцкая Н.Г., Царев А.В., Усенко А.А., Оленюк Д.В. (Днепр, Украина)
Конфликтные ситуации в медицинской практике: этические и правовые аспекты 144

Ткачишин В.С. (Київ, Україна)
Інтоксикації тетраетилсвинцем 149

Ткачишин В.С. (Київ, Україна)
Інтоксикації сірковуглецем 152

Медична книга 156

Practicing Physician

O.V. Bilchenko (Kharkiv, Ukraine)
Troponins. Clinical significance and interpretation of laboratory test results 138

L.V. Usenko, Yu.Yu. Kobelyatskyy, N.G. Klopotskaya, A.V. Tsarev, A.A. Usenko, D.V. Olenyuk (Dnipro, Ukraine)
Conflict situations in medical practice: ethical and legal aspects 144

V.S. Tkachyshyn (Kyiv, Ukraine)
Intoxications by tetraethyl lead 149

V.S. Tkachyshyn (Kyiv, Ukraine)
Intoxications by carbon disulfide 152

Medical book 156

Medvoice.

medvoice.net/thrombosis2020

II Міжнародний симпозіум з тромбозу і гемостазу

26-28 БЕРЕЗНЯ 2020р., ОДЕСА

ПРО ЗАХІД

Симпозіум буде присвячений галузі клінічної і фундаментальної медицини, що стрімко розвивається, — гемостазіології.

Всі інновації кардіології, серцево-судинної хірургії, реаніматології, акушерства та інших напрямків так чи інакше пов'язані зі згортанням крові.

Тому симпозіум привертає увагу практикуючих лікарів і дає можливість не тільки отримати нові знання, а й обмінятися думками з колегами, поспілкуватися з усесвітньо відомими спікерами, розібратися в складних питаннях гемостазіології і розповісти про власний досвід.

ДЛЯ КОГО

Симпозіум буде актуальним для широкого кола медичних фахівців різних напрямків і рівня професійної підготовки:

- **Клінічних гемостазіологів**
- **Анестезіологів-реаніматологів**
- **Акушерів-гінекологів**
- **Гематологів**
- **Терапевтів**
- **Неонатологів**
- **Нейрохірургів**
- **Неврологів**
- **Кардіологів**
- **Кардіохірургів**
- **Трансфузіологів**
- **Фармацевтів**
- **Лаборантів**

до 20 балів за системою БПР

СПІКЕРИ


Charles-Marc Samama
Paris, France


Sibylle Kietaibl
Vienna, Austria


Jean-Francois Schved
Paris, France


Катерина Амосова
Київ, Україна


Борис Тодуров
Київ, Україна


Іван Тютрин
Томськ, РФ


Олег Тарабрін
Одеса, Україна


Володимир Удут
Томськ, РФ

РЕЄСТРАЦІЯ ВЖЕ ПОЧАЛАСЬ!
EARLY BIRD RATES
ДІЮТЬ ДО 1 БЕРЕЗНЯ

З приводу організаційних питань звертайтесь за телефоном:
+38 063 742 3719, Олександр



Дорогие глубокоуважаемые коллеги!

С НАСТУПИВШИМ НОВЫМ 2020 ГОДОМ ВАС и НАИЛУЧШИЕ ПОЖЕЛАНИЯ ДОБРА, МИРА, БЛАГОПОЛУЧИЯ и ЛАСКОВОГО СОЛНЫШКА!

ХАЙ ВАМ ЩАСТИТЬ!

Вы держите в руках первый номер нашего с вами журнала за 2020 год. В нем опубликованы обзоры, посвященные тропонинам и повреждению миокарда. Эта тематика возникла в результате или как продолжение публикаций 2019 года об «оглушении» миокарда.

Проблема очень серьезная, на наш взгляд, и связана с тем, что при различных критических состояниях мы видим признаки «оглушенного» миокарда и повышение уровней тропонинов. Эти признаки, очевидно, важные, так как указывают на общее повреждение организма, и не учитывать их было бы не совсем правильно…

В целом журнал получился достаточно интересным, но судить об этом должны вы, дорогие читатели.

И, как всегда, мой любимый Ричард Бах:

Ты строишь собственный мир,
Спокойный или тревожный,
В соответствии с тем, чего ты хочешь.
Можешь обрести покой среди хаоса,
Можешь быть несчастным в раю…
Все это лишь
Форма воплощения твоего ДУХА…

Главный редактор проф. В.В. Никонов

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

З когорти захоплених наукою і навчально-педагогічною діяльністю До 75-річчя Ігоря Васильовича Кочіна



Мудрість і праведність — від Бога, моральність, сумлінність і справедливість — від батьків, вченість і розсудливість — від істини.

Академік І.В. Кочін

Із 75-річчям вітаємо Ігоря Васильовича Кочіна — завідувача кафедри цивільного захисту та медицини катастроф Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктора медичних наук, доктора філософії, професора, академіка Української міжнародної академії оригінальних ідей, голову науково-методичної ради з питань цивільного захисту та безпеки життєдіяльності населення Запорізької області, заступника отамана Спілки громадських організацій «Запорозький козацький округ», генерал-хорунжого Війська Запорозького Низового!

Наукова біографія видатного вченого, чиїми досягненнями пишається Україна, є епічним романом особистості, симфонією наукової і педагогічної діяльності як гармонійного поєднання безлічі її складових у часі та парадигмальній гармонії зі світовими науковими тенденціями у просторі буття земної цивілізації, що сформувала унікальну особистість вченого, та інтелектуальному просторі існування науковця як його власного внутрішнього світосприйняття.

Життя кожної особистості, *curriculum vitae* (опис життя, біографія), а тим паче знаного вченого, необхідно не тільки висвітлювати за вектором його досягнень у часі, а й розглядати у просторі існування суспільства та наукової сфери.

Аналіз і компарації змісту наукових робіт, синтетичне осмислення їх висновків на засадах системного підходу, обмірковування наукової

спадщини під кутом зору моделювання просторово-часових відносин на тлі процесів, що розгортаються в професійній сфері у світовому вимірі, відкриває додаткові можливості осягнення інтелектуальних здібностей успішного вченого-професіонала.

При такому онтологічному підході опис життя видатного вченого не буде одноманітним і пласким, він набуває ознак багатовимірності, розмаїття наукових барв й динамізму творчої праці, притаманних великому епічному твору з широкомасштабним відтворенням складного й розгалуженого сюжету наукової креативної діяльності з різноликою ерудованою когортою однодумців, соратників і опонентів, причетних усім своїм життям до фундаментальної наукової діяльності, вичерпного відображення міжособистісних стосунків у контексті розв'язання актуальних наукових проблем на духовно-моральному тлі епохи. Ось що таке наукова біографія видатного вченого.

Родинний початок академіка І.В. Кочіна губиться у сивій давнині минулих часів, у численних поколіннях угро-фінського етносу за батьківським родоводом. Пращури його матері були українськими хліборобами й козаками Великого Лугу та Дикого поля (*Campi deserte*), півдня України і Таврійських степів із розкішною природою, найродючішими у світі чорноземами, багатющими на флору і фауну, але через постійні ординські навали тут було тяжко й небезпечно жити, займатися господарством і засновувати постійні оселі. Ця величезна за площею місцина оспівана в українському фольклорі, згадується в історичному епосі та літературі як арена славних звитяг запорозьких козаків над турецько-татарсько-ногайськими завойовниками. Ці землі, острів Хортиця на Дніпрі стали колискою українського козацтва, на них мешкали і стали козаками пращури академіка І.В. Кочіна — захисники й визволителі, «славні прадіди великі», гідним наслідувачем і послідовником яких він прагне бути все життя. *Patriae solum omnibus carum est.* (Рідна земля всім дорога.)

Життєвий шлях академіка І.В. Кочіна розпочався в славетному місті Запоріжжі в родині інженера-економіста, ветерана Другої світової війни Василя Івановича Кочіна (1904–1976) і медичного працівника — фельдшера Валентини Андронівни Кочіної (Палієнко) (1914–2005) 26 серпня 1945 р. *Dos est magna parentum virtus.* (Доброчесність батьків — великий посаг.) Це був визначний рік для всієї світової спільноти — 8 травня 1945 р. завершилася німецько-радянська війна (1941–1945), а 2 вересня — Друга світова (1939–1945). Ці міжнародні й внутрішньодержавні події, що передували народженню вченого, вплинули на зміст, політичні, соціально-економічні, духовні та морально-етичні умови життя, формували *modus vivendi* (спосіб життя) сотень мільйонів громадян Радянської імперії. Тому Ігор Васильович належить ще й до такої особливої категорії населення України, як «діти війни», з усіма наслідками, що випливають з екзистенції цього покоління: виснажені фізично й психологічно війною, злиднями й нестатками, жахом масових репресій і голодоморами батьки, тотальний дефіцит найнеобхідніших товарів і харчів, зомбування свідомості населення мізантропією комуністичної ідеології і збоченнями радянського соціалізму, гоніння й переслідування науковців провідних галузей знань — філософії, суспільствознавства, політології, соціології, генетики, кібернетики, інформатики — прогресивного цивілізаційного розвитку людства у майбутньому. Проте *quod est violenter, non est durabile* (що насильницьке, то нетривале). Діяльність керівництва СРСР створювала вкрай негативну соціально-економічну й політичну ситуацію в державі й гнітючу духовно-моральну атмосферу в суспільстві, що в підсумку призвело до тотального занепаду наукових розробок, перешкодило запровадженню інновацій і визначило перебування країни на узбіччі світового цивілізаційного, науково-технічного, духовного, мистецького, соціального та громадського прогресу, як остаточний наслідок — всеосяжний застій, стагнація виробництва, розпад СРСР як політико-географічного утворення і загибель його як соціально-економічної системи. Більшовицька влада, намагаючись зберегти *absolutum dominium* (необмежену владу), позбавила громадян головного, що є рушійною силою прогресу, — особистої свободи, бо *vita sine libertate nihil est* (життя без свободи — ніщо). Тому біографія — це не формальні дати й події з життя особи, а в першу чергу зміст і умови діяльності та досягнуті результати, іноді всупереч об'єктивним і суб'єктивним обставинам. *Rara temporum felicitas, ubi quae velis sentire et quae sentias dicere licet.* (Рідкісні щасливі часи, коли можна думати, про що хочеш, й казати, що думаєш.)

Саме в таких складних й несприятливих умовах академіку І.В. Кочіну довелося жити, вчитися, працювати, займатися науковими дослідженнями, оприлюднювати результати й доводити важливість їх для суспільства, захищати дисертаційні й наукові роботи, працювати над створенням і виданням багатьох підручників і навчальних посібників, запроваджувати їх у навчальний процес

післядипломної медичної освіти. Але труднощі сильну духом особистість тільки загартовують. Озираючись на минулі десятиріччя плідного й насиченого подіями професійного життя, академік Ігор Васильович відчуває задоволення від зробленого. *Par praemium labori.* (Відповідно до праці й нагорода.)

І.В. Кочін — українець за походженням та організатор охорони здоров'я за покликанням. Його не зраджує творча наснага і працездатність, він не перестає вчитися й навчати колег, передає свій багатий досвід, зберігає свою особистість, духовний світ і гарт переконань громадянина нової України. Любить педагогічну діяльність. Вважає свій багаторічний досвід і високий фаховий рівень не особистим досягненням, а громадським набутком, який повинен передати молодшим колегам. *Non sibi, sed omnibus.* (Не для себе, а для всіх.) Ігор Васильович ніколи не поділяв думки, закладеної в запитанні: «*Quid brevi fortes jaculamur aevo multa*? (Навіщо нам у швидкоплинному житті добиватися настільки багато?)». Протягом двадцяти років (із 1999 р.) є головою науково-методичної ради з питань цивільного захисту й безпеки життєдіяльності населення Запорізької області, яка визнана Міністерством з надзвичайних ситуацій кращою в Україні.

Людину пізнають за справами, а в продуктивній, корисній для суспільства праці полягає сенс особистого життя. Але ще не творча ніч і навіть не вечір, а це означає, що академіку І.В. Кочіну ще буде що запропонувати українській і світовій лікарській і науковій спільнотам.

Упродовж 1952–1963 рр. він вчиться в Запорізькій загальноосвітній трудовій політехнічній школі № 65 із виробничим навчанням. Отримав кваліфікацію токаря першого розряду. Це був час експериментів радянської освіти в середній школі, тому школярів вчили протягом 11 років. Упродовж останніх трьох років учні двічі на тиждень працювали на інструментальному заводі, де здобували професію токаря. Під час навчання у школі І.В. Кочін активно займався спортом (спортивною гімнастикою, греко-римською боротьбою, самбо, плаванням, ігровими видами спорту, греблею на байдарках, бальними танцями) і посідав призові місця на змаганнях обласного рівня. Був відмінником з фізичної культури. Крім того, відвідував технічні гуртки, авіамодельний і радіотехнічний, де майстрував діючі моделі літаків, брав участь у змаганнях, виготовляв радіоприймачі. Позашкільне життя І.В. Кочіна було насичене, активне, воно сприяло фізичному, інтелектуальному й духовно-моральному розвитку. *Doctus nemo nascitur.* (Мудрим ніхто не народжується.) У загальноосвітній школі його цікавили три напрямки діяльності: економіка, юриспруденція й медицина. Перший сформувався під впливом батька, спілкування з ним, і в кінцевому результаті перетворився на розуміння важливості цієї професії для успішного функціонування держави. Що стосується юриспруденції, то це був власний потяг до даної сфери людської діяльності. Він активно цікавився питаннями права, державним устроєм і функціонуванням державних органів, вивчав матеріали бібліотечних фондів із цієї тематики. Особливо захоплювався працями видатних юристів А.Ф. Коні та Ф.Н. Плєвако, навіть читав твори А.Я. Вишинського. *Nescire, quid antequam natus sis acciderit, id est semper esse pauperem.* (Не знати того, що було до твого народження, — це значить завжди бути бідним.)

Проте найбільше юнака вабила медицина з романтизованими літературою і кінострічками образами цивільних і військових лікарів, які перемагають будь-яку хворобу, а то й смерть. Визначальний вплив на його професійний вибір мала матір, яка у 1934 р. закінчила Запорізький медичний технікум єдиного диспансеру й отримала кваліфікацію помічника лікаря (фельдшера). Станом на 1963 р. вона мала 30-річний стаж у сфері професійної медицини. *Venerari parentes liberos decet.* (Діти повинні шанувати батьків.)

Після закінчення школи І.В. Кочін поїхав у Дніпропетровськ вступати до медичного інституту на лікувальний факультет, на який був найбільший конкурс серед усіх факультетів. Тоді в Запоріжжі ще не було медичного інституту. Треба сказати, що Ігор Кочін продемонстрував високий рівень знань із чотирьох профільних вступних предметів, пройшов конкурс і був зарахований до медичного інституту, у якому навчався два роки, а на третій курс був переведений до Запорізького медичного інституту, відкритого в 1964 р.

Починаючи з першого курсу інституту і до його закінчення Ігор Васильович брав участь у роботі наукових студентських гуртків на кафедрах фізики, нормальної анатомії та фізіології, мікробіології, патологічної анатомії, факультетської і госпітальної терапії, постійно виступав із доповідями на студентських науково-практичних конференціях, отримував підвищену стипендію. Активно шукав своє місце в практичній медицині й науці. *Patet omnibus veritas, nondum est occupata.* (Істина відкрита для всіх, ще ніхто її не захопив для себе.) 22 червня 1969 р. І.В. Кочіну було присво-

єно кваліфікацію лікаря (спеціальність «Лікувальна справа»). Знаменно, що його курс був першим випуском лікувального факультету Запорізького медичного інституту.

Керівництво навчального закладу, зокрема його ректор, доцент І.І. Токаренко, запропонувало молодому спеціалісту залишитися працювати на посаді асистента кафедри соціальної гігієни та організації охорони здоров'я.

28 червня 1969 р. І.В. Кочін був прийнятий на роботу. Збувалося омріяне багаторічне прагнення займатися науковою і викладацькою діяльністю. Саме так І.В. Кочін уявляв свій життєвий шлях — працювати викладачем у медичному інституті, присвятивши себе улюбленій справі, захистити дисертацію, відбутися як науковець й далі торувати свій життєвий шлях на педагогічній і науковій ниві. *Medicina fructuosior ars nulla.* (Немає корисніше мистецтва, ніж медицина.) У результаті так і сталося, але в 1973 р. І.В. Кочін через наукові розбіжності був вимушений перейти працювати цеховим лікарем-терапевтом Запорізького коксохімічного заводу спочатку в 10-й міській лікарні, а з 1974 р., у зв'язку з реорганізацією медико-санітарної допомоги працівникам металургійного комплексу, — у медико-санітарній частині комбінату «Запоріжсталь» і заводу «Дніпроспецсталь». І.В. Кочін наполегливо продовжував займатися науковою роботою, представляти на з'їздах і науково-практичних конференціях результати своїх досліджень, друкувати наукові праці в провідних журналах держави. Під керівництвом завідувача кафедри соціальної гігієни та організації охорони здоров'я Дніпропетровського медичного інституту, заслуженого працівника вищої школи УРСР, д.м.н., проф. Г.Ф. Ємельянової виконав і 20 жовтня 1982 р. у ВНДІ медичної та медико-технічної інформації (голова спеціалізованої вченої ради — проф. Д.Д. Венедиктов, м. Москва) захистив кандидатську дисертацію «Социально-гигиенические аспекты состояния здоровья рабочих некоторых коксохимических предприятий Украины». При публічній офіційній презентації дисертації захищалося також 18 опублікованих наукових праць.

У 1983 р. кандидат медичних наук І.В. Кочін був запрошений на науково-педагогічну роботу до Запорізького державного інституту удосконалення лікарів (ЗДІУЛ), у якому почав працювати з 20 червня 1983 р. на посаді старшого викладача кафедри соціальної гігієни й організації охорони здоров'я.

Не стільки розум, скільки серце допомагає зблизитися з людьми, обрати собі супутника на все життя. Для цього серце має магічний трикутник із віри, надії й любові, що забезпечує духовну й фізичну гармонію. Шлюб у коханні й повазі примножує життєві опори, створює умови для духовного й душевного злету, забезпечує досягнення кар'єрних й наукових висот. І.В. Кочін завжди цінував родину. 19 жовтня 1984 р. він одружився з Ольгою Григорівною Поцулко. Його дружина за фахом є інженером-будівельником. *Verus amor nullum novit habere modum.* (Справжня любов не знає виміру.)

Збагачення сучасної соціальної медицини працями першочергового наукового значення, створення нового наукового й практичного напряму дало потужний імпульс до її виходу на якісно новий етап розвитку в Україні та періодизації наукової і навчальної дисципліни, що стало основою для обрання І.В. Кочіна 16 жовтня 1993 р. дійсним членом Української міжнародної академії оригінальних ідей (УМАОІ). *Nihil est, quod non expugnet pertinax opera et intenta ac diligens cura.* (Немає нічого, чого не подолають наполеглива праця і напружене й завзяте старання.)

За активну педагогічну, навчально-методичну й наукову роботу, публікацію понад 130 наукових праць у провідних фахових виданнях, принципово нові наукові результати досліджень впливу образу життя на формування стану здоров'я працівників промисловості, успішне завершення докторської дисертації рішенням вченої ради ЗДІУЛ від 15 листопада 1994 р. Ігорю Васильовичу присвоєне вчене звання доцента.

Для виконання докторської дисертації й підготовки її провідних положень і висновків до офіційного захисту у 1990–1991 рр. він перейшов на посаду молодшого наукового співробітника. Дисертаційна робота була складною з методологічних позицій, тому що потребувала розробки нових теоретичних засад, використання сучасних загальнонаукових парадигм зі спеціальності та суміжних наукових галузей знань, фундаментальних напрацювань загальної й математичної теорії систем, окремих галузей математичної науки, теорії ймовірностей, методів і способів теорії планування експерименту, інтерполяції та екстраполяції, математичних процедур згортання соціально-гігієнічної інформації для отримання інтегральних індексів оцінки явищ і процесів, обґрунтування й запровадження у практику охорони здоров'я нової прогресивної медико-соціальної ідеології формування та реалізації здорового й безпечного образу, способу та стилю життя як процесу, реалізація якого повинна забезпечуватися

владою України й усіма державними інститутами. Було публічно доведено, що вирішальною рушійною силою прогресивного розвитку українського суспільства з високим потенціалом здоров'я є здоровоцентристська парадигмальна орієнтація діяльності держави, усіх її складових, які забезпечують збереження і відтворення здоров'я населення, реформування галузі охорони здоров'я щодо надання медичної допомоги на засадах страхової медицини, потребу практичного запровадження в діяльність закладів охорони здоров'я науково обґрунтованого нормування й оплати праці медичних працівників, індивідуальної відповідальності за власне здоров'я, створення умов у суспільстві для пріоритетного матеріального й морально-етичного зацікавлення кожної особи дотриманням безпечного й здорового стилю життя. *Humana consilia divinitus gubernantur.* (Задумами людей керує воля богів.)

Під керівництвом наукових консультантів проф. В.Ф. Посного (м. Запоріжжя) і проф. М.І. Хижняка (м. Київ) І.В. Кочін виконав і 31 жовтня 1996 р. захистив у Національному медичному університеті ім. акад. О.О. Богомольця (голова спеціалізованої вченої ради — академік АМН України, проф. Є.Г. Гончарук) докторську дисертацію на тему «Наукове обґрунтування соціально-гігієнічних аспектів системи збереження і відтворення стану здоров'я працівників промисловості (на прикладі коксової і хімічної промисловості)». Публічно захищалось 107 надрукованих наукових праць. 16 лютого 2006 р. І.В. Кочіну було присвоєно вчене звання професора.

Виконане ним комплексне дисертаційне дослідження потребувало розробки нових теоретико-методологічних і методичних парадигмальних основ вивчення системи «образ, спосіб та стиль життя — здоров'я», що відповідало практичним потребам держави в збереженні й відтворенні стану здоров'я населення та галузі охорони здоров'я як важливої складової цього процесу. Загалом цій проблемі академік І.В. Кочін присвятив понад 200 наукових праць, що були високо оцінені й визнані фахівцями та прийняті науковою спільнотою для подальшого використання в наукових дослідженнях. Учений створив сучасну теорію соціально-гігієнічної сфери образу, способу й стилю життя, на основі якої розроблені їх змістовно взаємопов'язані моделі — концептуальна, логічна й операційна. Для опису й пояснення логіки соціальної взаємодії в науковий обіг соціальної гігієни (медицини) і практичного використання в діяльності державної системи забезпечення збереження й відтворення стану здоров'я української нації академік І.В. Кочін увів системну діалектичну тріаду понять — образ, спосіб і стиль життя, які переходять одне в одне й віддзеркалюють діалектику соціальних процесів на різних рівнях узагальнення, розкриваючи їх формуючий вплив на стан здоров'я, а звідси змістовне розуміння механізму формування здорового образу, способу й стилю життя. *Causarum cognitio cognitionem eventorum facit.* (Пізнання причин призводить до пізнання наслідків.)

У фундаментальному дослідженні науковця на ідеологічній основі використання математичної теорії систем було спростовано давній радянський догмат московської соціально-гігієнічної школи про безпосередній вплив образу життя на формування стану здоров'я індивіда й населення. Математично коректно доведено опосередкований вплив образу, способу й стилю життя на формування стану здоров'я, що стало визначною науковою подією в предметній сфері соціальної медицини та призвело до перегляду низки провідних наукових і практичних положень.

У контексті наукових досліджень Ігор Васильович запровадив ідеї і методи математичної теорії планування експерименту для моделювання впливу різноманітних комплексів чинників на формування рівнів захворюваності населення. Він запропонував математико-статистичні способи прогнозування з використанням поліноміальних моделей і методи екстраполяційного прогнозування показників стану здоров'я населення й окремих його прошарків, які довели свою доцільність на практиці. Ці наукові розробки стали фундаментальною основою розв'язання проблеми практичного оцінювання образу, способу й стилю життя особи на шкалі «здоровий — нездоровий образ, спосіб і стиль життя», що сприяло вирішенню давньої проблеми влади та суспільства зі створення, впровадження й прогнозної оцінки ефективності конкретних державних програм, соціальних і медико-соціальних заходів із суттєвого підвищення стану й потенціалу здоров'я населення України через покращення функціонування систем життєзабезпечення, які обумовлюють стан здоров'я, християнське виховання, духовний й морально-етичний рівень суспільства, формування й підтримку здорового образу, способу й стилю життя. Наукознавче цілісне сприйняття української державної ієрархічної системи охорони здоров'я і медицини як соціального інституту та наукові напрацювання академіка І.В. Кочіна щодо системного підходу до розв'язання про-

блеми «образ, спосіб та стиль життя — здоров'я» довели, що вирішальним фактором подальшого прогресивного розвитку української державної системи охорони здоров'я населення, медичної науки і практики охорони здоров'я є негайна переорієнтація свідомості влади, суспільства й особистості на здоровоцентристську парадигмальну детермінацію. *Hygiena amica valetudinis.* (Гігієна — подруга здоров'я.)

Ігор Васильович визначив, що з позицій системного підходу провідними елементами, з яких утворюються образ, спосіб і стиль життя залежно від рівня узагальнення, є види діяльності, які виконують стосовно них специфічні функції. Із соціально-гігієнічних позицій і для всебічного дослідження впливу на формування стану здоров'я вони повинні охоплювати весь простір життєдіяльності індивіда, під якою мається на увазі взаємозв'язок діяльності й умов, у яких вона здійснюється. Для цього вчений розв'язав основні теоретико-методологічні й методичні проблеми створення сучасної парадигми дослідження системи «образ, спосіб та стиль життя — здоров'я» та їх взаємозв'язки з використанням надбань загальної й математичної теорії систем як ідеологічної основи наукового обґрунтування, методологічного й методичного забезпечення розробки моделей і моделювання процесу формування безпечного й здорового стилю життя особи, збереження й відтворення стану здоров'я на індивідуальному, груповому й соціальному рівнях.

На засадах теорії ймовірностей академік І.В. Кочін створив методологію і прикладний метод інтегрального оцінювання стилю життя особи з використанням баєсівського математичного підходу. Обґрунтована теоретично й практично реалізована (з використанням інформаційних технологій) математико-статистична процедура інтегрованого оцінювання й розпізнавання образів стилів індивідуальної життєдіяльності та математичний алгоритм їх багатовимірної класифікації з отриманням системи типів стилів життя (типології). Математично доведено об'єктивне існування відмінних якісно й неповторних змістовно особистих стилів життя в кожного індивіда, які й визначають стан і потенціал здоров'я, формують особисту патологію, можливість (ймовірність, ризик) виникнення й фактичне виникнення окремих нозологій у кожної особи. Академік І.В. Кочін довів, що стиль особистого життя регулюється власною системою духовно-етичних цінностей людини, які, у свою чергу, формуються під впливом панівних у державі й суспільстві еталонів моральності й свідомості. Глибокий науковий аналіз людського існування (повсякденної життєдіяльності) у дослідженнях вченого здійснив вирішальний поштовх до використання надбань філософії екзистенціалізму для вивчення соціально-гігієнічних проблем системи «образ, спосіб та стиль життя — здоров'я». З досліджень Ігоря Васильовича випливає фундаментальний висновок, що саме ігнорування цієї сфери владою неодноразово було причиною серйозних кризових ситуацій у суспільстві, у той час як пильна увага до них у західній цивілізації рятувала її від соціальних катаклізмів, зокрема у сфері здоров'я, бо необхідною умовою оптимального функціонування й розвитку будь-якої суспільної системи, що забезпечує збереження й відтворення здоров'я нації, є реальне впровадження її принципів у повсякденне життя населення. Ґрунтовне дослідження академіком І.В. Кочіним взаємозв'язків системи «образ, спосіб та стиль життя — здоров'я» доводить, що повсякденна життєдіяльність (екзистенція) людини не лише є проявом тотальної залежності від панівних інститутів і структур держави, а й утворює доволі автономні прошарки повсякденного життя, конгломерат або систему, певне поєднання «життєвих світів», які визначають специфіку формуючого впливу на стан здоров'я. Філософія екзистенціалізму має справу не з проблемами науки, а проблемами власне людського існування, морально-етичною рефлексією людини, а тому може бути покладена в теоретико-методологічну основу наукових фундаментальних й прикладних соціально-гігієнічних досліджень. Заслуга екзистенціалізму при використанні його наукових надбань у сфері соціальної гігієни полягає в тому, що ця філософія звертається до людини як до суб'єкта автономно-екзистенціального повсякденного життя.

З 12 березня 1998 р. академік І.В. Кочін очолює кафедру медицини катастроф (з 2008 р. — кафедра цивільного захисту та медицини катастроф) Запорізького державного інституту удосконалення лікарів (з 2002 р. — Запорізька медична академія післядипломної освіти, а з 2011 р. — Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»). Із цього часу основним науковим напрямом його роботи є розробка організаційних та управлінських засад, планування, інформаційного й матеріально-технічного забезпечення діяльності Державної служби медицини катастроф (ДСМК) України, організації надання екстреної медичної допомоги населенню, потерпілому від надзвичайних си-

туацій. Так, у наукових працях Ігоря Васильовича міститься велика кількість принципово нових ідей, понять і підходів до розв'язання актуальних проблем науки й предмета викладання медицини катастроф і ДСМК України, що розвиваються науковою школою. Для подальшого удосконалення діяльності ДСМК України розроблені три взаємопов'язані системи організаційних принципів: створення, управління й діяльності служби; добору медичного й немедичного персоналу служби з використанням комплексу психофізіологічних тестів для визначення придатності до роботи в екстремальних умовах; організаційних засад медичної евакуації і надання екстреної медичної допомоги в надзвичайних ситуаціях (НС) з використанням кількох попередньо виконаних варіантів прогнозних розрахунків на засадах теорії масового обслуговування із застосуванням методу твірних функцій перетворення Лапласа. Збагачення й розвиток предметної сфери медицини катастроф як науки й навчальної дисципліни відбувається шляхом розробки нових актуальних наукових і педагогічних напрямів: застосування логістики в управлінні ДСМК; вивчення особливостей умов роботи в НС і забезпечення охорони праці; створення національної системи виявлення біологічних загроз та оперативного реагування на них; біологічний захист як складова біологічної безпеки і протидії терористичним актам із використанням патогенних біологічних агентів у системі управління ДСМК; епідеміологія інфекційних захворювань при НС; розробка теоретико-методологічних і методичних засад можливих сценаріїв терористичних актів; гігієна катастроф; організація хірургії медицини катастроф; психолого-психіатричні аспекти НС, психіатрія катастроф; організація медичного постачання ДСМК; організація надання медико-санітарної допомоги населенню в зонах ведення бойових дій; дезінфекційна справа.

У зв'язку з цим наукова робота професорсько-викладацького складу кафедри ЦЗ і МК під керівництвом академіка І.В. Кочіна була спрямована на виконання таких науково-дослідних робіт: «Організація надання екстреної медичної допомоги ураженим сильнодіючими отруйними речовинами (СДОР) в догоспітальному періоді» (1996–1999 рр.), «Організація захисту працівників хімічно небезпечного об'єкта при аваріях на ємностях із сильнодіючими отруйними речовинами» (2000–2003 рр.), «Організація екстреної медичної допомоги працівникам хімічно небезпечного об'єкту при аваріях на ємкостях з хлором» (2004–2006 рр.), «Організація та планування екстреної медичної допомоги Державною службою медицини катастроф територіального рівня працівникам та населенню в разі виникнення осередків ураження при аваріях на хімічно небезпечних об'єктах» (2007–2011 рр.), «Удосконалення організації та діяльності Державної служби медицини катастроф України при наданні екстреної медичної допомоги у надзвичайних ситуаціях» (2012–2016 рр.), «Удосконалення планування і організації діяльності Служби медицини катастроф з надання екстреної медичної допомоги при надзвичайних ситуаціях мирного та воєнного часу» (2017–2021 рр.).

Системна трансформація української держави й суспільства, як доводить у наукових працях академік І.В. Кочін, ставить за мету якнайширше використання у сфері медицини катастроф економічних знань. Однією із сучасних ефективних парадигм, яка все ширше застосовується на практиці в системі управління економічними процесами, є теорія логістики. Теоретико-методологічні й методичні надбання теорії і практики використання логістики в системі управління ДСМК полягають, за обґрунтованими висновками вченого, у посиленні техніко-технологічної, економічної, медико-соціальної й функціональної узгодженості інтересів, завдань і діяльності учасників ліквідації наслідків НС, зокрема медико-санітарних, організації і надання екстреної медичної допомоги. На думку академіка І.В. Кочіна, що доведена практикою застосування, провідним завданням теорії і практики логістики в системі управління ДСМК є створення інтегрованої ефективної системи регулювання й контролю матеріальних й інформаційних потоків, які забезпечать своєчасність і високу якість надання екстреної медичної допомоги постраждалим у надзвичайних ситуаціях. Це дає можливість заявити про започаткування використання нового наукового й прикладного напряму — логістики ДСМК. *Est modus in rebus.* (Є міра в речах.)

Академік І.В. Кочін є ініціатором створення самостійної організаційної структури, нової за змістом, з потенційно більшими інтелектуальними й науково-практично-навчальними можливостями, — «Науково-дослідний інститут медицини катастроф та екстреної медичної допомоги при надзвичайних ситуаціях» (НДІ МК та ЕМД НС) у складі ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Системний аналіз та узагальнення результатів наукових досліджень провідних вчених і практиків, врахування стрімких змін соціально-економічного тла держави, загрозливої ситуації в країні та суспільстві

у зв'язку зі збільшенням кількості надзвичайних ситуацій і медико-санітарних втрат спонукали його до висновку, що саме ці глобальні зміни є системоутворюючим фактором нових організаційних форм протидії. Тому, на переконання Ігоря Васильовича, ідеться не тільки про пристосування особливої аварійно-рятувальної служби — ДСМК України — до нових медико-тактичних характеристик НС, а й про свідоме об'єднання й використання потужних наукових інтелектуальних сил із достатнім кадровим і матеріально-технічним потенціалом ДСМК, запровадження в організаційно-діяльнісному циклі прогресивних теоретико-методологічних, науково-дослідних і прикладних можливостей логістики і комплексного залучення до ліквідації наслідків катастроф усіх аварійно-рятувальних служб цивільного захисту. НДІ МК і ЕМД НС в інтелектуально-методичному й виконавчому ланцюзі має використати можливості кафедр цивільного захисту й медицини катастроф, медицини невідкладних станів, анестезіології і реанімації, соціальної медицини й організації охорони здоров'я, курсу медичного права ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» та Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ). Із зовнішніх організацій до складу НДІ МК та ЕМД НС є нагальна потреба залучити: КУ «Обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» Запорізької обласної ради, КУ «Територіальне медичне об'єднання «Обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Науково-дослідний центр біомедичних проблем Запорізького державного медичного університету, Навчально-методичний центр цивільного захисту й безпеки життєдіяльності Запорізької області, Комунальну спеціальну воєнізовану аварійно-рятувальну службу м. Запоріжжя. Академік І.В. Кочін бачить перспективи організації і діяльності НДІ МК та ЕМД НС не в прокрустовому ложі (*lectus Procrustae*) старих організаційно-управлінських, теоретико-методологічних і методичних підходів, тобто в межах парадигми, можливості якої вже давно вичерпані, а в її заміні на нову прогресивну парадигму логістики. *A recta conscientia non oportet discedere.* (Від розумних переконань не треба відступати.)

З 1998 р. академік І.В. Кочін створив кілька творчих авторських колективів, що різняться за складом, до яких входять висококваліфіковані фахівці, які займалися підготовкою 39 підручників і навчальних посібників із різних актуальних проблем предметної сфери цивільного захисту й медицини катастроф. На Всеукраїнському конкурсі перший в Україні підручник українською мовою «Медицина катастроф» був визнаний кращою книгою 2000 р. (наклад перевидано у 2002 р.). Останніми роками була видана низка навчальних посібників з актуальних, але не висвітлених у навчальній літературі України проблем: «Сильнодіючі отруйні речовини: джерела, небезпека, захист» (2002), «Повені і діяльність служби медицини катастроф» (2003), «Землетруси. Характеристика, лікувально-евакуаційне забезпечення» (2004), «Наукові основи епідеміології катастроф» (у двох томах, 2004), «Діяльність Державної служби медицини катастроф у разі ураження населення небезпечними хімічними речовинами» (2005), «Охорона праці та безпека життєдіяльності населення при надзвичайних ситуаціях» (2005), «Медицина катастроф» (2008). Уперше в Україні для фахівців ДСМК видано навчальний посібник «Діяльність Державної служби медицини катастроф України з протидії біологічному, хімічному та ядерному тероризму» (2010), «Основи діяльності Державної санітарно-епідеміологічної служби України в умовах надзвичайних ситуацій та локальних бойових конфліктів» (2015). За цей час авторський колектив підготував низку навчальних посібників, присвячених радіаційним аваріям, організації захисту й надання медичної допомоги при них, фаховій підготовці формувань ДСМК. *Nihil est hominis animo iucundius, quam discere.* (Немає нічого приємнішого для душі людини, як вчитися.)

Академік І.В. Кочін є автором понад 800 наукових праць. На загальну думку, публічно висловлену на з'їздах, науково-практичних, навчально-практичних і науково-методичних конференціях, на шпальтах наукових видань професорсько-викладацького складу кафедр ВМНЗ України (цивільного захисту та медицини катастроф, медицини катастроф і військової медицини, соціальної медицини та організації охорони здоров'я, медицини невідкладних станів, анестезіології та реанімації), комплекс навчально-методичних праць авторських колективів, очолюваних академіком УМАОІ І.В. Кочіним, становить основу для узагальнення й створення сучасного досконалого науково-виробничо-довідкового багатотомного керівництва, яке об'єднає в певну систему знання та практику діяльності (предметна енциклопедія) і підручник з медицини катастроф для додипломної і післядипломної освіти. *Scientia nulla res praestantior.* (Немає нічого прекраснішого за знання.)

Синтетичний характер знань, що використовуються в предметній сфері медицини катастроф,

потребує запозичення наукової інформації з багатьох природних, технічних, біологічних, медичних, суспільних, правових і нормативних дисциплін для розв'язання різноманітних її проблем як науки, навчального предмета й особливої аварійно-рятувальної служби, що визначило необхідність застосування цієї різнобічної інформації в навчально-педагогічному процесі післядипломного підвищення кваліфікації лікарів. У зв'язку з цим академік І.В. Кочін приділяє особливу увагу забезпеченню отримання фундаментальної підготовки медичними працівниками ДСМК, які організовують і надають екстрену медичну допомогу в екстремальних умовах надзвичайних ситуацій, з питань безпеки їх життєдіяльності й охорони праці. *Obvigilato est opus.* (Треба бути пильним.) Це передбачає включення до програм удосконалення медичних працівників цієї служби навчальних предметів «Основи охорони праці» та «Охорона праці медичних працівників». Вчений пропонує створити у ВМНЗ додипломної і післядипломної освіти кафедри охорони праці та безпеки життєдіяльності медичних працівників.

Технологічність стала домінантною характеристикою діяльності медичних працівників ДСМК, тому академік І.В. Кочін започаткував використання педагогічних технологій для підвищення результативності навчального процесу, що означає перехід на якісно новий ступінь ефективності, оптимальності й наукоємності. Для цього навчальний процес на кафедрі цивільного захисту та медицини катастроф ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» удосконалювався й розвивався за такими напрямками: сучасні технології діагностики та контролю знань; методичне забезпечення самостійної роботи (підготовки) лікарів; методичне забезпечення дистанційного й очно-заочного навчання з предмета «Медицина катастроф» у післядипломній освіті; наукове обґрунтування шляхів реорганізації і розвитку післядипломного удосконалення медичних кадрів ДСМК у системі освіти; сучасні педагогічні системи в післядипломній освіті медичних працівників ДСМК; психологічні аспекти забезпечення якості післядипломної освіти лікарів ДСМК. Зважаючи на реформування галузі охорони здоров'я, пріоритети первинної медико-санітарної допомоги населенню, вчений опікується підвищенням кваліфікації лікарів загальної практики — сімейної медицини з питань організації діяльності ДСМК і надання екстреної медичної допомоги при надзвичайних ситуаціях. *Ipsa res indicat.* (Сама справа говорить про себе.)

Академік І.В. Кочін приділяє особливу увагу етико-духовній стратегії становлення сучасної української вищої медичної освіти, що постала перед вибором між поверненням до традиційно-християнської системи освіти й виховання медичних працівників і переорієнтацією на один із різновидів антихристиянських систем цінностей. Традиційно-християнська стратегія передбачає віру в Бога, в Абсолют Любові та Добра. Визнає гріховну слабкість людини й має на меті допомогти їй стати кращою. *Omnia praetereunt praeter amare Deum.* (Усе минає, крім любові до Бога.) Головним предметом уваги в традиційно-християнському вихованні медичних працівників Ігор Васильович вважає розвиток сумління, що утримує від творення зла, вказує на вчинений проступок проти духовності й моралі, застерігає від гріха. Взірцем вихованості в цій стратегії є особа медичного працівника, який служить Богові, Батьківщині й людям, а отже, у своїй повсякденній життєдіяльності та медичній праці (екзистенції) прагне добра на Землі та відповідно визначає свої вчинки. Складність ситуації, на думку вченого, у вищій медичній освіті, кадровому потенціалі галузі охорони здоров'я взагалі та ДСМК зокрема потребує як пріоритетного заходу створення у вищих медичних навчальних закладах додипломної і післядипломної освіти кафедр богослов'я та етико-духовного християнського виховання медичних працівників. *Omnia cum Deo, nihil sine Eo.* (Усе з Богом, нічого без Нього.)

14 березня 2017 р. кафедрі медицини катастроф виповнилося 50 років. Як відомо, розвиток — процес незупинний і багато в чому необоротний, тому кафедра ЦЗ та МК щодня перебуває у творчому пошуку, покращуючи педагогічну майстерність і кваліфікацію професорсько-викладацького складу, удосконалюючи свою матеріально-технічну й наукову бази. Інколи ми називаємо це долею, інколи кажемо про втручання певних сил, частіше просто радіємо життю. А насправді це плідна, творча, активна, всебічна робота об'єднаного єдиною метою професорсько-викладацького колективу кафедри ЦЗ та МК ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

Академік І.В. Кочін за материною лінією походить з українських козаків, які заповідали берегти Хортицю й Запорожжя, берегти свої сонячні степи. Генетична пам'ять «про славних прадідів великих» у наш час виявилася в його активній участі у відродженні й розбудові козацтва України, бо козацькому роду нема переводу. Козаком треба народитися! Козаком треба стати!

Козаком треба бути! Як відносить вода із сивого Дніпра стовбури дерев, розбиваючи їх об пороги, так само час змиває з людської пам'яті імена наших далеких і близьких пращурів і їх славетні звитяжні справи, героїчну козацьку минувшину, на міцних підвалинах якої навічно постала теперішня Незалежна Самостійна Соборна Суверенна ненька Україна. І дуже небагато з них, уславлених пращурів, сьогодні завдяки вдячним, освіченим, наполегливим нащадкам, які цінують звитяжне героїчне минуле, повертаються до нас у всій красі своїх доленосних справ із темряви забуття. На історичному й архівному матеріалі І.В. Кочіним написана й видана у 2011 р. книга «З якої я країни родом» (608 сторінок), яку він присвятив знаменним подіям історії України і своїм пращурам із сивої давнини і до сьогодення. Особлива увага приділена Запорозькому козацтву як неперевершеному феномену української і світової цивілізації.

Згідно з архівними документами 1797 р., першими в козацькому родоводі академіка І.В. Кочіна були Мотрона Федорівна Палієнко із сином Іваном — вдова померлого від ран катеринославського козака Михайла Палієнка, жителя м. Кременчука, який у складі козацького полку Кременчуцької дивізії під командуванням генерал-аншефа О.В. Суворова 11 грудня 1790 р. штурмував і захоплював укріплену турецьку фортецю Ізмаїл, зазнавши тяжких поранень, під час Російсько-турецької війни 1787–1791 рр. А Михайла, козака, як узяли на війну, так з того часу ніхто його і не бачив. *E tenui casa vir magnus exit*. (З бідної хати часто виходить велика людина.)

Академік І.В. Кочін проводить велику роботу з розбудови козацтва України. Велика Козацька Рада Війська Запорозького Низового доводить до відома: «Ми, козаки, лицарі Славного Війська Запорозького, оголошуємо всім і кожному особливо через нашу родову козацьку грамоту: Хрещенська Велика Козацька Рада Міжнародного союзу козаків «Запорозька Січ» своїм рішенням від 19 січня 2002 р. за особливі заслуги в справі розвитку Запорозького Козацтва вводить Кочіна Ігоря Васильовича та його нащадків на вічні часи на честь і гідність запорозького козака; також він та його рід вноситься до списку Родової книги Міжнародного союзу козаків «Запорозька Січ», в доказ чого видається ця грамота». Покровська Велика Козацька Рада Війська Запорозького Низового своїм рішенням присвоїла І.В. Кочіну звання полковника. 14 жовтня 2005 р. йому був вручений корпоративний знак Запорозького козацького округу. 14 лютого 2007 р. Ігор Васильович удостоєний почесного козацького хреста «За віру та волю». У 2006 р. заступник отамана з роботи з особовим складом Спілки громадських організацій «Запорозький козацький округ», генерал-хорунжий Війська Запорозького Низового І.В. Кочін був нагороджений за відданість справі Запорозького козацтва медаллю «Козацька звитяга». Є стійким і послідовним прихильником реалізації національної ідеї — розбудови самостійної, політично і економічно незалежної України, заможного життя українського народу. *Vivat nostra civitas, vivat, crescat, floreat!* (Хай живе наша держава, хай живе, розвивається, квітне!)

Національна академія наук України,

Національна академія медичних наук України,

Українська військово-медична академія,

Українська міжнародна академія оригінальних ідей,

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»,

кафедра цивільного захисту та медицини катастроф ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,

Науково-методична рада з питань цивільного захисту та безпеки життєдіяльності населення Запорізької області

щиро вітають з ювілеєм і бажають подальших успіхів у служінні науці і практиці медицини! ■

Науковий огляд

Scientific Review

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

УДК 614.21:351.74

DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196923

Кочін І.В.

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

Організація охорони медичних закладів

Резюме. *Медичні установи часто стають об'єктами вчинення протиправних дій через наявність наркотичних, спиртовмісних і дорогих медичних препаратів, а також цінного діагностичного обладнання й оргтехніки. Ситуація ускладнюється тим, що медичний і допоміжний персонал, пацієнти й відвідувачі в разі нападу не можуть повною мірою протистояти злочинним елементам. Керівництво закладів охорони здоров'я в першу чергу повинно забезпечити безпеку, тобто охорону закладів, персоналу, пацієнтів і відвідувачів, тому слід виконати необхідне планування, ретельну розробку й запровадження охоронних систем разом із комплексом заходів адміністративного характеру. Метою роботи є визначення особливостей охоронної діяльності у сфері захисту закладів охорони здоров'я, проведення аналізу законодавчого й нормативно-правового забезпечення діяльності ліцензованих охоронних структур, а також їх діяльності у сфері галузі охорони здоров'я, визначення потреби в організації таких служб та обґрунтування концептуальних засад побудови інтегрованих систем безпеки закладів охорони здоров'я. Проведено загальний і цілеспрямований аналіз і виконано оцінку законодавчої і нормативно-правової бази охоронної діяльності в Україні щодо її використання для створення служб охорони й забезпечення запобігання скоєнню злочинів у закладах охорони здоров'я. Проведено аналітичне дослідження з опрацювання великої кількості інформаційних джерел (понад 110) щодо створення й діяльності служб охорони в Україні й іноземних державах із використанням методів Content analysis і Open Source Intelligence (OSINT). Досліджена фахова вітчизняна й іноземна спеціальна література, а також інформація з Інтернету про організацію, діяльність, управління й технічне оснащення служб охорони в різних установах, у тому числі в закладах галузі охорони здоров'я. У результаті дослідження, проведеного із залученням фахових експертів служби охорони праці, служби безпеки, пожежної охорони, Державної служби охорони при Міністерстві внутрішніх справ України, щодо організації й налагодження оптимального функціонування служб охорони в закладах галузі охорони здоров'я виявлено нагальну необхідність їх створення для забезпечення безпеки, захисту персоналу й пацієнтів, що сприятиме запобіганню вчиненню протиправних дій. Розглянута проблематика функціонування служб охорони в закладах галузі охорони здоров'я є актуальною, вимагає подальшої розробки й обговорення на шпальтах журналу із залученням керівників галузі й закладів охорони здоров'я, фахівців охоронних служб і правоохоронних органів.*

Ключові слова: *охоронна діяльність; заклад охорони здоров'я; огляд*

Вступ

Сучасна злочинність в Україні характеризується високим рівнем, несприятливою динамікою і структурою. Так, за 2015, 2016 і 2017 роки було зареєстровано 565,2; 592,6 і 523,9 тис. злочинів відповідно. Це найвищі показники починаючи з 1997 р., коли після тривалого зростання й піку злочинності у 1995 р. (641,8 тис. злочинів) було виявлено 589,2 тис. злочинів. При цьому зростання злочинності відбувається на тлі планомірного зниження ефективності діяльності як щодо розкриття злочинів, так і щодо запобігання їм [1–4]. Динаміка злочинності протягом останніх 8 років (2010–2017 рр.) характеризується хвилеподібними коливаннями, найвище значення яких припадає на 2016 р. (592,6 тис.), а найнижче — на 2012 р. (501,4 тис.). Різниця становить 92,2 тис. злочинів. У середньому за рік реєструється

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Кочін Ігор Васильович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри цивільного захисту та медицини катастроф, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бульв. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096, Україна; e-mail: zmapo33@gmail.com
For correspondence: Ihor Kochin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of civil protection and medicine of disasters, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Vintera boulevard, 20, Zaporizhzhia, 69096, Ukraine; e-mail: zmapo33@gmail.com

537,7 ± 8,7 тис. злочинів. Проте вираженою є загальна тенденція до зростання рівня злочинності в Україні [1, 2, 5]. Частина цих злочинів коїться в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) і на їх території щодо медичних працівників, пацієнтів і відвідувачів закладів, але окремої статистики цих злочинів немає. Структура сучасної злочинності в Україні характеризується значною часткою тяжких та особливо тяжких злочинів, загальна частка яких у 2016 р. сягнула 35,50 ± 0,05 %. Притому вельми суттєвою залишається й питома вага злочинів середньої тяжкості. Залежно від об'єкта посягання традиційно лідирують злочини проти власності, частка яких у загальній структурі злочинності у 2016 р. становила 67,80 ± 0,06 % [1, 2, 6].

Медичні установи часто стають об'єктами вчинення протиправних дій через наявність наркотичних, спиртовмісних, цінних і рідкісних високоефективних лікувальних засобів, а також дорогого діагностичного обладнання й оргтехніки. Ситуація погіршується тим, що хворі й персонал у разі нападу не можуть повною мірою протистояти злочинним елементам [7]. Керівництво ЗОЗ у першу чергу повинно передбачити охорону ввірених їм установ, тобто охорону персоналу, пацієнтів, відвідувачів і майна, тому для забезпечення безпеки необхідна ретельна розробка й застосування системи охоронних заходів [8–12]. Під охороною повинні перебувати: персонал, пацієнти, відвідувачі, медикаменти, готівкові гроші, цінні папери, матеріальні ресурси, будівлі, споруди, комунікації, території, складські приміщення, інформаційні ресурси тощо [13].

Для охорони ЗОЗ вживаються заходи різного характеру, що ґрунтуються на законодавчій і нормативно-правовій базі організації охоронної діяльності в Україні [8, 13–17]:

— **правові:** розробка наказів, розпоряджень та інструкцій, спрямованих на забезпечення безпеки персоналу, хворих і відвідувачів;

— **фізичні:** організація контрольно-пропускних пунктів, постових служб, патрулювання території із застосуванням зброї і без неї, індивідуальна охорона хворих у палатах, супровід цінних вантажів і персоналу для отримання й перевезення наркотичних речовин;

— **інженерно-технічні:** установка охоронної і тривожної сигналізації, системи відеоспостереження, система контролю й управління доступом (СКУД);

— **режимні:** реєстрація відвідувачів, контроль прибуття/вибуття персоналу, встановлення порядку в'їзду/виїзду транспорту, контроль відчинення й зачинення кабінетів, лабораторій, складів;

— **організаційно-розпорядчі:** інструктування особового складу й персоналу, проведення навчально-тренувальних занять, контроль повноти виконання охоронцями своїх посадових обов'язків.

Охоронна діяльність є специфічним, особливим видом діяльності, вона пов'язана з ризиком для життя не тільки самих працівників охорони, а й оточуючих, у тому числі в ЗОЗ. При її здійсненні необхідна певна спеціалізація і відповідний рівень підготовки фахівців-охоронців для роботи в ЗОЗ, без якої протидіяти побутовій злочинності й кваліфікованим злочинним посяганням неможливо. З огляду на певну специфіку охоронна діяльність у сфері галузі охорони здоров'я виправдано викликає підвищену увагу законодавців, керівників правоохоронних органів і галузі охорони здоров'я. Це призводить до встановлення підвищених вимог до суб'єктів охоронної діяльності, їх кадрового складу, жорсткої правової регламентації її організації і здійснення [18–25].

Мета роботи — визначити особливості охоронної діяльності у сфері захисту ЗОЗ, провести аналіз законодавчого й нормативно-правового забезпечення діяльності ліцензованих охоронних структур, а також їх діяльності у сфері галузі охорони здоров'я, визначити потреби в організації таких служб та обґрунтувати концептуальні основи побудови інтегрованих систем безпеки ЗОЗ.

Матеріали та методи

Проведено загальний і цілеспрямований аналіз і виконано оцінку законодавчої і нормативно-правової бази охоронної діяльності в Україні з метою можливого її використання для створення служб охорони й забезпечення запобігання скоєнню злочинів у галузі охорони здоров'я на рівні ЗОЗ. Проведено аналітичне дослідження з опрацювання великої кількості інформаційних джерел (понад 110) щодо створення й діяльності служб охорони в Україні й іноземних державах із використанням методів Content analysis і Open Source Intelligence (OSINT) [26, 27].

Результати

Охоронна діяльність має значну специфіку [19, 28]. Деякі особливості її здійснення визначені в статті 6 Закону України «Про охоронну діяльність» [29] і Постанові КМУ «Про затвердження Ліцензійних умов провадження охоронної діяльності» [30]. Так, охоронна діяльність, здійснювана на підставі договорів, підлягає ліцензуванню в порядку, визначеному Законом України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності» [31]. Зазначена норма не змінює загальний порядок ліцензування охоронної діяльності. Органом ліцензування визначаються категорії ліцензій залежно від рівня кваліфікації, кількості й повноважень персоналу служби охорони. Персонал служби охорони вживає заходів з охорони майна за обов'язкової наявності ознак його приналежності відповідному суб'єкту охоронної діяльності й виконання ним функцій з охорони майна. Персонал служби охорони під час виконання функціональних обов'язків повинен мати при собі посвідчення, зразок якого затверджується органом ліцензування. Законом передбачені відповідні повноваження персоналу служби охорони на використання під час здійснення охорони спеціальних засобів, порядок придбання, облік, збереження, види, типи, моделі і кількість яких визначаються Кабінетом Міністрів України [32, 33]. Визначено й порядок використання персоналом служби охорони вогнепальної зброї [34].

Однак зазначене положення набуває чинності лише після законодавчого врегулювання Верховною Радою України питання поводження з вогнепальною зброєю. Звичайно, це питання було актуальним і раніше, але в будь-якому випадку його недоцільно реалізовувати, поки в державі не буде створений якісний склад персоналу служби охорони. У свою чергу, стаття 15 Закону України «Про охоронну діяльність» [29] передбачає, що персонал служби охорони обов'язково повинен мати освіту за фахом, яку він отримує в навчальних закладах різних форм власності або навчальних центрах, що утворюються суб'єктами охоронної діяльності відповідно до вимог Міністерства освіти і науки України. У даний час діяльність приватних охоронних підприємств регулюється тільки загальним Законом України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності» [31], але є необхідність використати напрацювання законодавчої і нормативно-правової бази, а також досвід закордонних країн у сфері охоронної діяльності [35, 36].

Останніми десятиліттями в Україні та світі відбулися радикальні політичні й соціально-економічні зміни, що вимагають принципово нових підходів до розробки й вирішення питань організації комплексних заходів, які спрямовані на ефективну реалізацію державної політики у сфері захисту ЗОЗ, медичного й немедичного персоналу, хворих і відвідувачів від впливу факторів терористичних актів (ТА) і оперативного реагування на них [9]. Проаналізувавши стан розвитку внутрішньополітичної ситуації в Україні, Рада національної безпеки і оборони України відзначає, що останнім часом надзвичайно серйозною проблемою стає підвищення рівня терористичної загрози в Україні [5, 7, 11, 15]. Під тероризмом розуміється соціальне явище, засноване на використанні або загрозі використання насильства у вигляді терористичного акту з метою посилення атмосфери страху й безвиході в суспільстві для досягнення цілей суб'єктів терористичної діяльності [15, 16]. Забезпечення безпеки і працездатності ЗОЗ при ТА — це спільна повсякденна й постійна робота органів влади, департаментів та управлінь охорони здоров'я, колективна відповідальність керівництва й усього персоналу ЗОЗ [14].

У зв'язку з тим, що ЗОЗ відіграють визначальну роль в організації і наданні екстреної медичної допомоги (ЕМД) населенню, держава, суспільство, медичний і немедичний персонал несуть відповідальність за забезпечення їх життєздатності в умовах ТА [6, 9, 10, 15–17]. Крім психологічного й фізичного впливу на персонал і хворих, ТА призводять до руйнування будівель ЗОЗ і завдання шкоди всій інфраструктурі галузі саме в той час, коли постраждале населення найбільше потребує екстреної кваліфікованої і спеціалізованої медичної допомоги [1, 10, 14–16, 37].

У зруйнованих ЗОЗ можуть перебувати постраждалі й загиблі хворі, медичні працівники й допоміжний персонал. Кількість померлих від несвоєчасного надання ЕМД збільшується при руйнуванні ЗОЗ або його частковому функціонуванні. У зв'язку з цим ЗОЗ повинні перебувати в центрі уваги органів влади, департаментів і управлінь охорони здоров'я при ТА, оскільки при їх руйнуванні виникають організаційні складнощі з наданням ЕМД. Одне з центральних місць у забезпеченні життєдіяльності населення посідає гарантування внутрішньої безпеки у ЗОЗ і на прилеглій до них території. Виявлена потреба у взаємодії різних охоронних структур для досягнення єдиної мети — забезпечення всебічної безпеки, запобігання надзвичайним подіям, терористичним актам і розкриття злочинів, скоєних у ЗОЗ, досконалого захисту життя та здоров'я [16, 17, 38].

Актуальність теми забезпечення безпеки й охорони в галузі охорони здоров'я України підтверджується тим, що в більшості ЗОЗ питання безпеки й охорони не розглядаються в принципі, а також недостатністю, а інколи й відсутністю нормативно-правової бази в галузі й проведення регулярних заходів, спрямованих на забезпечення безпеки й охорони ЗОЗ. Відповідальність за безпечний стан та охорону ЗОЗ покладається на керівництво цих установ. Відповідальність за безпечний стан та охорону в структурних підрозділах ЗОЗ (кабінети, лабораторії, медпункти, склади, відділення, майстерні тощо) несуть керівники цих структурних підрозділів [9, 14–17, 37].

Можна виділити 7 основних видів загроз:

— проникнення сторонніх осіб у будівлю ЗОЗ;

— розкрадання матеріальних активів, майна, обладнання, медикаментів, особистих речей пацієнтів і персоналу ЗОЗ;

— виникнення пожежі;

— пошкодження інженерних мереж ЗОЗ;

— порушення режиму діяльності ЗОЗ;

— протиправні дії на прилеглій території ЗОЗ;

— порушення лікарської таємниці.

Вирішення питання безпеки ЗОЗ із технічної точки зору вимагає розробки комплексних заходів за 4 головними напрямками:

— обмеження доступу в ЗОЗ;

— організація комплексного контролю ситуації як всередині ЗОЗ, так і на прилеглій території;

— організація забезпечення захисту інформаційних ресурсів ЗОЗ;

— організація оперативного реагування на надзвичайні ситуації, виникнення яких імовірне в ЗОЗ.

Практика показує, що недостатнє приділення уваги заходам хоча б за одним із цих напрямків може звести нанівець ефективність вкладених у захищеність ЗОЗ засобів і коштів. Також слід розуміти, що виключно технічними заходами проблему безпеки й охорони ЗОЗ не вирішити. Систематичний, грамотний, доступний інструктаж персоналу ЗОЗ, а в деяких випадках — і пацієнтів допоможе в разі виникнення надзвичайної ситуації правильно організуватися й тим самим уникнути даремних втрат у випадку, при якому найсучасніші системи безпеки виявляться безсилі. З цього погляду найважливішим є грамотний інструктаж того, хто в силу своїх посадових обов'язків може першим зіткнутися з потенційною загрозою безпеці, тобто штатного вартового ЗОЗ [9, 13, 14, 17, 35, 39, 40].

Система контролю й управління доступом до ЗОЗ являє собою сукупність технічних засобів та організаційно-адміністративних заходів, за допомогою яких вирішується завдання контролю й управління проходом і в'їздом на територію ЗОЗ і окремі його зони. СКУД ЗОЗ повинні забезпечувати:

— доступ персоналу ЗОЗ до приміщень лікарні, у тому числі особливо охоронюваних, а також для в'їзду службових автомашин і автомашин персоналу на паркінг;

— поділ співробітників ЗОЗ за рівнями доступу до приміщень і присвоєння кожній групі певного статусу;

— двосторонній контроль (вхід і вихід) усіх захищених дверей будівлі ЗОЗ, автоматичних шлагбаумів при в'їзді автомашин на паркінг;

— повний контроль усіх пристроїв, що входять в СКУД, з одного комп'ютера поста вартового служби охорони;

— ведення реєстрації й надання електронних звітів про переміщення співробітників по ЗОЗ, дотримання й використання ними робочого часу (прибуття й вихід з роботи, обідня перерва, відлучки, запізнення тощо) операторами системи.

Досягнення найбільш високого рівня ефективності СКУД ЗОЗ можливе при реалізації таких рішень:

— установка огорожі навколо території ЗОЗ;

— монтаж електронних замкових систем на вхідні двері та двері до окремих підрозділів ЗОЗ;

— обладнання пропускного пункту на вході в ЗОЗ;

— установка спеціальних турнікетів і арочних металодетекторів на вході в ЗОЗ;

— використання оглядових металодетекторів і пристроїв виявлення вибухових речовин;

— установка охоронної сигналізації;

— установка камер відеоспостереження як у зовнішній зоні (території) ЗОЗ, так і у внутрішніх приміщеннях;

— організація пропускного режиму.

Для контролю й управління доступом у ЗОЗ кожен співробітник отримує в постійне користування або на певний термін електронний ключ — проксиміті-карту або пластикову картку з фотографією, номером та особистими даними, що містить індивідуальний код (пацієнти й відвідувачі при реєстрації отримують просту пластикову картку, видатну на певний термін (від декількох годин) із правом одноразового або багаторазового проходу на територію ЗОЗ). Код фіксується при реєстрації власника, одночасно з ним заносяться особисті дані — прізвище, ім'я, по батькові, посада, паспортні дані, фото (відеозображення), інші відомості про власника електронного ключа також заносяться в персональну електронну картку. Персональна електронна картка власника і код його електронного ключа зв'язуються один з одним і заносяться в спеціально організовану комп'ютерну базу даних. Для ідентифікації може застосовуватися і відбиток пальця, така система ефективна при обмеженні доступу в особливо захищені приміщення ЗОЗ, наприклад кімнату з наркотичними засобами, сховище донорського матеріалу тощо [41, 42].

В умовах «привабливості» таких об'єктів, як ЗОЗ, для терористичних атак забезпечення візуального контролю території об'єктів охорони здоров'я виходить на перший план. Даний контроль здійснюється за допомогою систем відеоспостереження, інтегрованих у СКУД ЗОЗ, для доцільного застосування відеокамер із внутрішньою цифровою обробкою сигналу, високою чутливістю й високою роздільною здатністю. Зокрема, використання камер з інфрачервоним підсвічуванням забезпечує отримання прийнятних кольорових зображень вдень і чорно-білих — уночі. Для здійснення спостереження в темний час доби можливе застосування відеокамер, які мають високий рівень чутливості, що дозволяє здійснювати відеоспостереження без інфрачервоного підсвічування. Сьогодні знаходять застосування й системи з функціями ідентифікації особи, ідентифікації різких рухів, що дозволяє виявити потенційно небезпечних і небажаних «відвідувачів» ЗОЗ [43, 44].

Основні місця розміщення відеокамер відеоспостереження, інтегрованих зі СКУД ЗОЗ: прилегла до входу в ЗОЗ зовнішня територія, вхід у приміщення ЗОЗ, вестибюль, паркінг. Усі відеокамери, розташовані в різних точках, пов'язані з центральним пунктом служби охорони ЗОЗ, де через локальну комп'ютерну мережу закладу здійснюється відеоспостереження. Важливим аспектом системи відеоспостереження є наявність безпосередньо спостерігача, тобто співробітника служби охорони ЗОЗ. Для підвищення ефективності його роботи необхідно обладнати пост охорони (який повинен сприйматися як невід'ємна частина систем відеоспостереження ЗОЗ) таким чином, щоб забезпечити спостерігачеві зручність і навіть певний комфорт. У цілому роль безпосередньо охоронців у рамках СКУД ЗОЗ дуже значна. Крім візуального контролю, оцінки ситуації, на співробітників служби охорони ЗОЗ покладено обов'язок регулярної перевірки всіх підсистем безпеки ЗОЗ, обхід території, реагування на сигнали про небезпеку, що надходять від СКУД [45–47].

У більшості ЗОЗ, таких як лікарні, пологові будинки, диспансери, особлива увага приділяється такому аспекту функціонування ЗОЗ, як ***режим***. Цей термін означає не тільки час відходу пацієнтів до сну, прийому їжі, але й можливість переміщення пацієнтів і персоналу по різних зонах і приміщеннях ЗОЗ, можливість доступу відвідувачів до пацієнтів тощо. Забезпечення дотримання режиму в ЗОЗ обумовлене й тісно пов'язане із запровадженням організаційно-адміністративних заходів і технічних засобів та ефективною роботою служби охорони ЗОЗ, що здійснює цілодобовий контроль і управління людськими потоками, переміщенням матеріалів і вантажів як усередині приміщень, так і на території.

Під ***внутрішньооб'єктовим режимом*** ми розуміємо порядок, установлений у межах ЗОЗ — об'єкта охорони, що забезпечується сукупністю заходів і правил внутрішнього розпорядку, обов'язкових для виконання особами, які на ньому перебувають. Пропускний режим — це встановлений у межах ЗОЗ — об'єкта охо-

рони порядок, який забезпечується комплексом організаційно-правових та інженерно-технічних заходів, що здійснюються з метою виключення можливості безконтрольного переміщення осіб, транспортних засобів і майна на об'єкт і з об'єкта охорони.

Доцільним вважається застосування ідентифікаційного ключа для переміщення осіб всередині ЗОЗ. Подібний ключ служить як для відмежування повноважень персоналу від пацієнтів й відвідувачів, так і для розмежування повноважень між штатними працівниками ЗОЗ. Завдяки застосуванню цієї системи можливо вести облік персоналу, що знаходиться в приміщеннях, забезпечувати контроль його переміщень, створити систему обліку робочого часу співробітників. У базі даних кожному коду відповідає інформація про права й обмеження переміщення всередині ЗОЗ. На основі зіставлення цієї інформації і ситуації, при якій була пред'явлена картка, система приймає рішення: контролер відкриває або блокує двері (замки, турнікети), вмикає сигнал тривоги. Електронні ключі можуть бути надані й особам, які з дозволу адміністрації ЗОЗ протягом декількох днів перебувають у ЗОЗ, доглядаючи за пацієнтами, або особам, які протягом тривалого часу регулярно відвідують хворого [48, 49].

Особливе значення для ЗОЗ має те, що пацієнти можуть дистанційно викликати персонал (лікарів, чергових медсестер). Для цих цілей, як правило, використовується тривожна кнопка, розміщена біля ліжка хворого, у душовій кімнаті, туалеті, коридорі з виведенням сигналу на автоматизоване робоче місце (АРМ) чергової медсестри. АРМ медичного працівника складається з інформаційних блоків, що забезпечують комплексну інформаційну підтримку роботи медичної установи за основними напрямами діяльності відповідно до технології процесу надання медичної допомоги [50, 51].

Незважаючи на відносну значну вартість варіанта з використанням дистанційного переговорного пристрою або консолі пацієнта (порівняно з тривожною кнопкою), у певних ситуаціях доцільно забезпечувати можливість дистанційного обміну інформацією між хворим і персоналом. Також важлива роль охоронців, які здійснюють допуск на об'єкт, обхід території ЗОЗ, зв'язок з черговими в різних зонах ЗОЗ. Технічно це здійснюється як за допомогою рацій, що входять у штатне оснащення кожного охоронця, так і за допомогою телефонного зв'язку пункту служби охорони з черговими. На пульті пункту служби охорони потрібен монітор, на який виводяться зображення з розміщених як по периметру, так і в приміщеннях ЗОЗ камер відеоспостереження [32, 52].

Система відеоспостереження для контролю за дотриманням режиму повинна забезпечувати: внутрішнє відеоспостереження в реальному часі приміщень ЗОЗ, у яких присутні люди, у тому числі палат; постійний цифровий запис інформаційного потоку відеоспостережень, що надходять з усіх відеокамер. Використання відеоспостережень дозволяє фіксувати (і реєструвати) переміщення пацієнтів і персоналу всередині ЗОЗ, дотримання норм режиму конкретного ЗОЗ [53, 54].

Зростання кількості злочинів із застосуванням вибухових пристроїв становить серйозну загрозу як для громадської безпеки в цілому, так і для галузі охорони здоров'я, у закладах якої скупчується велика кількість медичного персоналу, пацієнтів і відвідувачів. Для унеможливлення подібних злочинів необхідне виконання комплексу заходів, одним з яких є оснащення ЗОЗ сучасними технічними засобами виявлення вибухових пристроїв і вибухових речовин. Грамотне застосування технічних засобів для пошуку вибухових речовин може сприяти зниженню ймовірності проведення терористичних актів із застосуванням вибухових пристроїв. Для цього використовуються відмінні за конструктивними особливостями газоаналізатори, що застосовуються для виявлення й ідентифікації вибухових речовин (ВР): тротилу, гексогену, октогену, нітрогліцерину, ТЕН і сумішей на їх основі, у тому числі пластичних у газовій, твердій і рідкій фазах [55]. Газоаналізатори спроможні виявляти в мінімальних кількостях часточки ВР на поверхнях упаковок, на одязі й руках людини та інших об'єктах, що дає можливість швидко й ефективно обстежити багаж, сумки, рюкзаки, одяг, електронні прилади, документи, поштові відправлення, автомашини й різноманітні контейнери й дозволяє запобігти завезенню й пронесенню ВР на територію і до приміщень ЗОЗ і здійсненню терористичного акту [10, 14–17].

Співробітникам і пацієнтам ЗОЗ доводиться стикатися з випадками розкрадання особистого майна і майна, що належить ЗОЗ, обладнання, лікарських препаратів і навіть медичних документів. У завдання систем безпеки ЗОЗ у частині захисту матеріальних цінностей входить забезпечення їх збереження й запобігання спробам розкрадання: медикаментів — з боку відвідувачів і персоналу; особистих речей відвідувачів (пацієнтів) і персоналу; незаконному виносу документації та інших інформаційних матеріалів. Для вирішення цих завдань призначені спеціалізовані підсистеми комплексної системи безпеки ЗОЗ [22–25, 52].

СКУД — система електронних ключів дозволяє запобігти доступу сторонніх осіб у певні зони ЗОЗ і, як наслідок, запобігти розкраданню матеріальних ресурсів, документів, особистих речей відвідувачів, пацієнтів і персоналу. При відеоспостереженні за приміщеннями, у яких зберігаються документи, медикаменти, обладнання, особисті речі тощо, двері автоматично зачиняються, і доступ в приміщення зможе здійснити лише обмежене коло осіб, при цьому час, факт входу й виходу з приміщення персонально реєструється в електронній базі. Наявність на вході в ЗОЗ арочних металодетекторів дозволяє зафіксувати занесення й винесення предметів певної маси і матеріалу (металодетектори можна налаштовувати як на наявність металевих предметів, так і на певну масу) і цим запобігти крадіжкам і терористичним актам [39, 49, 53, 54].

Камери відеоспостереження, розміщені в певних зонах ЗОЗ, дозволяють зафіксувати факти проникнення сторонніх осіб і розкрадання майна й документів. У низці ЗОЗ застосовуються системи відеоспостереження з функціями розпізнавання зали-

шених або зниклих предметів, що дозволяє фіксувати факт крадіжки й автоматично реагувати на нього. Розміщені системи тривожної сигналізації на дверях і вікнах приміщень автоматично вмикають сигнал про порушення цілісності на пульті служби охорони ЗОЗ. Використання акустичного сигналу, наприклад сирени, небажане з низки причин у пологових будинках, реанімаційних відділеннях, дитячих лікарнях. Візуальний контроль з боку співробітників служби охорони ЗОЗ (фізична охорона) також дозволяє виявити зловмисників [33, 39, 53].

Висновки

1. Суттєві політичні й соціально-економічні зміни, що відбулися в Україні упродовж останніх десятиліть, вимагають від держави, галузі охорони здоров'я та керівництва закладів принципово нових підходів до розробки й розв'язання проблем організації комплексних заходів, що спрямовані на ефективну реалізацію державної політики у сфері безпеки й охорони закладів галузі охорони здоров'я, захисту медичного й немедичного персоналу, пацієнтів і відвідувачів від злочинних посягань і забезпечення надійного рівня безпеки.

2. Охорона закладів галузі охорони здоров'я і забезпечення безпечних умов у них є не тільки актуальною суспільною проблемою, але і найважливішим конституційним обов'язком керівництва держави, галузі, закладів і завданням їх служб охорони.

3. Охоронна діяльність є об'єктивним досягненням сучасного українського суспільства, без якого неможливо в наш час почуватися безпечно й забезпечити надійне й всебічне функціонування закладів галузі охорони здоров'я.

4. Охорона закладів галузі охорони здоров'я — це складний комплекс заходів, який повинні організовувати тільки професійні охоронні організації, що мають забезпечити безпечну й ефективну діяльність усіх ланок медико-лікарняного процесу, безперешкодне професійне функціонування медичного персоналу, адміністративно-керівного й особового складу всіх служб з особливою увагою на безперебійну роботу систем життєзабезпечення закладу й активну участь у забезпеченні громадського порядку при проведенні евакуації.

5. У концепції побудови інтегрованих систем безпеки закладів галузі охорони здоров'я повинні бути визначені цілі й завдання системи безпеки, принципи її організації, функціонування й правові основи, види загроз безпеки й ресурси, що підлягають захисту, а також основні напрямки робіт з реалізації комплексу заходів забезпечення безпеки, включно з контрольно-пропускним режимом.

6. При вирішенні завдання протидії тій чи іншій загрозі розглядаються в сукупності всі елементи системи: дії підрозділів охорони, технічні рішення й організаційно-адміністративні заходи. Застосування комплексного підходу на етапі розробки системи контрольно-пропускного режиму дозволить уникнути зайвих витрат часу й ресурсів при створенні інтегрованої системи безпеки закладів галузі охорони здоров'я.

7. На сучасному етапі розвитку України як незалежної держави особливого значення набуває рівень законодавчого, нормативно-правового й організаційного регулювання охоронної діяльності, що зумовлює ступінь ефективності функціонування служб охорони в закладах галузі охорони здоров'я.

8. Охоронна діяльність є специфічним, особливим видом діяльності, при здійсненні якої необхідні певна спеціалізація і відповідний рівень підготовки фахівців до виконання своїх обов'язків у закладах галузі охорони здоров'я, без яких протидіяти кваліфікованим злочинним посяганням неможливо.

9. Охоронна діяльність пов'язана з ризиком для життя не тільки для самих працівників служби охорони, а й для контингентів осіб, які знаходяться у закладах галузі охорони здоров'я і на їх території, що потребує більш ретельної їх фахової підготовки й покращання організації діяльності служби охорони.

10. Сферу охоронних послуг в Україні представляє Департамент поліції охорони як міжрегіональний територіальний орган Національної поліції і територіальні органи поліції охорони, а також декілька тисяч недержавних охоронних структур, що мають відповідні ліцензії. Розглядаючи питання щодо розширення кола повноважень недержавних охоронних структур чи спрощення процедури їх ліцензування, обов'язково слід враховувати національну соціально-політичну обстановку й недосконале врегулювання особливостей діяльності в цій сфері на законодавчому рівні.

11. Порівняльно-правовий аналіз регулювання й функціонування охоронних структур у закордонних державах дає підстави стверджувати, що вони посідають чільне місце в системі органів, які здійснюють запобігання правопорушенням, у тому числі в закладах галузі охорони здоров'я.

12. Системи безпеки, призначені для захисту об'єктів галузі охорони здоров'я від загроз, пов'язаних із діями людини (терористичний акт), техногенних або природних сил, повинні включати систему ідентифікації за принципом «свій/чужий» або за рівнем доступу для захисту як закладів галузі охорони здоров'я від проникнення сторонніх осіб, так і їх контингентів — від небезпечних факторів, якщо вони є на об'єкті.

13. Встановлюючи й забезпечуючи порядок переміщення персоналу, пацієнтів і відвідувачів у приміщеннях і по території закладів галузі охорони здоров'я, система контрольно-пропускного режиму вирішує не тільки проблеми безпеки у закладах галузі, а й питання дотримання встановленого режиму закладу й раціональної організації праці його персоналу.

14. Організаційно-адміністративні заходи й інженерно-технічні рішення в системі контрольно-пропускного режиму не можуть ефективно діяти окремо від інших елементів системи безпеки закладів галузі охорони здоров'я і повинні в неї органічно входити. Саме тому системи контролю доступу є обов'язковою структурою інтегрованих систем безпеки.

Перспективи подальших досліджень полягають у необхідності продовження публічного вивчення й обговорення всієї багатогранної проблематики діяльності охоронних служб у закладах галузі охорони здоров'я із залученням керівників галузі й закладів охорони здоров'я, фахівців охоронних служб і правоохоронних органів для цілеспрямованого аналізу й оцінки законодавчої і нормативно-правової бази охоронної діяльності в Україні з метою можливого її використання для створення служб охорони й забезпечення запобігання скоєнню злочинів у закладах галузі охорони здоров'я.

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

Список літератури

1. Бесчастний В. Кримінологічний аналіз стану злочинності в Україні. Кримінологія. 2017. № 1. С. 207-213.

2. Державна служба статистики України. Україна у цифрах 2017 р. Статистичний збірник. Правосуддя та злочинність. К.: Б.в., 2018. С. 63-68.

3. Лунев В.В. Преступность XX века: мировые религиозные и российские тенденции. Москва: Волтерс Клувер, 2005. 912 с.

4. Про зареєстровані кримінальні правопорушення й результати їх досудового розслідування (2011–2019 рр.): статистична інформація Генеральної прокуратури України. URL: http://www.gp.gov.ua/ua/statinfo.html.

5. Литвин О.П. Тенденції сучасної злочинності в Україні. Науковий вісник Національної академії внутрішніх справ. 2013. № 2. С. 96-105.

6. Мокляк В.В. Кримінологічний аналіз кількісних та якісних показників вимірювання терористичної злочинності в Україні. Национальный юридический журнал: теория и практика. 2018. № 4. С. 159-163.

7. Васьковська В.П. Складові елементи поняття безпеки людини в структурі права людини на безпеку. Науковий вісник Юридичної академії МВС. 2014. № 4. С. 134-140.

8. Безопасность пациента. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Никонова. Москва: ГОЭТАР- Медиа, 2010. 184 с.

9. Некрасов Д.К., Потапов В.И., Федотов С.А., Бук Т.Н. Разработка документов планирования и обеспечение антитеррористических мероприятий и общественной безопасности в лечебно-профилактических учреждениях: методические рекомендации. Москва: Б.и., 2012. 10 с.

10. Ильин Л.А., Савкин М.Н., Гринев М.П. Радиологический терроризм — от гипотетических предположений к современным реалиям. Здравоохранение Российской Федерации. 2008. № 1. С. 11-12.

11. Закон України «Про внесення змін до законів України щодо боротьби з тероризмом» № 1313-VII від 05.06.2014.

12. Указ Президента України «Про Концепцію боротьби з тероризмом в Україні» № 53/2019 від 5.03.2019.

13. Зайцев І. Спаси і збережи. Український діловий тижневик «Контракти». 2005. № 12. С. 18.

14. Вальков А.В., Коряковский Л.Н. Разработка плана действий персонала учреждений здравоохранения при угрозе или совершении теракта. Медицина катастроф. 2012. № 3–4. С. 60.

15. Кочін І.В., Акулова О.М. Діяльність Державної служби медицини катастроф України з протидії біологічному, хімічному та ядерному тероризму: навчальний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2010. 128 с.

16. Кочін І.В., Горпенко С.В., Трошин Д.О., Курочка В.Л. Діяльність лікувально-профілактичних установ і організація заходів щодо забезпечення безпеки при загрозах терористичних актів. Медицина неотложных состояний. 2015. № 4(67). С. 105-111.

17. Шелепов А.М., Кульнев С.В., Лемешкин Р.Н., Березин А.И., Быков А.Ю. Организация мероприятий по обеспечению безопасности персонала и больных в военно-лечебном учреждении при угрозе террористического акта. Вестник российской военно-медицинской академии. 2013. № 3(43). С. 149-155.

18. Хорт І.В. Правове регулювання діяльності суб'єктів охоронної діяльності та шляхи його вдосконалення. Наукові праці МАУП. 2012. Вип. 3(38). С. 105-109.

19. Долгий О.А. Проблеми правового регулювання охоронної діяльності податкових органів. Регіональні проблеми боротьби з економічною злочинністю. Донецьк, 2013. С. 200-209.

20. Калайда М.М. Проблеми організаційно-правового регулювання охоронної діяльності в Україні. Науковий вісних Ужгородського національного університету. 2015. URL: http://eprints.kname.edu.ua/38602/1/71-75.pdf.

21. Курило В.І. Правові засади охоронної діяльності: навчальний посібник. Київ: Кондор, 2005. 182 с.

22. Лосенко М. Нормативне регулювання охоронної діяльності. URL: https://pravdop.com/ua/publications/kommentarii-zakonodatelstva/normativnoe-regulirovanie-ohrannoy-deyatelnosti/.

23. Лудчак П.Я. Адміністративно-правові основи діяльності приватних охоронних структур та їх взаємодія з ОВС України. URL: https://studfiles.net/preview/5776835.

24. Потайчук І. В. Державний контроль за діяльністю приватних охоронних підприємств. Часопис Національного університету «Острозька академія». Серія «Право». 2017. № 1(15). URL: http://lj.oa.edu.ua/articles/2017/n1/17pivpop.pdf.

25. Юрко С.С. Проблеми правового регулювання недержавної охоронної діяльності в Україні. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія «Право». 2014. Вип. 27. Т. 3. С. 160-163.

26. Контент-анализ. URL: https://www.krugosvet.ru/enc/lingvistika/kontent-analiz.

27. Разведка на основе открытых источников. URL: http://www.in4sec.com.ua/razvedka-na-osnove-otkry-ty-h-istochnikov-open-source-intelligence-osint/.

28. Калинин Г. Негосударственная служба безопасности в Украине: текущий момент и перспективы. Служба безопасности. 2011. № 10. С. 18-19.

29. Закон України «Про охоронну діяльність» № 2581-VIII від 02.10.2018.

30. Постанова КМУ «Про затвердження Ліцензійних умов провадження охоронної діяльності» від 18 листопада 2015 р. № 960.

31. Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності» від 21.06.2018 № 2473-VIII.

32. Журавлев С.Ю. Частная охрана. Москва: Здоровье народа, 2013. 270 с.

33. Литвин О.П. Організаційно-правові засади безпеки підприємництва і проблеми з провадженням охоронної діяльності

суб'єктів недержавної форми власності. Недержавна система безпеки підприємництва як складова національної безпеки України. Київ, 2011. С. 114-130.

34. Курило В.І. Правовий статус працівників охоронних підприємств щодо зберігання, носіння та застосування спеціальних засобів та зброї. Право України. 2013. № 3. С. 12-13.

35. Каленяк В.П. Приватна охоронна діяльність: зарубіжний досвід та можливість його використання в Україні. Персонал: журнал інтелектуальної еліти. 2007. № 5. URL: http://personal.in.ua/article.php?ida=504.

36. Єлісєєва М.В. Імплементуваня норм законодавства та досвіду закордонних країн у сфері приватної охоронної діяльності та можливість його використання в Україні. Актуальні проблеми вітчизняної юриспруденції. 2017. Спецвипуск. Ч. 1. С. 126-129.

37. Безопасность пациента. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Никонова. Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2010. 184 с.

38. Ярочкин В.И., Бузанова Я.В. Теория безопасности. Москва: Академический проект; Фонд «Мир», 2012. 176 с.

39. Аскор В.Г. Автоматизоване робоче місце охоронної служби. Автоматизація технологічних процесів та промислова екологія. Київ, 2012. Вип. 1. С. 67- 69.

40. Толочек В.А. Организационная психология: управление персоналом ЧОП и СБ. Москва: Школа охраны «Баярд», 2011. 112 с.

41. Дшхунян В.Л., Шаньгин В. Электронная идентификация. Бесконтактные электронные идентификаторы и смарт-карты. Москва: Издательство АСТ, 2004. 696 с.

42. Кочин И.В, Царев В.В., Мирошниченко В.П., Хандога Э.В., Трошин Д.А. Совершенствование процесса идентификации в деятельности службы медицины катастроф на основе информационных технологий при организации и оказании экстренной медицинской помощи населению в зоне локальных вооруженных конфликтов. Военная медицина. 2017. № 4. С. 134-138.

43. Рувинова Э.В. Радиочастотная идентификация. Бесконтактная технология. Электроника, наука, технология, бизнес. 2004. № 6. С. 28-29.

44. Проценко А.М., Комарова И.Н., Любинский А.В. Применение смарт-карт-технологий в здравоохранении: фантастика или реальность. Врач и информационные технологии. 2005. № 2. С. 66-69.

45. Крейса У. Преимущества штрихового кодирования в области здравоохранения. Фармакологический вестник. 2006. № 14(419). С. 15-18.

46. Кузнецов П.П., Столбов А.П. Автоматизированная обработка и защита персональных данных в медицинских учреждениях. Москва: ИД «Менеджер здравоохранения», 2010. 270 с.

47. Кудрина В.Г., Андреева Т.В., Дзеранова Н.Г. Эффективность обучения медицинских работников информационным технологиям. Москва: ИД «Менеджер здравоохранения», 2013. 248 с.

48. Лаврус В.С. Системы сигнализации и замки. URL: http://www. mdsafe.com.ua

49. Омельченко С.Р. Системи сигналізації. URL: http://www.allbest.ru/referat.

50. Автоматизовані робочі місця (АРМ) фахівців медичної установи. URL: http://medexpert.ua/ua/funktsionalni-mozhlivosti/arm-spetsialista].

51. Медицинская информационная система для автоматизации медицинских учреждений. Система управления медицинским центром. URL: http://www.cybsys.ru/prodpoli.

52. Лаврус В.С. Охранные системы. URL: http://www.mdsafe.com.ua.

53. Мокренко П.В. Елементи і пристрої фізичної та електронної охорони об'єктів. Львів: Фенікс, 2010. 185 с.

54. Лаврус В.С. Системы охранной сигнализации. URL: http://www.mdsafe.com.ua.

55. Айрапетян В.С., Бакуменко М.С., Губин С.Г. Методы обнаружения взрывчатых веществ. URL: file:///D:/ %D0 %97 %D0 %B0 %D0 %B3 %D1 %80 %D1 %83 %D0 %B7 %D0 %BA %D0 %B8/metody-obnaruzheniya-vzryvchatyh-veschestv.pdf.

Отримано/Received 02.09.2019
Рецензовано/Revised 05.10.2019
Прийнято до друку/Accepted 26.10.2019

Кочин И.В.
ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина

Организация охраны медицинских учреждений

Резюме. Медицинские учреждения часто становятся объектами совершения противоправных действий из-за наличия наркотических, спиртосодержащих и дорогих медицинских препаратов, а также ценного диагностического оборудования и оргтехники. Ситуация осложняется тем, что медицинский и вспомогательный персонал, пациенты и посетители в случае нападения не могут в полной мере противостоять преступным элементам. Руководство учреждений здравоохранения в первую очередь должно обеспечить безопасность, то есть охрану учреждений, персонала, пациентов и посетителей, а потому должно выполнить необходимое планирование, тщательную разработку и внедрение охранных систем вместе с комплексом мероприятий административного характера. Целью работы является определение особенностей охранной деятельности в сфере защиты учреждений здравоохранения, проведение анализа законодательного и нормативно-правового обеспечения деятельности лицензированных охранных структур, а также их деятельности в сфере здравоохранения, определение потребности в организации таких служб и обоснование концептуальных основ построения интегрированных систем безопасности учреждений здравоохранения. Проведен общий и целенаправленный анализ и оценка законодательной и нормативно-правовой базы охранной деятельности в Украине с целью возможности ее использования для создания служб охраны и обеспечения предупреждения совершения преступлений в учреждениях здравоохранения. Проведено аналитическое исследование по обработке большого количества информационных источников (более 110) относительно создания и деятельности служб охраны в Украине и иностранных государствах с использованием методов Content analysis и Open Source Intelligence (OSINT). Исследована профессиональная отечественная и иностранная специальная литература, а также информация из Интернета об организации, деятельности, управлении и техническом осна-

щении служб охраны в различных учреждениях, в том числе и в учреждениях здравоохранения. В результате исследования, проведенного с привлечением профессиональных экспертов службы охраны труда, службы безопасности, пожарной охраны, Государственной службы охраны при Министерстве внутренних дел Украины, относительно организации и урегулирования оптимального функционирования служб охраны в учреждениях здравоохранения выявена насущная необходимость в их создании для обеспечения безопасности, защиты персонала и пациентов, что будет способствовать предупреждению совершения противоправных действий. Рассмотренная проблематика функционирования служб охраны в учреждениях здравоохранения актуальна, требует дальнейшей разработки и обсуждения на страницах журнала с привлечением руководителей отрасли и учреждений здравоохранения, специалистов охранных служб и правоохранительных органов.

Ключевые слова: охранная деятельность; учреждение здравоохранения; обзор

I.V. Kochin
State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine

Organization of security of healthcare facilities

Abstract. Healthcare facilities often become objects of unlawful acts due to availability of narcotic, alcohol-containing and expensive medicines, as well as valuable diagnostic and office equipment. The situation is complicated by the fact that medical and support staff, patients and visitors are not able to fully resist the criminals in case of an attack. The management of healthcare facilities must first of all ensure safety, that is, protection of facilities, personnel, patients and visitors, and, therefore, carry out the necessary planning, careful development and implementation of security systems, along with a set of administrative measures. The aim of work is to determine the characteristics of security activities in the area of security of healthcare facilities, to analyze the legislative and regulatory support of licensed security structures, as well as their activities in the health sector and to determine the needs for organizing such services, justify the conceptual basis for building integrated security systems. The author has carried out general and targeted analysis and assessment of the legislative and regulatory framework of security activities in Ukraine in the view of possibility of its use to create security services and ensure the prevention of crime in healthcare facilities. Analytical study of a large number of sources (over 110) on the foundation and activities of security services in Ukraine and abroad has been conducted with Content analysis and Open Source Intelligence methods. The professional domestic and foreign special literature is studied, as well as information from the Internet about organization, activities, management and technical equipment of security services in various institutions, in particular healthcare facilities. As a result of a study conducted with the involvement of professional experts from the labor protection, security service, fire-fighting service, and State Security Service under the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, it was proved that the organization of optimal functioning of security services in healthcare facilities is urgently needed to ensure safety and to protect personnel and patients from commitment of unlawful acts. The considered range of problems regarding the functioning of security services in healthcare facilities is topical and requires further development and discussion on the pages of the journal with the involvement of leaders of industry and healthcare facilities, security professionals and law enforcement agencies.

Keywords: security activities; healthcare facilities; review

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 616.127-005.4+616.127-022]-076:577.17 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196924

Яковлева Л.М., Матузок О.Е.
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

Ушкодження міокарда

Резюме. *В огляді подані відомості про клінічні відмінності між типами інфаркту міокарда, викладені відповідно до Четвертого універсального визначення інфаркту міокарда. Показано центральне місце тропоніну як маркера ушкодження серцевого м'яза в сучасній діагностиці інфаркту міокарда, зокрема важливість контролю цього показника в динаміці. Позначено місце неішемічного ушкодження міокарда як стану з підвищенням тропоніну за відсутності клінічних даних на користь міокардіальної ішемії. Викладена патофізіологія ішемічного ушкодження як динамічного процесу, короткострокових змін у вигляді «ішемічного каскаду», в тому числі механізми перевантаження кардіоміоцитів кальцієм. Показані механізми адаптивних реакцій серця до умов ішемії — глибокого сну й оглушення міокарда, а також клінічні ситуації, в яких можливий розвиток цих станів. Наведено можливі причини неішемічного ушкодження серцевого м'яза, зокрема серцева недостатність, запальні захворювання, кардіоміопатії, порушення ритму і повторні дефібриляції, інвазивні процедури і механічне ушкодження серця, інфільтрація міокарда, тромбоемболія легеневої артерії, хронічні захворювання нирок, сепсис, токсична дія деяких ліків, зокрема хіміопрепаратів, що застосовуються в онкологічній практиці. При серцевій недостатності показана можливість витоку тропоніну з ушкоджених кардіоміоцитів за відсутності некрозу клітин, при перерозтяганні стінки серця внаслідок перевантаження тиском і/або об'ємом. При сепсис-індукованій кардіоміопатії показано вплив на міокард запальних цитокінів і механізму, що призводять до активації індуцибельної синтази оксиду азоту, порушення функції мітохондрій, енергетичного дефіциту в клітинах. На прикладі кардіоміопатії такоцубо описаний механізм ушкодження міокарда під дією катехоламінів, зі специфічною локалізацією зони порушеної скоротливості, яка не відповідає розподілу коронарного кровотоку.*

Ключові слова: *інфаркт міокарда; неішемічне ушкодження міокарда; тропонін; септична кардіоміопатія; кардіоміопатія такоцубо; серцева недостатність*

Вступ

Останнім часом багато уваги в літературі приділяється ушкодженню міокарда. Підвищення рівня тропоніну, орган-специфічного структурного протеїну, наявного тільки в серцевому м'язі понад 99-й перцентиль верхньої межі норми, — чутливий лабораторний маркер ушкодження кардіоміоцитів, який, на жаль, не надає інформації щодо причини загибелі клітин. Серед серцевих причин ушкодження кардіоміоцитів найбільш очевидною є інфаркт міокарда (ІМ), а також серцева недостатність, перикардит/міокардит, кардіоміопатії, в тому числі кардіоміопатія такоцубо, порушення ритму, серцеві оперативні втручання та інвазивні процедури, забій серця, дисекція аорти, повторні дефібриляції, інфільтрація міокарда [8, 17]. Несерцеві причини включають тромбоемболію легеневої артерії, термінальні стадії хронічної хвороби нирок, сепсис і критичні стани, рабдоміоліз, фізичне навантаження, опіки, токсичну дію деяких ліків, інсульт та інші стани [9].

Термін «гострий інфаркт міокарда» правильно застосовувати за наявності гострого ушкодження міокарда і клінічних даних на користь гострої ішемії міокарда (хоча б одне з наступного: симптоми ішемії міокарда; нові ішемічні зміни на електрокардіограмі (ЕКГ); поява патологічних зубців Q; втрата міокарда за даними методів візуалізації, що відповідає ішемічному ураженню; виявлення внутрішньокоронарного тромбу — за

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Матузок Ольга Едуардівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри кардіології та функціональної діагностики, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: olgamatuzok@gmail.com
For correspondence: Olga Matuzok, PhD, Assistant at the Department of cardiology and functional diagnostics, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: olgamatuzok@gmail.com

винятком інфаркту 2-го і 3-го типу) [17]. Перший тип ІМ відповідає механізму атеротромбозу, 2-й тип — порушенню балансу потреби в кисні та його доставки (в тому числі за наявності фіксованих атеросклеротичних стенозів коронарних артерій), 3-й тип — раптовій серцевій смерті за наявності клінічних або патоморфологічних даних на користь ішемії міокарда. Типи 4 та 5 відповідають ІМ після інвазивних втручань: 4а — пов'язаний з процедурою стентування, 4б — тромбоз стента. Тип 5 — інфаркт міокарда після аортокоронарного шунтування.

Отже, хворому з підвищеним рівнем тропоніну за наявності клінічних ознак міокардіальної ішемії проводиться диференціальна діагностика між підтипами інфаркту міокарда; за відсутності ознак ішемії має місце ушкодження міокарда [17]. Варто відмітити, що ушкодження міокарда може вважатись гострим тільки при виявленні динаміки (підвищення або зниження) рівня тропоніну, тобто потрібні щонайменше 2 послідовних визначення [18]. Сучасні лабораторні методи визначення тропоніну дозволяють виявляти загибель дуже малої кількості міокарда, що не перевищує 1 грама [8].

Ішемічне ушкодження міокарда

При ішемії міокарда в першу чергу страждають енерговитратні процеси, відбувається послідовна зміна властивостей міокарда, яка, по суті, є адаптивною реакцією. Адаптацію міокарда до умов ішемії можна розділити на два етапи — короткочасну захисну реакцію і тривалу фазу виживання. Етап короткочасної захисної реакції може бути поданий у вигляді «ішемічного каскаду» [5]:

— порушення коронарної перфузії і доставки кисню;

— виснаження запасів макроергічних фосфатів в міокарді, в першу чергу креатинфосфату. Виснаження основних енергетичних субстратів призводить до активації в кардіоміоцитах анаеробного гліколізу, який супроводжується енергетичним дефіцитом, продукцією лактату, накопиченням H^+ і зниженням внутрішньоклітинної pH;

— зміна механічних властивостей міокарда:

- порушення скоротливості міокарда. Із зниженням концентрації креатинфосфату і аденозинтрифосфату (АТФ) в клітинах підвищується концентрація неорганічного фосфору, який вже через кілька секунд після порушення коронарної перфузії пригнічує скоротливість міокарда. Скорочення м'язового волокна здійснюється завдяки ковзанню актинових та міозинових ниток одна щодо одної, а для цього використовується енергія АТФ. Тому при ішемії, в умовах енергодефіциту, скоротливість міокарда прогресивно знижується;

- порушення діастолічного розслаблення. Дефіцит АТФ обумовлює неефективність роботи енерговитратних кальцієвих насосів, які в нормі здійснюють зворотний транспорт Ca^{2+} після скорочення кардіоміоцитів;

— зміна електричних властивостей міокарда. Рушійним механізмом Na^+/K^+-насоса є мембранний транспортний білок Na^+/K^+-АТФаза, який розщеплює АТФ до аденозиндифосфату (АДФ) і фосфату. Отримана енергія в нормі витрачається на транспорт іонів проти градієнта їх концентрацій в фазу швидкої реполяризації. Про неефективність роботи Na^+/K^+-насоса свідчать зміщення сегмента ST й інверсія зубця Т на клінічній електрокардіограмі;

— поява ангінозного болю (можливо, через накопичення в ішемізованій зоні аденозину, який утворюється при розщепленні АДФ);

— некроз міокарда або реперфузія з розвитком постішемічної дисфункції. У нормі одним з механізмів видалення Ca^{2+} після скорочення є Na^+/Ca^{2+}-обмін, який не є енерговитратним і полягає в переміщенні електролітів згідно з градієнтом концентрацій: Na^+ — у клітину, Ca^{2+} — у позаклітинний простір. Надалі Na^+ видаляється з клітки проти градієнта концентрації, для чого використовується енергія Na^+/K^+-насоса. При ішемії з метою підтримки pH H^+ через мембрану кардіоміоцитів вільно обмінюються з Na^+. Після реперфузії клітина містить надмірну кількість Na^+, що знижує інтенсивність Na^+/Ca^{2+}-обміну. За таких умов кардіоміоцит перевантажений Ca^{2+}, що призводить до порушення діастолічної функції міокарда. Другий етап (фаза виживання) забезпечує збереження міокарда протягом тривалого часу. Такий метаболічний захист проявляється особливими ішемічними станами: оглушенням, глибоким сном, прекондиціонуванням [1, 3].

Оглушення (Stunning) міокарда — післяішемічна дисфункція міокарда у вигляді порушення процесів розслаблення — скорочення, клінічно виражається пригніченням насосної функції серця і зберігається протягом декількох хвилин або днів після відновлення коронарного кровотоку [4].

Стан оглушення міокарда може розвиватися:

— у сегментах міокарда, прилеглих до вогнищ некрозу;

— після тимчасового підвищення потреби міокарда в кисні в ділянках, що живляться від частково стенозованої артерії;

— внаслідок ефективної тромболітичної терапії або перкутанного втручання при гострому коронарному синдромі;

— у міокарді передсердь після відновлення синусового ритму у пацієнтів з миготливою аритмією, що збільшує ризик утворення тромбів у передсерді та зумовлює відсутність передсердного внеску в діастолічне наповнення шлуночків.

Типовим клінічним проявом оглушення міокарда є стан «тяжкого, кам'яного серця», в основі якого лежить порушення діастоли лівого шлуночка — «неефективна діастола» [10]. Цей феномен можна пояснити:

— утворенням надмірної кількості вільних кисневих радикалів після відновлення коронарного кровотоку, що призводить до денатурації протеїнів, інактивації ферментів, активації перекисного окиснення ліпідів і, в результаті, до апоптозу кардіоміоцитів;

— некерованим входженням Ca^{2+} і його надмірним накопиченням в цитоплазмі кардіоміоцитів в результаті ушкодження сарколеми перекисним окисненням ліпідів після реперфузії, порушенням меха-

нізмів його зворотного транспорту. Перевантаження кардіоміоцитів Ca^{2+} може активувати ферменти, що викликають протеоліз міофібрил. Необхідність ресинтезу нових міофіламентів є одним з чинників, що визначають тривалість відновлення скоротливої функції кардіоміоцитів. Таким чином, порушення скоротливої функції кардіоміоцитів при оглушенні міокарда є наслідком накопичення надмірної кількості цитозольного Ca^{2+} [14].

У підтримці оглушення міокарда беруть участь і мікросудинні порушення, які в більшості випадків мають вторинний характер, внаслідок агрегації формених елементів крові на тлі «контрактури» міокарда. Виживання клітин протягом певного періоду ішемії можливе завдяки існуванню низки захисних механізмів, спрямованих перш за все на обмеження витрат АТФ в міофібрилах, які реалізуються через зниження чутливості скоротливого апарату до Ca^{2+}.

Гібернація (Hybernatin) міокарда — порушення локальної скоротливості лівого шлуночка, що швидко виникає у відповідь на помірне зниження коронарного кровотоку. Для гібернованого міокарда характерне хронічне зниження скоротливої здатності кардіоміоцитів при збереженні їх життєздатності [4].

Мінімізація обмінних та енергетичних процесів в м'язі серця з метою збереження життєздатності кардіоміоцитів дозволила деяким дослідникам назвати цю ситуацію або «розумне серце» (Smart Heart), або «самозбереження серця» (Self-preservation Heart). Італійські дослідники подібний стан серцевого м'яза визначили як «міокардіальна летаргія». Клінічними станами, при яких спостерігається гібернація, є стабільна і нестабільна стенокардія, постінфарктний кардіосклероз, «німа» ішемія, хронічна серцева недостатність [2].

З точки зору патофізіологічних процесів адаптації до стресових ситуацій гібернований міокард — «механізм саморегуляції, що адаптує функціональну активність міокарда до умов ішемії», тобто своєрідна захисна реакція на неадекватне зменшення коронарного кровотоку. Для гібернованого міокарда характерні певні морфологічні зміни, які виявляються під час мікроскопічних досліджень. Перш за все це втрата кардіоміоцитами скорочувального матеріалу, зменшення міофібрил, заповнення глікогеном простору, який займали міофіламенти, зменшення саркоплазматичного ретикулуму, зникнення Т-тубул, зморщування ядер клітин, що містять дисперсний гетерохроматин. Разом з тим відсутні дегенеративні зміни (вакуолізація, набряк, набухання мітохондрій, розрив мембран, жирові включення), які мають місце при ішемічному ушкодженні [5].

При гібернації міокарда відзначаються також деякі особливості метаболізму: уміст АТФ в кардіоміоцитах практично не змінюється, в нормальних межах зберігається мітохондріальна функція, але міокард більш активно поглинає глюкозу, і в ньому стимулюється синтез глікогену. Саме ці біохімічні особливості дають можливість виявити гібернований міокард за допомогою радіоізотопних методів із застосуванням F-18-діоксиглюкози і С-11-ацетату. В цьому випадку виявляють кровотік-метаболічну невідповідність: зниження перфузії міокарда при нормальному або підвищеному поглинанні глюкози. Критичною стадією глибокого сну може стати апоптоз міокардіоцитів, що призводить до зниження маси функціонуючого міокарда [5].

Неішемічне ушкодження міокарда

Описані множинні механізми ушкодження міокарда при серцевій недостатності. Некроз кардіоміоцитів може бути наслідком субендокардіальної ішемії. Тропонін може вивільнюватись з ушкоджених, але живих кардіоміоцитів через збільшення проникності мембрани і витік цитозольного пулу тропоніну. Цей механізм пов'язаний з розтягуванням і опосередкований інтегринами, підвищенням переднавантаження та післянавантаження [20]. В експерименті показано, що навіть короткотривале (протягом 1 години) підвищення артеріального тиску запускає механізм апоптозу кардіоміоцитів без ознак некрозу та викликає підвищення рівня тропоніну [13]. У хворих на хронічну серцеву недостатність високочутливий тропонін Т є потужним та незалежним предиктором серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин, а також серцево-судинних госпіталізацій [7].

Хворим на сепсис властива специфічна кардіоміопатія, що характеризується дилатацією лівого шлуночка, зниженням фракції викиду та відновленням функції міокарда через 7–10 днів. Підвищення тропоніну зустрічається у 43–85 % хворих з септичним шоком та асоційоване з вищою летальністю [16]. З експериментальних робіт відомо, що порушення функції міокарда при сепсисі розвивається, незважаючи на достатню міокардіальну перфузію та адекватне постачання кисню [11, 21]. Основними механізмами ушкодження міокарда вважають вплив запальних цитокінів та ендотоксинів і дисфункцію мітохондрій [16]. При фагоцитозі патогена макрофаги секретують інтерлейкін-1 і фактор некрозу пухлини α, які знижують концентрації кальцію в саркоплазматичному ретикулумі, призводячи до порушення функції кардіоміоцитів. Фактор некрозу пухлини α індукує синтез індуцибельної форми синтази оксиду азоту (iNOS) в мононуклеарах периферичної крові. З цих клітин iNOS в мікровезикулах потрапляє в різні клітини, в тому числі кардіоміоцити, та синтезує в них дуже високі (токсичні) концентрації NO і пероксинітрит, викликаючи в експерименті пригнічення функції серця та гіпотензію [19]. Ендотоксемія, властива сепсису, призводить до порушення функції мітохондрій, які стають джерелом продукції вільних радикалів. Відбувається пригнічення окиснювального фосфорилювання, перевантаження мітохондрій кальцієм, порушення утворення нових мітохондрій, що призводить до дефіциту енергії в клітинах [15]. В експерименті порушення скоротливості міокарда корелює з порушенням функції мітохондрій [16].

Для кардіоміопатії такоцубо властивий гострий біль у грудях, зміни на ЕКГ, що імітують гострий інфаркт міокарда, транзиторна систолічна дисфункція лівого шлуночка, підвищення рівня тропоніну, але при цьому 70–90 % хворих не мають атеросклеротичного ураже-

ня судин; у типових випадках захворювання розвивається після емоційного стресу або фізичного перевантаження. Можливими етіологічними факторами можуть бути патологія центральної нервової системи та феохромоцитома, а в експерименті — введення адреноміметиків. Патофізіологічним механізмом захворювання вважають симпатичну стимуляцію міокарда; надлишок катехоламінів викликає оглушення міокарда. Можливі механізми включають спазм міокардіальних мікросудин, а також пряму токсичність катехоламінів через перевантаження кардіоміоцита кальцієм. Стимуляція β-адренорецепторів здатна активізувати ендотеліальну NO-синтазу, що призводить до синтезу вільних радикалів. Щільність β-адренорецепторів найвища у верхівці серця, чим пояснюють типове для кардіоміопатії такоцубо ураження верхівки, що не відповідає басейнам кровопостачання коронарних артерій [12].

В онкологічній практиці можливе пряме ушкодження міокарда за рахунок компресії клітин при інфільтрації міокарда, а також під впливом кардіотоксичних хіміопрепаратів. Ще один механізм ушкодження кардоміоцитів пов'язаний з надмірним розтягуванням стінки серця при перевантаженні тиском (артеріальна та легенева гіпертензія, аортальний стеноз, збільшення постнавантаження правого шлуночка) або перенавантаженні об'ємом (клапанна регургітація, хронічні захворювання нирок, що супроводжуються хронічною гіперактивацією ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатоадреналової систем) [9]. Відомо, що у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію підвищення тропоніну корелює з показником спекл-трекінгу — глобальним продольним стрейном [6].

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

Список літератури

1. Атрощенко Е.С. Новые ишемические синдромы — новая цель для кардиологов. Сердце. Журнал для практикующих врачей. 2006. Т. 5. № 2(26). 73-78.

2. Лутай М.И. Особенности формирования дисфункции левого желудочка у больных ИБС. Клиническое значение асинергии. Здоров'я України, тематический номер. 2009. 36-38.

3. Сидоренко Г.И. Новые ишемические синдромы. Руководство по кардиологии. Минск, 2003. 277-289.

4. Соколова Р.И., Жданов В.С. Механизмы развития и проявления «гибернации» и «станинга» миокарда. Кардиология. 2005. 9. 71-78.

5. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца. М.: Медицина, 2008. Т. 2. 623 с.

6. Agarwal A., Yousefzai R., Shetabi K. et al. Relationship of cardiac troponin to systolic global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy. Echocardiography. 2017. 34(10). 1470-1477. https://doi.org/10.1111/echo.13645.

7. Aimo A., Januzzi Jr J.L., Vergaro G. et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure: an individual patient data meta-analysis. Circulation. 2018. 137(3). 286-297. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560.

8. Akwe J., Hakford B., Kim E. et al. A Review of Cardiac and Non-Cardiac Causes of Troponin Elevation and Clinical Relevance. Part I: Cardiac Causes. Journal of Cardiology & Current Research. 2017. 10(3). e00360. DOI: 10.15406/jccr.2018.11.00360.

9. Akwe J., Halford B., Kim E. et al. A Review of Cardiac and Non-Cardiac Causes of Troponin Elevation and Clinical Relevance Part II: Non Cardiac Causes. J. Cardiol. Curr. Res. 2018. 11(1). 00364. DOI: 10.15406/jccr.2018.11.00364.

10. Braunwald E. Heart Disease. Second Edition. 1984. W.B. Saunderes Company.

11. Cimolai M.C., Alvarez S., Bode C. et al. Mitochondrial mechanisms in septic cardiomyopathy. International Journal of Molecular Sciences. 2015. 16(8). 17763-17778. https://doi.org/10.3390/ijms160817763.

12. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A. et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. European heart journal. 2018. 39(22). 2032-2046. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076.

13. Kociol R.D., Pang P.S., Gheorghiade M. et al. Troponin elevation in heart failure: prevalence, mechanisms, and clinical implications. Journal of the American College of Cardiology. 2010. 56(14). 1071-1078. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.016.

14. Opie L.H. Недавно выявленные ишемические синдромы и эндогенная цитопротекция миокарда и их роль в клинической кардиологии в прошлом и будущем. Медикография. 1999. 21(2). 65-73.

15. Pan P., Wang X., Liu D. The potential mechanism of mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy. Journal of International Medical Research. 2018. 46(6). 2157-2169. https://doi.org/10.1177/0300060518765896.

16. Sato R., Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. Journal of intensive care. 2015. 3(1). 48. DOI: 10.1186/s40560-015-0112-5.

17. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Journal of the American College of Cardiology. 2018. 72(18). 2231-2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.

18. Twerenbold R., Boeddinghaus J., Nestelberger T. et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2017. 70(8). 996-1012. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.718.

19. Webber R.J., Sweet R.M., Webber D.S. Inducible Nitric Oxide Synthase in Circulating Microvesicles: Discovery, Evolution, and Evidence as a Novel Biomarker and the Probable Causative Agent for Sepsis. The journal of applied laboratory medicine. 2019. 3(4). 698-711. https://doi.org/10.1373/jalm.2018.026377.

20. Weil B.R., Suzuki G., Young R.F. et al. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. Journal of the American College of Cardiology. 2018. 71(25). 2906-2916. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.029.

21. Yang F., Zhao L.N., Sun Y. et al. Levosimendan as a new force in the treatment of sepsis-induced cardiomyopathy: mechanism and clinical application. Journal of International Medical Research. 2019. 47(5). 1817-1828. https://doi.org/10.1177/0300060519837103.

Отримано/Received 27.09.2019
Рецензовано/Revised 24.10.2019
Прийнято до друку/Accepted 30.10.2019

Яковлева Л.Н., Матузок О.Э.
Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, г. Харьков, Украина

Повреждение миокарда

Резюме. В обзоре представлены сведения о клинических отличиях между типами инфаркта миокарда, изложенные в соответствии с Четвертым универсальным определением инфаркта миокарда. Показано центральное место тропонина как маркера повреждения сердечной мышцы в современной диагностике инфаркта миокарда, в частности важность контроля этого показателя в динамике. Обозначено место неишемического повреждения миокарда как состояния с повышением тропонина при отсутствии клинических данных в пользу миокардиальной ишемии. Изложена патофизиология ишемического повреждения как динамического процесса, краткосрочных изменений в виде «ишемического каскада», в том числе механизмы перегрузки кардиомиоцита кальцием. Показаны механизмы адаптивных реакций сердца к условиям ишемии — гибернации и оглушения миокарда, а также клинические ситуации, в которых вероятно развитие этих состояний. Приведены возможные причины неишемического повреждения сердечной мышцы, в частности сердечная недостаточность, воспалительные заболевания, кардиомиопатии, нарушения ритма и повторные дефибрилляции, инвазивные процедуры и механическое повреждение сердца, инфильтрация миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, хронические заболевания почек, сепсис, токсическое действие некоторых лекарств, в частности химиопрепаратов, применяемых в онкологической практике. При сердечной недостаточности показана возможность утечки тропонина из поврежденных кардиомиоцитов в отсутствие некроза клеток, при перерастяжении стенки сердца вследствие перегрузки давлением и/или объемом. При сепсис-индуцированной кардиомиопатии показано влияние на миокард воспалительных цитокинов и механизма, приводящих к активации индуцибельной синтазы оксида азота, нарушению функции митохондрий, энергетическому дефициту в клетках. На примере кардиомиопатии такоцубо описан механизм повреждения миокарда под действием катехоламинов, со специфической локализацией зоны нарушенной сократимости, которая не соответствует распределению коронарного кровотока.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; неишемическое повреждение миокарда; тропонин; септическая кардиомиопатия; кардиомиопатия такоцубо; сердечная недостаточность

L.M. Yakovleva, O.E. Matuzok
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Myocardial injury

Abstract. The review deals with the clinical difference between myocardial infarction types according to the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. The troponin holds a central place as the marker of cardiac muscle injury in modern diagnostics of myocardial infarction, in particular, it is important to control the troponin level in dynamic. The non-ischemic myocardial injury is described as a condition of elevated troponin level in the absence of clinical data supporting myocardial ischemia. The ischemic injury pathophysiology is represented as the dynamic process. Short-term changes, including cardiomyocyte calcium overload, are described as "ischemic cascade". The mechanisms of cardiac adaptation to the conditions of ischemia, myocardial hibernation and stunning, are described along with the clinical situations in which those conditions are likely to develop. Possible causes of non-ischemic cardiac muscle injury are provided, in particular, heart failure, inflammatory diseases, cardiomyopathies, arrhythmias and repeated defibrillations, invasive procedures and mechanic cardiac trauma, myocardial infiltration, pulmonary embolism, chronic renal diseases, sepsis, the toxicity of some medicaments, including chemotherapy used in oncologic practice. In heart failure, the possible troponin leakage from injured cardiomyocytes is shown at the absence of cell necrosis, after excessive wall stress caused by pressure and/or volume overload. In sepsis-induced cardiomyopathy, the inflammatory cytokines are described to affect myocardium along with the mechanism leading to inducible nitric oxide synthase activation, mitochondrial function disturbance, cellular energy deficient. The mechanism of catecholamine-induced myocardial dysfunction is described by the example of Takotsubo cardiomyopathy, with the specific pattern of reduced contractility that does not correspond to the coronary flow distribution.

Keywords: myocardial infarction; non-ischemic myocardial injury; troponin; sepsis-induced cardiomyopathy; Takotsubo cardiomyopathy; heart failure

Науковий огляд

Scientific Review

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

УДК 616-001.17:612.887 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196925

Сорокіна О.Ю.[1], Коваль М.Г.[2]

[1] ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

[2] КЗ «Одеський обласний клінічний медичний центр», м. Одеса, Україна

Скринінг і діагностика сепсису при тяжких опіках

Резюме. *На сьогодні багато зусиль докладається для розробки більш точної діагностики, профілактики та своєчасного виявлення сепсису у хворих різних вікових груп. Незважаючи на сучасні досягнення в профілактиці і лікуванні, сепсис залишається основною причиною смертності тяжкої опікової травми. Загроза розвитку сепсису в опікових хворих залишається до тих пір, поки рани не будуть повністю закриті. Мета огляду: розглянути сучасні дані літератури щодо скринінгу та ранньої діагностики сепсису у хворих з опіками. У статті проведено аналіз літератури з використанням PubMed, Scopus, GoogleScholar і висвітлені актуальні проблеми діагностики опікового сепсису, що виникає у хворих різних вікових груп. На третьому міжнародному консенсусі «Сепсис-3» у 2016 році сепсис був визначений як загрозлива для життя органна дисфункція, яка викликає порушення реакції організму пацієнта на інфекцію. У статті розглянуті відмінності патофізіологічних змін у ранню та пізню фази перебігу опікової хвороби, коли проявляється органна недостатність. Визначено, що при проведенні стратифікації сепсису для дорослих і дітей визначаються критерії високого, помірного та низького ризику на підставі анамнезу, змін з боку дихальної та серцево-судинної систем, шкіри, циркуляції та гідратації пацієнта. Хоча критерії розвитку опікового сепсису відповідають загальноприйнятим, проте слід враховувати розвиток системної запальної відповіді з перших днів тяжкої опікової хвороби, що відрізняє опіковий сепсис від сепсису в загальній популяції інтенсивної терапії і ускладнює діагностику і лікування. У статті розглянуті питання інформативності біохімічних маркерів, зокрема динаміки прокальцитоніну, С-реактивного білка, пресепсину. Зроблено висновок, що у хворих з термічною травмою до моменту закриття опікових ран мають місце синдром системної запальної відповіді, гіперметаболізму-гіперкатаболізму та можливі прояви органної недостатності. Тому багато наукових робот спрямовані на пошук та розробку точного алгоритму діагностики опікового сепсису. Розвиток генетичних методів дослідження опікового сепсису — один з перспективних напрямків в прогнозуванні та запобіганні тяжким ускладненням, що дозволить своєчасно спрогнозувати та корегувати розвиток сепсису.*

Ключові слова: *опіки; скринінг і діагностика сепсису; огляд*

Вступ

Зацікавленість проблемою діагностики й інтенсивної терапії сепсису і септичного шоку визначається з 2016 року та зберігається високою на даний час [1].

Згідно з третім міжнародним консенсусом «Сепсис-3», присвяченим визначенню понять «сепсис» та «септичний шок», сепсисом вважають загрозливу для життя органну дисфункцію, що викликана порушенням регуляції реакції організму пацієнта на інфекцію [2]. До клінічних критеріїв сепсису відносять підозрювану або документовану інфекцію та виявлені більше двох критеріїв за шкалою SOFA, що обумовлює підвищення госпітальної летальності більш ніж на 10 %.

За даними N. Heming et al. (2016), дуже виражена гетерогенність пацієнтів, які страждають від сепсису [3]. У версії 2016 року до Міжнародної класифікації

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Сорокіна Олена Юріївна, доктор медичних наук, завідувач кафедри медицини катастроф і військової медицини, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sorokinaeu@ukr.net, контактний телефон: +38 (050) 201-55-20.
For correspondence: Olena Sorokina, MD, PhD, Head of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sorokinaeu@ukr.net, contact phone: +38 (050) 201-55-20.

хвороб 10-го перегляду були внесені змінами, де рубрику «септицемія» замінено на 25 рубрик (із 32) «сепсис» із вказівкою на етіологічний чинник, додано рубрику септичного та ендотоксичного шоку, синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) інфекційного та неінфекційного генезу із розвитком синдрому поліорганної недостатності (СПОН) чи без неї [4].

Для раннього діагнозу сепсису була рекомендована оцінка пацієнта за шкалою qSOFA (quickSOFA — швидка SOFA) у дорослих, яка включила такі критерії: а) змінена свідомість; б) зниження систолічного артеріального тиску до 100 мм рт.ст. і менше, частота дихання більше за 22 в 1 хв, що забезпечить клініцистів простими критеріями для ідентифікації пацієнта з підозрою на сепсис та з ймовірністю смерті. Дані за шкалою qSOFA є показником, що вказує на необхідність проведення лабораторної діагностики сепсису [5].

У липні 2016 р. побачила світ публікація [6], де наведено критерії стратифікації ризику, зокрема для дорослих і дітей різних вікових категорій (до 5 років, 5–11 років, 12–17 років) з підозрою на сепсис (табл. 1).

За даними National Institute for Health and Care Excellence (2016), у людей похилого віку відповідь серцево-судинної системи на інфекцію може проявлятися розвитком нової аритмії, але не тахікардією. Оцінюючи рівень артеріального тиску (АТ), інтерпретацію слід проводити в контексті попереднього АТ хворого. Рівень АТ в межах вікової норми у дітей і молодих людей не виключає наявність сепсису. Щодо частоти серцевих скорочень, то інтерпретація серцевого ритму у хворого з підозрою на сепсис враховує вік постраждалого та наявність супутньої патології з можливим вживанням лікарських засобів, наприклад бета-блокаторів.

Моніторинг психічного стану з підозрою на сепсис рекомендовано виконувати за допомогою шкали коми Глазго або AVPU (Alert — орієнтується, Vocal — реагує на голос, Pain — реагує на біль, Unresponsive — не реагує на жодні подразники). Інтерпретувати психічний стан людини пропонують у контексті його нормальної функції. Зміни когнітивної функції дуже чутливі, оцінка повинна включати анамнез пацієнта та членів його родини, що забезпечує догляд. Рекомендовано взяти до уваги, що зміни у когнітивній функції можуть проявлятися змінами у поведінці або дратуванням як у дітей, так і у дорослих, що страждають від деменції. Необхідно звертати увагу на порушення когнітивної

Таблиця 1. Стратифікація ризику сепсису для дорослих, дітей та молоді віком від 12 років із підозрою на сепсис (NICE guidelines, 2016)

Категорія	Критерії високого ризику	Від помірного до високого ризику	Критерії низького ризику
Анамнез	Об'єктивні ознаки нового зміненого психічного стану	Анамнез зі слів пацієнта, друга або родича про нову зміну поведінки або психічного стану. В анамнезі гостре погіршення функціональної здатності. Порушення імунної системи (хвороба або наркотики, включаючи оральні стероїди). Травми, хірургія або інвазивні процедури протягом останніх 6 тижнів	Нормальна поведінка
Респіраторна система	Частота дихання: 25 вдихів за 1 хв або більше. Нова потреба в кисні (FiO_2 більше 40 %) для підтримки сатурації понад 92 % (або більш ніж 88 % за наявності відомої хронічної обструктивної хвороби легень)	Частота дихання: 21–24 за 1 хв	Немає критеріїв помірного або високого ризику
Артеріальний тиск	Систолічний артеріальний тиск 90 мм рт.ст. або менше або систолічний тиск на 40 мм рт.ст. нижче за норму	Систолічний артеріальний тиск 91–100 мм рт.ст.	Немає критеріїв помірного або високого ризику
Циркуляція і гідратація	Частота серцевих скорочень: більше 130 ударів за 1 хв. Анурія в попередні 18 год. Для катетеризованих пацієнтів діурез менше ніж 0,5 мл/кг за 1 год	Частота серцевих скорочень: 91–130 ударів за 1 хв (для вагітних жінок 100–130 ударів за 1 хв) або вперше виявлена аритмія. Анурія в попередні 12–18 год. Для катетеризованих пацієнтів діурез менше ніж 0,5–1,0 мл/кг за 1 год	Немає критеріїв помірного або високого ризику
Температура		Tympanic температура менше 36 °C	
Шкіра	Плямиста або попеляста на вигляд. Ціаноз шкіри, губ, язика. Висип не залишає слідів	Ознаки потенційної інфекції, включаючи почервоніння, припухлість або виділення в місці операційної рани чи пошкодження	Висип залишає слід

функції у людей похилого віку, що проявляються різкими змінами функціональних здібностей.

Для дорослих, молодих людей та дітей старше 12 років з підозрою на сепсис, в яких у наявності 1 або декілька критеріїв ризику, рекомендовано:

— Терміново організувати клінічний розбір для оцінки стану пацієнта та виключення діагнозів, альтернативних сепсису.

— Провести аналіз венозної крові з визначенням:

- газового стану крові, включаючи глюкозу та лактат сироватки крові;
- гемокультури;
- повного аналізу крові;
- С-реактивного білка (СРБ);
- сечовини, електролітів;
- креатиніну крові;
- часу згортання крові.

— Рекомендовано призначення антибіотиків широкого спектра дії з початкової максимальної дози (протягом 1 години після визначення).

— Обговорити питання з консультантом.

До факторів ризику розвитку сепсису відносять пацієнтів із різним порушенням цілісності шкіри — ранами, опіками та шкірними інфекціями. На сьогодні є загальновизнаним факт складності проведення диференціальної діагностики між ССЗВ у пацієнтів з тяжкими опіками та розвитком сепсису [7].

Шкіра являє собою природній бар'єр організму, який містить багато рецепторів та виконує функцію терморегуляції. При опіковій травмі цей бар'єр порушується й піддається колонізації бактеріями та грибками, що підвищує ризик розвитку раннього сепсису у хворих. Поряд з цим порушується цілісність бар'єра кишкового тракту, що призводить до транслокації бактерій та ендотоксинів. У пацієнтів з опіковою травмою наявність катетерів, зонда та ендотрахеальної трубки підвищує ризик розвитку внутрішньошпитальної інфекції.

Опікова травма більше 15 % поверхні тіла призводить до розвитку гіповолемічного шоку та, як наслідок, системного викиду цитокінів з розвитком генералізованої запальної реакції. Тривалість та вираженість системної запальної відповіді залежить від вікових й адаптивних особливостей організму, тяжкості опікової травми та супутніх захворювань. Системна запальна відповідь при великих опіках включає системне запалення, реакцію ендокринного стресу та гіперметаболізм, що призводить до гіпердинаміки кровообігу, підвищення потреби в кисні, виробництва вуглекисню, гліколізу, протеолізу, ліполізу та циклічної переробки субстрату [8].

Хворі з опіками через втрату шкіри як захисного бар'єра, розвиток глибоких гіперметаболічних реакцій схильні до сепсису весь час до повного закриття ран. Доведено, що ускладнений перебіг опікової хвороби (ОХ) асоціюється зі збільшенням площі глибокого опіку (ПГО) ($r = 0{,}373$, $p = 0{,}001$). У хворих з ПГО 20 % шанси для несприятливого перебігу ОХ вище у 3,47 раза порівняно з меншою площею ураження ($p = 0{,}047$). Подальше збільшення розміру глибокого опіку підвищує ризик розвитку ускладнень ОХ при опіку ≥ 23 % у 4,48 раза ($p = 0{,}018$) і в 9,92 раза — при ПГО ≥ 26 % ($p < 0{,}001$) [9].

Ланки капілярного тромбозу при термічному ушкодженні тканин та органів призводять до гипоперфузії та гіпоксії клітин. За даних умов клітина починає переробляти піруват у лактат. Підвищення рівня лактату в сироватці крові є показником тривалості гіпоксії та гіпоперфузії, спостерігається на початку опікової травми як відображення тяжкості [10].

Опікова травма призводить до масивного викиду медіаторів запалення в кровотік та складної системної активації імунної системи з пошкоджуючим впливом на системи та органи. Відповідь та результат цього пошкодження залежить від дефектів вродженого та набутого імунітету. Пошкодження тканин при опіках призводить до виходу сигнальних молекул небезпеки — «alarmis» DAMPS, які активують вроджений імунітет через toll-подібні рецептори на імунних клітинах (TLR) [11]. Під впливом цих процесів розвивається компенсаторний протизапальний синдром (CARS), який супроводжується імуносупресією та виробленням протизапальних цитокінів на тлі дефектів адаптивного імунітету [12]. Кожен TLR розпізнає специфічні патоген-асоційовані молекулярні патерни (PAMP). TLR4 — рецептор розпізнання патогенів (PRR), який розпізнає ліпополісахарид грамнегативних бактерій, деякі структури грибкових та мікобактеріальних патогенів, ендогенних лігандів [13]. TLR2 розпізнає PAMP грампозитивних бактерій, мікобактерій, зимозан грибів й трипаносоми [14]. Порушення експресії генів вродженого протимікробного імунітету впливають на клінічний результат захворювання. Рання діагностика цих вад дозволить своєчасно та більш успішно корегувати імунітет, тому що експресія гена змінюється залежно від тяжкості стану пацієнта, тяжкості інфекції та стану харчування. В опікових хворих септичний стан супроводжується кахексією, тому має місце ймовірне зниження експресії генів протимікробного імунітету, для кращого функціювання клітин імунної системи необхідна компенсація енергії, білка та інших поживних речовин шляхом парентерального харчування [15].

Збільшення рівня цитокінів, ендотоксинів і прозапальних інтерлейкінів IL-6, IL-10 та фактора некрозу пухлини α індукує посилений синтез прокальцитонину (ПКТ) у клітинах кишечника, легень, печінки, нирках та адипоцитах. Підвищення рівня ПКТ на початку опікової хвороби вказує на тяжкість травми та несприятливий прогноз для життя [16].

Тяжкість системної запальної відповіді відображає також С-реактивний білок, який синтезується в печінці під впливом ендотоксинів і цитокінів. Рівень СРБ корелює з площею ураження та тяжкістю опіку й відображає гомеостаз пацієнтів з опіками [17].

Сучасним маркером діагностики сепсису, за даними багатьох авторів, є пресепсин, рівень якого підвищується за наявності бактеріальної інфекції в організмі, що дає змогу диференціювати бактеріальне та небактеріальне запалення, своєчасно контролювати ефективність антибактеріальної терапії [18].

Гіповолемія, гіпоперфузія, гіпоксемія та стрес в стадії опікового шоку, а також токсемія в віддалені строки призводять до дегенеративно-запальних змін паренхіматозних органів, гострої недостатності органів, порушення всіх видів обміну, ендокринної функції печінки з підвищенням показників трансаміназ, а також стрес-індукованих виразок шлунково-кишкового тракту [19].

СПОН — це ключовий показник сепсису, проте при масивній опіковій травмі з перших днів розвивається СПОН, що є несприятливим прогнозом для хворого. Патофізіологічні зміни при опіковій травмі відрізняються у різні фази ОХ (табл. 2). Тому у пацієнтів з опіками більше 10–15 % поверхні тіла є необхідність у періопераційному анестезіологічному менеджменті з урахуванням патофізіологічних змін у різні фази ОХ та оцінкою ефективності лікувальних заходів [20].

Погана перфузія впливає на функцію багатьох органів, призводить до зниження системного опору та збільшення серцевого викиду, що, в свою чергу, перевантажує лівий шлуночок та призводить до дисфункції міокарда зі зменшенням фракції викиду, компенсаторної тахікардії чи дилатації шлуночків [21]. Перевантаження об'ємом, рефлекторний спазм судин та вивільнення великого об'єму ендотоксинів впливає на нервову систему та викликає набряк головного мозку чи токсичну енцефалопатію у хворих з масивними опіками.

Хворі з тяжкою опіковою травмою, поєднаною з термоінгаляційною травмою, схильні до ранніх ускладнень з боку легеневої системи, а вихід рідини в інтерстиціальний простір блокує транспорт кисню з альвеол в капіляри, що призводить до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Групою міжнародної ініціативи з якості гострого діалізу (ADQI) були розроблені критерії гострого пошкодження нирок Acute Kidney Injury Network (AKIN), які розпізнають раннє пошкодження нирок в умовах інтенсивної терапії. AKIN включають змінення креатиніну та діурезу залежно від часу [22].

Гостре порушення функції нирки є достатньо частим ускладненням при тяжкій опіковій травмі. Гостре пошкодження нирок в першу добу зумовлене насамперед зниженням ниркової перфузії внаслідок гіповолемії та ішемії ренальної паренхіми, пов'язаної з порушенням тонусу пре- та посткапілярів внаслідок вивільнення стрес-гормонів, медіаторів запалення в умовах гіпер-

Таблиця 2. Патофізіологічні зміни при опіковій травмі

Зміни	Ранні (до 48 годин після опіку)	Пізні (через 48 годин після опіку)
Серцево-судинні	Серцевий викид зменшений. Збільшення системного судинного опору. Гіповолемія	Підвищення серцевого викиду. Тахікардія. Системна гіпертензія
Легеневі	Обструкція, набряк дихальних шляхів. Отруєння оксидом вуглецю та токсичними ціанідами. Набряк легень	Обмеження рухомості грудної клітки. Стеноз трахеї. Інфікування дихальної системи
Нирки	Зменшення гломерулярної фільтраційної швидкості. Міоглобінурія	Збільшення гломерулярної фільтраційної швидкості. Збільшення тубулярної дисфункції
Печінка	Зниження перфузії. Апоптоз клітин печінки з підвищенням аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білірубіну. Внутрішньопечінковий набряк. Жирова дистрофія печінки	Підвищення перфузії. Збільшення метаболізму
Нервова система	Набряк головного мозку. Підвищення внутрішньочерепного тиску	Галюцинації. Ментальні зміни. Делірій. Апоплексичні напади. Кома
Ендокринна система і метаболізм		Підвищення метаболічної швидкості. Підвищення температури тіла. Підвищення м'язового катаболізму. Збільшення ліполізу. Збільшення гліколізу. Підвищення інсулінорезистентності. Зниження гормонів щитоподібної залози. Зниження паратгормонів
Гематологічні	Гемоконцентрація. Гемоліз. Тромбоцитопенія	Анемія
Шлунково-кишкові	Знижена перфузія в слизовому шарі. Ендотоксемія	Стрес-виразки. Адинамічна кишкова непрохідність. Акалькульозний холецистит

Таблиця 3. Діагностичні значення, запропоновані педіатричною групою з сепсису

Прогресуюча тахікардія	> 2 SD вікової норми (85% з врахуванням віку максимальна частота серцевих скорочень)
Прогресуюче тахіпное	> 2 SD вікової норми (85% з врахуванням віку максимальна частота дихання)
Тромбоцитопенія	> 2 SD вікової норми
Гіперглікемія (без існуючого цукрового діабету)	> 200 мг/дл (без лікування) чи резистентність до інсуліну: збільшення потреби в інсуліні на 25 % за 24 години
Відсутність можливості продовжувати ентеральне харчування > 24 годин	Здуття живота, непереносимість ентерального харчування (залишкова > 150 мл/г), неконтрольована діарея

протеїнемії, в тому числі підвищення вмісту денатурованого білка. Цей механізм посилюється також невчасним початком протишокової інфузійної терапії [23].

Ниркова ішемія-реперфузія призводить до збільшення наповнення лівого шлуночка, при цьому зменшуючи фракцію викиду. Двостороння ішемія нирок викликає прозапальні зміни в непошкоджених легенях, збільшуючи альвеолярну проникність. Також у хворих з гострим пошкодженням нирок спостерігається швидкий та частий розвиток бактеріємії [24].

На даний час існує дуже мало публікацій стосовно опікового сепсису у педіатричного хворого. Консенсус Американської асоціації з опіків, спираючись на те, що показники життєдіяльності дітей залежать від віку, використав діагностичні значення, запропоновані педіатричною групою з сепсису (табл. 3).

Також необхідно враховувати такі ознаки, як тахікардія зі зниженням перфузії, швидке заповнення капілярів > 2 с, «мармурові» чи прохолодні кінцівки, діурез < 1 мл/кг [25].

За даними Л.В. Пипи, М.М. Мургіної (2017), ПКТ є доступним маркером сепсису у дітей, що має високу чутливість та специфічність для діагностики генералізованого інфекційного процесу, хоча для первинного виявлення наявності бактеріального запалення він має нижчу чутливість та специфічність [18].

Групою Галвестон було опубліковано огляд більше 800 дітей з опіками та СПОН з використанням визначень DENVER2. Вони з'ясували, що дихальна недостатність розвивалась в ранні строки (на 5-ту добу) після опікової травми. Серцева недостатність була найбільш частим ускладненням тяжкої опікової хвороби. Ниркова недостатність розвивалась в рідкісних випадках та була критерієм високого рівня летальності [26, 27].

Висновки

Базуючись на переглянутих нами джерелах, можливо зробити висновок, що ознаки сепсису у дорослих та дітей схожі та включають гіпертермію, тромбоцитопенію, зниження діурезу та гемодинамічних показників. В опікових хворих сепсис характеризується раптовим початком та стрімким перебігом, особливо у дітей, які мають більш глибокі реакції на сепсис. Усі пацієнти з опіками потребують ретельної уваги з огляду на ймовірність розвитку сепсису до моменту повного закриття ран.

На сьогодні не існує точного стандарту діагностики опікового сепсису, тому багато наукових робот спрямовані на пошук та розробку точного алгоритму діагностики. Розвиток генетичних методів дослідження опікового сепсису — один з перспективних напрямків в прогнозуванні та запобіганні тяжким ускладненням, що дозволить своєчасно спрогнозувати та корегувати розвиток сепсису.

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

Список літератури

1. Дубров С.А., Сорокина Е.Ю. Новые шаги в определении понятий «сепсиса» и «септического шока». Изменения в диагностике и терапии сепсиса и септического шока. Экстренная медицина. 2017. 4(6). 535-545.

2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016. 315(8). 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

3. Heming N., Lamothe L., Ambrosi X., Annane D. Emerging drugs for the treatment of sepsis. Expert Opinion on Emerging Drugs. 2016. 21(1). 27-37.

4. http://apps. who.int/classi cations/icd10/browse/2016/en.

5. Vincent Jean-Louis, Greg S. Martin, Mitchell M. Levy. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. Critical care. 2016. 20(1). 210. https://doi.org/10.1186/s13054-016-1389-z.

6. Sepsis: recognition, diagnosis and early management/NICE guidelines [NG51] Published date: July 2016. https://www.nice.org.uk/guidance.

7. Козинець Г.П., Сорокіна О.Ю., Слєсаренко С.В., Філіп Ж.В. Сучасне визначення сепсису та септичного шоку у хворих з глибокими поширеними опіками. Хірургія України. 2017. 1(61). 109-117.

8. Greenhalgh David G. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. Burns & trauma. 2017. 5(1). 23. https://doi.org/10.1186/s41038-017-0089-5.

9. Sorokina O.Yu., Filip Zh.V., Buryak T.O., Shepitko K.V. Perioperative medicine — a new field of severe burn injury treatment. World of Medicine and Biology. 2018. 4(66). 108-112. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-4-66-108-112.

10. Samraj Ravi S., Basilia Zingarelli, Hector R. Wong. Role of biomarkers in sepsis care. Shock (Augusta, Ga.). 2013. 40(5). 358. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182a66bd6.

11. Land Walter G. The role of damage-associated molecular patterns (DAMPs) in human diseases: part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine. Sultan Qaboos University Medical Journal. 2015. 15(2). e157. PMID: 26052447.

12. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. Science. 2010. 327(5963). 291-295. DOI: 10.1126/science.1183021.

13. Noreen M., Shah M.A., Mall S.M., Choudhary S., Hussain T., Ahmed I., Jalil S.F., Raza M.I. TLR4 polymorphisms and disease susceptibility. Inflammation Research. 2012. 61(3). 177-88. https://doi.org/10.1007/s00011-011-0427-1.

14. Arancibia S.A., Beltrán C.J., Aguirre I.M., Silva P., Peralta A.L., Malinarich F., Hermoso M.A. Toll-like receptors are key participants in innate immune responses. Biological research. 2007. 40(2). 97-112. http://dx.doi.org/10.4067/S0716-97602007000200001.

15. Słotwiński R., Sarnecka A., Dąbrowska A., Kosałka K., Wachowska E., Bałan B.J., Jankowska M., Korta T., Niewiński G., Kański A., Mikaszewska-Sokolewicz M. Innate immunity gene expression changes in critically ill patients with sepsis and disease-related malnutrition. Central-European journal of immunology. 2015. 40(3). 311. doi: 10.5114/ceji.2015.54593.

16. Mokline A., Garsallah L., Rahmani I., Jerbi K., Oueslati H., Tlaili S., Hammouda R., Gasri B., Messadi A.A. Procalcitonin: a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in burned patients. Annals of burns and fire disasters. 2015. 28(2). 116. PMID: 27252609.

17. Jeschke M.G., Finnerty C.C., Kulp G.A., Kraft R., Herndon D.N. Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients? International journal of burns and trauma. 2013. 3(3). 137. PMID: 23875119.

18. Пипа Л.В., Мургіна М.М. Порівняльний аналіз інформативності сучасних біомаркерів сепсису у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2017. 11(1). 14-23.

19. Нетюхайло Л.Г., Харченко С.В., Костенко А.Г. Патогенез опікової хвороби. Світ медицини та біології. 2011. 1. 131-135.

20. Bittner E.A., Shank E., Woodson L., Martyn J.A.J. Acute and Perioperative Care of the Burn-injured Patient. Anesthesiology. 2015. 122(2). 448-464. doi: 10.1097/ALN.0000000000000559.

21. Martin L., Derwall M., Al Zoubi S., Zechendorf E., Reuter D.A., Thiemermann C., Schuerholz T. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. Chest. 2019. 155(2). 427-37. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1037.

22. Knowlin L.T., Purcell L., Cairns B.A., Charles, A.G. Burn injury mortality in patients with preexisting and new onset renal disease. The American Journal of Surgery. 2018. 215(6). 1011-1015. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.02.027.

23. Ibrahim A.E., Sarhane K.A., Fagan S.P., Goverman J. Renal dysfunction in burns: a review. Annals of burns and fire disasters. 2013. 26(1). 16. PMID: 23966894.

24. Kimmel L.A., Wilson S., Walker R.G., Singer Y., Cleland H. Acute Kidney Injury: It's not just the 'big'burns. Injury. 2018. 49(2). 213-218. https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.11.016.

25. Davis A.L., Carcillo J.A., Aneja R.K., Deymann A.J., Lin J.C., Nguyen T.C., Okhuysen-Cawley R.S., Relvas M.S., Rozenfeld R.A., Skippen P.W., Stojadinovic B.J. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. Critical care medicine. 2017. 45(6). 1061-93. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002425.

26. American Burn Association Consensus Conference on Burn Sepsis and Infection Group et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. Journal of burn care & research. 2007. 28(6). 776-790. https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181599bc9.

27. Noskova O.A., Anganova E.V., Gvak G.V., Savilov E.D. Epidemiological aspects of sepsis. Journal of microbiology epidemiology immunobiology. 2018. 5. 121-126. https://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-5-121-126.

28. Upperman Jeffrey S., John C. Bucuvalas, Felicia N. Williams, Bruce A. Cairns, Charles S. Cox Jr, Allan Doctor, Robert F. Tamburro. Specific etiologies associated with the multiple organ dysfunction syndrome in children: Part 2. Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2017. 18(3). Suppl. 1. S58.

29. Upperman J.S., Bucuvalas J.C., Williams F.N., Cairns B.A., Cox C.S. Jr, Doctor A., Tamburro, R.F. Specific etiologies associated with the multiple organ dysfunction syndrome in children: Part 2. Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2017. 18(3 Suppl. 1). S58.d oi: 10.1097/PCC.0000000000001051.

30. Manz Markus G., Steffen Boettcher. Emergency granulopoiesis. Nature reviews Immunology. 2014. 14(5). 302-314. https://doi.org/10.1038/nri3660.

31. Lamas Daniela. Chronic critical illness. The New England journal of Medicine. 2014. 175-177. DOI: 10.1056/NEJMms 1310675.

32. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nature Reviews Immunology. 2013. 13(12). 862-74. https://doi.org/10.1038/nri3552.

33. Wong H.R. Genetics and genomics in pediatric septic shock. Critical care medicine. 2012. 40(5). 1618.

34. Reinhart K., Bauer M., Riedemann N.C., Hartog C.S. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. Clinical microbiology reviews. 2012. 25(4). 609-34. DOI: 10.1128/CMR.00016-1.

35. Peter A. New approaches to the study of sepsis. EMBO molecular medicine. 2012. 4(12). 1234-1243. https://doi.org/10.1002/emmm.201201375.

36. Xiao W., Mindrinos M.N., Seok J., Cuschieri J., Cuenca A.G., Gao H., Hayden D.L., Hennessy L., Moore E.E., Minei J.P., Bankey P.E. A genomic storm in critically injured humans. Journal of Experimental Medicine. 2011. 208(13). 2581-90. DOI: 10.1084 / jem.2 0111354.

37. Norbury W., Herndon D.N., Tanksley J., Jeschke M.G., Finnerty C.C., Scientific Study Committee of the Surgical Infection Society. Infection in burns. Surgical infections. 2016. 17(2). 250-5. https://doi.org/10.1089/sur.2013.134.

38. Cabral L., Afreixo V., Almeida L., Paiva J.A. The use of procalcitonin (PCT) for diagnosis of sepsis in burn patients: a meta-analysis. PLoS One. 2016. 11(12). e0168475. doi.org/10.1586/eri.10.154.

39. Standage S.W., Wong H.R. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. Expert review of anti-infective therapy. 2011. 9(1). 71-9. https://doi.org/10.1586/eri.10.154.

40. Lopez O.N., Cambiaso-Daniel J., Branski L.K., Norbury W.B., Herndon D.N. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. Therapeutics and clinical risk management. 2017. 13. 1107. doi: 10.2147/TCRM.S119938.

41. Abraham E. New Definitions for sepsis and septic shock continuing evolution but with much still to be done. JAMA. 2016. 315(8). 757-759. doi: 10.1001/jama.2016.0290.

42. Wong H.R., Salisbury S., Xiao Q., Cvijanovich N.Z., Hall M., Allen G.L., Thomas N.J., Freishtat R.J., Anas N., Meyer K., Checchia P.A. The pediatric sepsis biomarker risk model. Critical care. 2012. 16(5). 174. doi: 10.1186/cc11652.

43. Вельков В.В. Использование биомаркера пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко. 2015. 2. 54-82.

44. Ozdemir A.A., Elgormus Y. Diagnostic value of presepsin in detection of early-onset neonatal sepsis. American journal of perinatology. 2017. 34(06). 550-6. DOI: 10.1055/s-0036-1593851.

45. Булава Г.В. Иммунологические аспекты сепсиса. Неотложная медицинская помощь. 2013. 2. 47-56.

46. Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? Journal of the Intensive Care Society. 2013. 14(3). 226-30. https://doi.org/10.1177/175114371301400310.

47. Gupta R., Singh V., Patrikar S., Hazra N., Mathai S.S. Is Procalcitonin Useful in Early Diagnosis of Serious Bacterial Infections in Children? J. Nepal. Paediatr. Soc. 2013. 33(2). 106-109. https://doi.org/10.3126/jnps.v33i2.7988.

48. Garcia I.J., Gargallo M.B., Torné E.E., Lasaosa F.J., Viñas A.T., Tolosa C.V., Rico A.P. Procalcitonin: a useful biomarker to discriminate infection after cardiopulmonary bypass in children. Pediatric Critical Care Medicine. 2012. 13(4). 441-5. doi: 10.1097/PCC.0b013e31823890de.

49. Zou Q., Wen W., Zhang X.C. Presepsin as a novel sepsis biomarker. World journal of emergency medicine. 2014. 5(1). 16. doi: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002.

50. Колоскова К.О., Безруков Л.О., Колюбакіна Л.В., Власова О.В. Діагностична цінність гострофазових показників інфекційно-запального процесу у діагностиці раннього неонатального сепсису. Міжнародній журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. 9(3). 58-64.

51. HAVE EC, LIFE FY. Diagnosing and managing sepsis in children. Practitioner. 2018. 262(1811). 21-5.

52. Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Pediatric Critical Care Medicine. 2013. 14(7). 686-93. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182917fad.

53. Balamuth F., Weiss S.L., Neuman M.I., Scott H., Brady P.W., Paul R., Farris R.W., McClead R., Hayes K., Gaieski D., Hall M. Pediatric severe sepsis in US children's hospitals. Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2014. 15(9). 798. doi: 10.1097/PCC.0000000000000225.

54. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., Brunkhorst F.M., Rea T.D., Scherag A., Rubenfeld G., Kahn J.M., Shankar-Hari M., Singer M., Deutschman C.S. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016. 315(8). 762-74. doi: 10.1001/jama.2015.14123.

55. Махмудов О.С., Пулатова Р.З. Опыт внедрения современных методов диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста. Педиатрия. 2012. 3(4). 88-91.

56. King E.G., Bauzá G.J., Mella J.R., Remick D.G. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. Laboratory investigation. 2014. 94(1). 4.

57. Mossie A. Pathophysiology of sepsis. World Journal of Medicine and Medical Science. 2013. 1(8). 159-168. https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.110.

58. Faix I.D. Biomarkers of sepsis. Crit. Rev. Clin. Lab. Scl. 2013. 50(1). 23-36.

59. Гузенко Б.В. Алгоритм діагностики опікового бактеріального сепсису. Запорожский медицинский журнал. 2013. 5. 19-22.

60. Delongui F., Carvalho Grion C.M., Ehara Watanabe M.A., Kaminami Morimoto H., Bonametti A.M., Maeda Oda J.M., Kallaur A.P., Matsuo T., Vissoci Reiche E.M. Association of tumor necrosis factor β genetic polymorphism and sepsis susceptibility. Experimental and Therapeutic Medicine. 2011. 2(2). 349-56. https://doi.org/10.3892/etm.2011.213.

61. Surbatovic M., Veljovic M., Jevdjic J., Popovic N., Djordjevic D., Radakovic S. Immunoinflammatory response in critically ill patients: severe sepsis and/or trauma. Mediators of inflammation. 2013. 2013. http://dx.doi.org/10.1155/2013/362793.

62. Brøchner A.C., Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine. 2009. 17(1). 43. https://doi.org/10.1186/1757-7241-17-43.

63. Gentile L.F., Cuenca A.G., Efron P.A., Ang D., McKinley B.A., Moldawer L.L., Moore F.A. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. The journal of trauma and acute care surgery. 2012. 72(6). 1491. doi: 10.1097/TA.0b013e318256e000.

64. Namath Allen, Andrew J. Patterson. Genetic polymorphisms in sepsis. Critical Care Nursing Clinics. 2011. 23(1). 181-202. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2010.12.011.

65. Wang H., Wei Y., Zeng Y., Qin Y., Xiong B., Qin G., Li J., Hu D., Qiu X., Sooranna S.R., Pinhu L. The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population. BMC medical genetics. 2014. 15(1). 123. https://doi.org/10.1186/s12881-014-0123-4.

66. Kumpf O., Schumann R.R. Genetic variation in innate immunity pathways and their potential contribution to the SIRS/CARS debate: evidence from human studies and animal models. Journal of innate immunity. 2010. 2(5). 381-94. https://doi.org/10.1159/000314269.

67. Wischmeyer P.E. Malnutrition in the acutely ill patient: is it more than just protein and energy? South African Journal of Clinical Nutrition. 2011. 24(3). S1-7. http://dx.doi.org/10.1080/16070658.2011.11734372.

68. Hughes S.M., Amadi B., Mwiya M., Nkamba H., Tomkins A., Goldblatt D. Dendritic cell anergy results from endotoxemia in severe malnutrition. The Journal of Immunology. 2009. 183(4). 2818-26. DOI: https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803518.

69. Cabrera-Perez J., Condotta S.A., Badovinac V.P., Griffith T.S. Impact of sepsis on CD4 T cell immunity. Journal of leukocyte biology. 2014. 96(5). 767-77. https://doi.org/10.1189/jlb.5MR0114-067R.

Отримано/Received 13.11.2019
Рецензовано/Revised 03.12.2019
Прийнято до друку/Accepted 08.12.2019

Сорокина Е.Ю.[1], Коваль М.Г.[2]
[1]ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина
[2]КУ «Одесский областной клинический медицинский центр», г. Одесса, Украина

Скрининг и диагностика сепсиса при тяжелых ожогах

Резюме. На сегодняшний день много усилий прикладывается для разработки более точной диагностики, профилактики и своевременного выявления сепсиса у больных разных возрастных групп. Несмотря на современные достижения в профилактике и лечении, сепсис остается основной причиной смертности при тяжелой ожоговой травме. Угроза развития сепсиса у ожоговых больных остается до тех пор, пока раны не будут полностью закрыты. Цель обзора: рассмотреть современные данные литературы по проведению скрининга и ранней диагностики сепсиса у больных с ожогами. В статье проведен анализ литературы с использованием PubMed, Scopus, GoogleScholar и освещены актуальные проблемы профилактики и диагностики ожогового сепсиса, возникающего у больных разных возрастных групп. На третьем международном консенсусе «Сепсис-3» в 2016 году сепсис был определен как угрожающая жизни органная дисфункция, вызывающая нарушения реакции организма пациента на инфекцию. В статье представлены различия патофизиологических изменений в раннюю и позднюю фазы течения ожоговой болезни, когда развивается органная недостаточность. Определено, что при проведении стратификации сепсиса для взрослых и детей определяются критерии высокого, умеренного и низкого риска на основании анамнеза, изменений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, кожи, циркуляции и гидратации пациента. Хотя критерии развития ожогового сепсиса соответствуют общепринятым, однако следует учитывать развитие системного воспалительного ответа с первых дней тяжелой ожоговой болезни, что отличает ожоговый сепсис от сепсиса в общей популяции интенсивной терапии и усложняет диагностику и лечение. В статье рассмотрены вопросы информативности биохимических маркеров, в частности динамики прокальцитонина, С-реактивного белка, пресепсина. Сделан вывод, что у больных с термической травмой до момента закрытия ожоговых ран имеют место синдром системного воспалительного ответа, гиперметаболизма-гиперкатаболизма и возможны проявления органной недостаточности. Поэтому многие научные работы направлены на поиск и разработку точного алгоритма диагностики ожогового сепсиса. Развитие генетических методов диагностики ожогового сепсиса — одно из перспективных направлений в прогнозировании и предупреждении тяжелых осложнений, что позволит своевременно спрогнозировать и корректировать развитие сепсиса.

Ключевые слова: ожоги; скрининг и диагностика сепсиса; обзор

O.Yu. Sorokina[1], M.G. Koval[2]
[1] SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine
[2] ME "Odesa Regional Clinical Medical Centre", Odesa, Ukraine

Screening and diagnosis of sepsis in severe burns

Abstract. A large amount of effort is being applied to develop a more accurate diagnosis, prevention and timely detection of sepsis in patients of different age groups. Despite current advances in prevention and treatment, sepsis remains the leading cause of death for severe burn injury. The threat of developing sepsis in burn patients remains until the wounds are completely closed. The study aimed to review the current literature on screening and early diagnosis of sepsis in burn patients. This article analyzes the literature using PubMed, Scopus, GoogleScholar and highlights the current problems of the prevention and diagnosis of burn sepsis that occurs in patients of different age groups. At the third international consensus (Sepsis-3) in 2016, sepsis was defined as a life-threatening organ dysfunction, causing a disturbance in the patient's response to infection. The article presents the differences of pathophysiological changes in the wound and late phase of burn disease, when manifestations of organ failure develop. The criteria for high, moderate and low risk based on anamnesis, changes in respiratory and cardiovascular systems, skin, circulation and hydration of the patient were determined during the stratification of sepsis for adults and children. Although the criteria for the development of burn sepsis are consistent with generally accepted, however, the development of a systemic inflammatory response from the first days of severe burn disease should be taken into account, which distinguishes burn sepsis from sepsis in the general intensive care population and complicates the diagnosis and treatment. The article deals with the expediency of biochemical markers, in particular the dynamics of procalcitonin, C-reactive protein, and presepsin. It is concluded that patients with thermal trauma until the moment of the closure of burn wounds have a systemic inflammatory response syndrome, hypermetabolism-hypercatabolism and possible manifestations of organ failure. Therefore, many scientific papers are aimed at finding and developing an accurate algorithm for the diagnosis of burn sepsis. The development of genetic methods for the study of burn sepsis is one of the promising directions in the prediction and prevention of serious complications, which will allow timely prognosis and correction of the development of sepsis.

Keywords: burns; screening and diagnosis of sepsis; review

Науковий огляд
Scientific Review
МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 616-092:612.22 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926

Лысенко В.И.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований)

Резюме. *В обзоре освещены современные литературные данные и собственные исследования в области клинической медицины и биологии молекулярных механизмов оксидативного стресса, его роль в патогенезе многих заболеваний и органных повреждений. Представлены новые данные об общебиологических закономерностях гибели клетки, органа или организма в целом. Установлено, что одним из центральных неспецифических механизмов стрессорного повреждения является стимуляция свободнорадикальных процессов в результате часто сопутствующей гипоксемии/гипоксии и прооксидантных эффектов катехоламинов. Раскрываются причины и механизмы нарушений окислительно-восстановительных реакций в дыхательной цепи митохондрий. Установлено, что окислительно-восстановительные реакции в митохондриальных мембранах четко регулируются генами локально. Разобщение дыхания связывают не только с механическим повреждением мембраны, но и с воздействием целого ряда ядовитых веществ, бактериальных токсинов и лекарственных препаратов на этот процесс. Рассмотрена связь общей скорости дыхания и предела аэробной производительности. Важная роль отводится саморегулирующей, так называемой квазизакрытой системе организма, которая работает против энтропии. В клинических исследованиях установлены пути катастрофического накопления свободных радикалов и цитотоксических метаболитов их катаболизма, триггерные механизмы оксидативного стресса и его роль в развитии апоптоза и тяжелых послеоперационных осложнений. Снижение активности ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в тканях и субклеточных фракциях уменьшает адаптационные возможности организма. Определение уровня ферментов катаболизма эндогенных альдегидов может служить одним из критериев тяжести стресса и митохондриального дисгомеостаза в критических состояниях. Указана роль оксидазного и оксигеназного окисления в микросомах при гипоксемии/гипоксии и воздействии ксенобиотиков. Приведены данные о регуляторном и адаптивном влиянии свободнорадикальных продуктов (АФК и азота) на регуляцию экспрессии генов и усиление продукции антистрессорных белков, стимуляцию биогенеза митохондрий и нормализацию энергетического обмена. Обращено внимание на причины недостаточной клинической эффективности применяемых антиоксидантов и пути метаболической адаптации в критических состояниях.*

Ключевые слова: *свободные радикалы; гипоксия; митохондрии; оксидативный стресс; апоптоз; органные повреждения; обзор*

Ежегодно в мире тратятся миллиарды долларов на биомедицинские исследования с целью раскрыть патогенетические механизмы многих заболеваний и их осложнений, особенно критических состояний. Строятся детальные математические модели и разрабатываются компьютерные симуляции для проверки разных гипотез, в то время когда непонятно, почему клетки реагируют именно так. Ответы, часто противоречивые и понятные лишь узкому кругу исследователей, лежат в плоскости разных дисциплин: биохимии, молекулярной биологии, химии и др. Редкий исследователь может быть компетентным во всех этих областях науки,

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Лысенко Виктор Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина; факс: (0577) 38-72-67; e-mail: anesthesiology@med.edu.ua
For correspondence: Viktor Lysenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of anesthesiology and intensive care, Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; fax: (0577) 38-72-67; e-mail: anesthesiology@med.edu.ua

с пониманием общебиологических закономерностей гибели клетки, органа или организма в целом. Вопрос о механизме гибели клеток, органов и всего организма является одной из важнейших проблем биологии и медицины [1, 2, 5, 6, 13, 27, 59]. Если рассматривать организм как сложную самоуправляемую и управляемую систему клеток, то смерть большей или меньшей совокупности клеток, а затем органа и целой физиологической системы организма и будет предпосылкой смерти всего организма. Клиницисты и ученые в последние десятилетия проявляют большой интерес к этим проблемам, пытаясь получить на них ответ. Одним из центральных неспецифических механизмов стрессорного повреждения является стимуляция свободнорадикальных процессов (оксидативный стресс). Понимание основ патогенеза оксидативного стресса, хотя и представляет определенные трудности для врача-клинициста, необходимо, чтобы идентифицировать группы пациентов с более высоким риском при появлении первых признаков полиорганной дисфункции, что позволит применять персонифицированный подход к защите органов.

Гибель клетки происходит в результате некроза либо апоптоза. Механизмы некроза клетки достаточно изучены в отличие от апоптоза, в индукции которого важная роль принадлежит оксидативному стрессу, когда образуется избыточное количество свободных радикалов [1, 2, 5, 11 и др.]. Свободные радикалы (СР) — это активные формы кислорода (АФК), которые в небольшом количестве постоянно образуются в организме в процессе дыхания. СР — атом или молекула с одним непарным электроном, которые являются химически реактивными. Основное свойство СР — цепные реакции в клеточных мембранах, в значительной степени состоящих из липидов, которые вызывают их переокисление. Известны следующие основные формы существования СР:

— OH^+ — свободный радикал, называемый гидроксильным радикалом (ГР), который относится к числу самых реакционноспособных химических частиц, образующийся из O_2^- и перекиси водорода, атакующий любые клеточные структуры без избирательности действия со скоростью, приближающейся к скорости их диффузии, и остановить его практически невозможно [10, 11]. Условием его синтеза служит наличие ионов переходных металлов. Продолжительность жизни гидроксильного радикала составляет несколько наносекунд, поэтому он не распространяется более чем на несколько нанометров от места своего образования. Короткий период жизни не позволяет предполагать, что OH^+ является участником сигнальных путей [34, 40, 46, 55];

— пероксид водорода (ПВ) еще опаснее ГР: проникая в клетку и даже в ядро, он смешивается с ДНК и в присутствии железа превращается в активный ГР. При встрече ПВ с железосодержащими белками (в том числе с гемоглобином) они мгновенно теряют активность. Перекись водорода способна длительное время находиться в клетке и продвигаться на достаточно большие расстояния от мест появления. Считают, что H_2O_2 способна выполнять функцию сигнальной молекулы в большей степени, чем разрушать структурные элементы клеток [11, 12, 15];

— супероксидный радикал (O_2^-) не столь активный, но также имеет сродство к железу. Однако супероксид достаточно быстро дисмутирует в перекись водорода и эффективно удаляется различными формами супероксиддисмутазы [5, 9, 11]. Поскольку он образуется в митохондриях клеток при «соскальзывании» электронов в процессе сложного функционирования дыхательной цепи, многие исследователи отводят ему роль пускового механизма развития оксидативного стресса.

Эти три промежуточных соединения на пути между водой и O_2 высвобождают запасенное железо, переводя его в растворимую форму, и атакуют любые белки, жиры и ДНК, инициируя деструктивные цепные реакции, нарушающие функции клеток. Поскольку АФК имеют свободный заряд, они неустойчивы и способны стремительно вступать в реакции с образованием других активных форм кислорода, поэтому определить главного «виновника» окислительного стресса не представляется возможным. Исследуя пути развития окислительного стресса, не выделяют отдельные формы свободнорадикального кислорода, а принимают во внимание все известные варианты окисляющих агентов [18].

Сегодня известны несколько путей катастрофического накопления свободных радикалов:

— при *гипоксии* в клетках накапливаются продукты патологического метаболизма, которые после восстановления кислородного потока приводят к массивной генерации СР. При умеренной гипоксемии/гипоксии включаются адаптационные механизмы и восстанавливается функциональная состоятельность элементов дыхательной цепи, особенно в клетках тканей, которые не имеют кислородных буферных систем (миоглобин — один из примеров элементов буферной системы) [5, 11];

— *реоксигенация* приводит к неполному (одноэлектронному) восстановлению кислорода из компонентов дыхательной цепи, и дыхательная цепь становится генератором новых активных форм кислорода из-за сброса электронов на кислород [11];

— при *гипероксии* могут генерироваться СР, что обусловлено ускорением потока электронов в дыхательной цепи митохондрий и увеличением вероятности их утечки на кислород, минуя терминальную оксидазу [11];

— при *нормоксии* в клетках могут наблюдаться воспалительные изменения, что обусловлено активацией фагоцитарных NADPH-оксидазных систем, и выброс СР оказывает свое деструктивное действие на клетки, на которые направлен иммунный ответ;

— *генетический механизм* программы клеточной гибели — путь генерации СР [1, 2, 10, 11]. Образование кислорода со свободной валентностью из молекулярного кислорода является реакцией первого порядка. Основу патогенеза оксидативного стресса определяет истощение и/или невозможность адекватного функционирования антиоксидантных систем, призванных обеспечивать защиту клеток от избытка свободных

радикалов. Дыхательная цепь и последовательность окислительно-восстановительных реакций связаны с уровнем метаболизма. Э. Пфлюгер еще в 1870 г. утверждал, что дыхание происходит внутри клеток тела, тогда как Бенджамин Ф. Кингсбери в 1912 г. связывал это с митохондриями (МХ), и лишь в 1949 г., когда Юджин Кеннеди и Альберт Ленниджер показали, что в МХ локализуются дыхательные ферменты, это было признано учеными.

В МХ все реакции, при помощи которых организм производит энергию, являются окислительно-восстановительными. Попадающий в легкие кислород транспортируется практически во все 15 триллионов клеток нашего тела, где используется для расщепления глюкозы при клеточном дыхании. Гемоглобин (пигмент, придающий красный цвет эритроцитам) содержит железо и обратимо связывается с O_2. Дэвид Кейлин (1925) назвал эти пигменты цитохромами (клеточными пигментами) и обозначил их буквами «a», «b» и «c». Однако ни один из цитохромов не взаимодействовал непосредственно с O_2. Предложенную им концепцию дыхательной цепи удалось подтвердить в 1930-х годах Варбургу, который открыл дополнительные небелковые компоненты (коферменты) этой цепи. Атомы водорода связываются с коферментами и поступают в дыхательную цепь, где их разделяют на электроны и протоны, которые затем расходятся. В клетках электроны переносятся специализированными белками дыхательных цепей, которые используют поток электронов для закачки протонов через мембрану, а источником электронов является пища. С помощью переносчиков электронов они передаются по всей длине дыхательной цепи со скоростью ≈ 1 электрон за 5–20 миллисекунд. Каждый переносчик сначала восстанавливается (приобретает электрон), а затем окисляется (теряет электроны, передавая их следующему звену цепи). Дыхательная цепь образует последовательность связанных окислительно-восстановительных реакций, а высвобождаемая энергия может быть направлена на совершение работы, т.е. реакции являются экзергоническими. На заключительном этапе электроны переходят от цитохрома С к O_2, где воссоединяются с протонами, образуя воду. Эта реакция происходит с участием цитохромоксидазы. В цикле Кребса атомы углерода и кислорода отщепляются и выводятся в виде побочного продукта — углекислого газа. Сегодня известно, что дыхательная цепь организована в четыре гигантских молекулярных комплекса, встроенных во внутреннюю мембрану митохондрии. Все эти комплексы интегрированы в мембрану по отдельности. Убихинон (кофермент Q) передает электроны к комплексу III, а цитохром С — к комплексу IV. Как известно, энергия и жизнь взаимосвязаны, и все фундаментальные свойства жизни являются следствием неравновесных процессов (принцип устойчивого неравновесия Э.С. Бауэра). Обмен веществ и энергии определяет формирование метаболических потребностей организма. А. Сент-Дьерди считал, что в основе энергетических процессов лежат сложные перемещения электронов. Все формы жизни производят энергию путем трансмембранной закачки протонов (хемиосмотическая сила — концепция Митчелла). Трансмембранная разница в концентрации протонов соответствует электрическому заряду ≈ в 150 мВ. Возникающая при этом протон-движущая сила приводит в действие АТФазу, и происходит наработка АТФ [19]. АТФаза — поразительный пример природных нанотехнологий, который работает по принципу роторного двигателя [11]. Специальные грибовидные белки митохондриальных мембран обуздывают энергию протонов, запасая ее в форме АТФ. Этот ключевой биологический механизм не менее важен для жизни, чем сама ДНК (Лэйн Н., 2016). В организме среднестатистического человека за день образуется и используется ≈ 65 кг АТФ. Часть энергии используется для совершения полезной работы, другая — рассеивается в виде тепла, характеризуя меру термодинамической неупорядоченности системы — энтропию (второй закон термодинамики). Однако живые организмы, обладая саморегуляцией, работают против энтропии и представляют так называемые квазизакрытые системы (Пригожин И.Р., Стенгерс И.). Когда же протонный градиент рассеивается ради теплоотдачи (дыхание разобщается), транспорт электронов и закачка протонов идут как обычно, но синтеза АТФ не происходит. Вместо этого протоны проходят через поры в мембране, рассеивая энергию протонного градиента в виде тепла. Этот важный механизм позволяет поддерживать ток электронов в периоды низкой нагрузки, когда «застоявшиеся» электроны имеют тенденцию покидать дыхательную цепь и взаимодействовать с O_2, образуя разрушительные СР [11]. Если мембрана повреждена, дыхание разобщается, и хотя окисление глюкозы через дыхательную цепь продолжается как прежде, АТФ не образуется, а выделившаяся энергия рассеивается в виде тепла. Образовавшаяся энергия используется для движения, теплопродукции и поглощения молекул. Низкая концентрация натрия в клетке обеспечивается частичным рассеиванием протонного градиента, а не энергией АТФ. Разобщение дыхания может быть связано не только с механическим повреждением мембраны, но и с действием целого ряда ядовитых веществ, бактериальных токсинов, а также лекарственных препаратов. Разобщителями дыхания являются слабые кислоты, растворяющие липиды мембраны. Скорость дыхания очень чувствительна к меняющимся условиям (состояние покоя или резкая физическая нагрузка). Поэтому из-за этих изменений активности МХ должны определенным образом подстраивать свою деятельность на молекулярном уровне. Для этого МХ должны поддерживать работу генетической станции на месте, потому что окислительно-восстановительные реакции в митохондриальных мембранах должны четко регулироваться генами локально (Райт А. с соавт., 2004). Так что скорость дыхания по большому счету зависит от спроса, то есть потребления АТФ. Если кислорода недостаточно (гипоксемия/гипоксия), поток электронов по цепи замедляется, потому что в конце им некуда деваться, и это похоже на ситуацию с нехваткой АДФ. А если мало субстратов (голодание), то число поступающих в цепь электронов и протонов ограни-

чено, и поток электронов тоже замедляется. Но в условиях голода или нехватки кислорода, а может быть, и метаболической нехватки сырья скорость дыхания отражает не спрос, а предложение. Однако в обоих случаях общая скорость дыхания отражается в скорости, с которой электроны текут по дыхательной цепи. Если электроны текут быстро, быстро потребляются глюкоза и кислород, и дыхание тоже происходит быстро. Третий фактор, влияющий на скорость дыхания, связан не со спросом и предложением, а с качеством проводки, то есть с компонентами самой дыхательной цепи [11]. Компоненты электрон-транспортных цепей могут находиться в одном из двух состояний: окисленном (когда у них нет электрона) или восстановленном (когда электрон есть). Промежуточный вариант невозможен — или электрон есть, или его нет. Это означает, что общая скорость дыхания зависит от динамического равновесия между окислением и восстановлением.

Известно, что скорость дыхания будет максимальной, когда 50 % переносчиков в этих цепях будут окислены (готовы принять электроны от предыдущих переносчиков), а 50 % — восстановлены (готовы передать электроны следующим). В руководствах по биохимии скорость дыхания математически описывается кривой нормального распределения. Указывается, что дыхание происходит быстрее всего на вершине этой кривой и резко замедляется по сторонам, то есть когда переносчики более окислены или восстановлены. Точка оптимального баланса, то есть вершина кривой, называется окислительно-восстановительным равновесием. Отклонение от него замедляет производство энергии. Если дыхание происходит нормально, каждый переносчик передает свои элетроны следующему в цепи, но если он занят, цепь блокируется и повышается риск того, что переносчики передадут электроны «на сторону» — с наибольшей вероятностью O_2, с образованием высокотоксичного супероксидного радикала. Организм стремится к поддержанию высокой скорости дыхания и снижению утечки химически активных СР. Но равновесие зависит также от относительного числа переносчиков в цепях, которое варьирует, так как они постоянно сменяются. Если в дыхательной цепи будет мало переносчиков, проход электронов по ней замедляется, а если их слишком много в середине, они будут накапливать электроны быстрее, чем передавать их дальше, и в середине возникнет затор [11]. В таких случаях дыхание замедляется из-за отсутствия баланса между переносчиками в дыхательных цепях, а не из-за нехватки необходимых материалов. Когда концентрация любого из переносчиков не соответствует требованиям дыхания, оно замедляется, и тогда СР способны оказывать свое пагубное действие. Каковы бы ни были пути накопления свободных радикалов, их количество напрямую зависит от содержания кислорода в клетке. В клетках тканей с большой скоростью метаболизма (мозг, серце, печень и др.) на фоне снижения содержания кислорода очень быстро наступает гипоксемия/гипоксия. Если параллельно нарушается доставка питательных субстратов в результате остановки или недостаточности кровотока, развивается ишемия [6, 10]. Необратимые изменения, наступающие вследствие ишемии, развиваются в различных тканях в разные сроки. Известно, что клетки почек и миокарда способны пережить эпизод ишемии в течение минуты, десятка минут, а иногда — до одного часа, тогда как при сохраняющейся гипоксии в мозге из клеток высвобождаются токсичные дозы глутамата, превращаясь в молекулу — убийцу нейронов, через систему, опосредуемую митохондриями [18], и клеточные повреждения наблюдаются уже через пару минут [1, 17]. В состоянии покоя наш уровень метаболизма не может быть ограничен доставкой O_2 и питательных веществ, поскольку в таком случае мы не могли бы встать и побежать, а только сидели бы на месте [11]. Максимальный уровень метаболизма, определяемый как предел аэробной производительности, несомненно, ограничен скростью доставки O_2 и все-таки изменяется пропорционально массе, только показатель степени при этом выше 0,75 (0,88). Удвоив массу тела (число клеток), мы почти удвоим максимальный уровень метаболизма. Очевидно, аэробный диапазон растет с увеличением размеров тела, как и разница между уровнем метаболизма в состоянии покоя и максимальным уровнем метаболизма. Поскольку O_2 токсичен, его содержание в тканях должно быть низким, а более высокие потребности ткани обеспечиваются за счет быстрого потока и относительно постоянного числа эритроцитов и гемоглобина. А вот плотность капилляров может изменяться и коррелирует с уровнем метаболизма. Потребности контролирует сеть, а сеть — потребности. В состоянии покоя кислород потребляют в основном такие органы, как печень, почки, сердце, мозг, диафрагма и др. Функционирование печени связывают с потребностями мышц, а не с теплоотдачей. От 1 до 2 % поглощенного клетками в покое кислорода выделяется в виде супероксидных радикалов, а при физической активности этот показатель может достигать 10 % [11]. Известно, что потребление O_2 может повыситься в 5 и даже в 20 раз на короткий период времени у тренированных спортсменов и у молодых мужчин при физических нагрузках. Важно отметить, что большее количество активных форм кислорода генерируется в тех тканях, где большая концентрация молекулярного кислорода. Однако это происходит в определенном интервале парциального напряжения кислорода в условиях, когда потребление кислорода начинает превышать его доставку, и при достижении гипоксического минимума, различного для каждой ткани; дальнейшее уменьшение pO_2 приводит к парадоксальному увеличению концентрации свободнорадикальных форм [21]. Повышенная генерация АФК в условиях гипоксии определяется как кислородный парадокс, и это требует от анестезиолога-реаниматолога проведения энергичных упреждающих мер, так как время переносимой ишемии может оказаться значительно короче теоретически допустимого. Клетки нашего тела обычно содержат множество митохондрий (точное число зависит от метаболических запросов конкретной клетки). Метаболически активные клетки (в печени, почках, серце, мышцах, мозге) содержат сотни и даже тысячи МХ, за-

нимающих до 40 % цитоплазмы. Яйцеклетка содержит и передает следующему поколению около ста тысяч МХ, а сперматозоид обычно содержит менее 100 МХ [11]. Взрослый человек содержит 1 млн миллиардов МХ, которые вместе составляют около 10 % от массы его тела. Большая доля общего уровня метаболизма связана с мышечными клетками, а уровень их метаболизма изменяется пропорционально массе в степени 1. Поэтому уровень метаболизма находится примерно в границах между уровнем покоя (масса$^{3/4}$) и уровнем мышечной активности (масса^{1}). Из этого следует, что общий уровень метаболизма никогда не изменяется прямо пропорционально массе, потому что в него всегда вносят некоторый вклад органы, а у них показатель степени ниже.

Молекулярные механизмы оксидативного стресса

Современной молекулярной биологии известно несколько механизмов клеточного повреждения активными формами кислорода. К ним относятся перекисное окисление фосфолипидного слоя клеточных мембран и липидов плазмы крови; свободнорадикальное разрушение ДНК клеток и ДНК митохндрий, изменение редокс-потенциала клеток [2, 11, 14, 18, 64].

Смерть клетки может осуществляться двумя путями: путем так называемого суицида (апоптоз) и в результате воздействия внешних факторов (обстоятельств), то есть путем формирования так называемого sick cell syndrom, в котором непосредственный механизм смерти клеток, а далее и всего организма, то есть танатогенез, обусловлен гипоксией, экзо- и эндотоксикозом и иммунным конфликтом. Эти варианты характеризуются различными морфологическими и молекулярными явлениями и различным воздействием на окружающие ткани [3, 6, 10, 14, 18]. Апоптоз в корне отличается от некроза, который является острым процессом гибели клеток путем быстрого разрыва клеточной мембраны и дезинтеграции всей клетки. Апоптоз запускается состоянием ядерного материала, сжатием и обезвоживанием клетки, которые заканчиваются ее фрагментацией и выбросом пузырьков, апоптичных тел. Последние увлекаются фагоцитами без сопровождения реакции воспаления и соединительнотканного замещения [29]. Этот процесс осуществляется строго определенными механизмами и жестко контролируется специфическими внутриклеточными системами. Выходные сигналы могут иметь внутриклеточное происхождение, связанное с действием фармакологических препаратов и токсинов при функциональных нарушениях, сопряженных с процессами ишемии-реперфузии. Ключевыми элементами апоптоза являются гибель имеющихся белков путем протеолиза и реакции расщепления каспазы (цистеин-аспартатпротеаза (ЦАП)), которая используется в протеолизе. В апоптозе участвуют 2 каскада ЦАП: каскад, который запускается при гибели рецепторов на поверхности мембраны, и каскад, который инициируется стрессовой альтерацией в митохондриях. Первый каскад инициируется при связывании погибшего сигнального участка с рецептором погибшей на поверхности мембраны клетки. Такая цепь связывания индуцирует олигомеризацию рецепторов, действует на внутриклеточные белки, связанные с рецепторами, которые формируют комплекс, имеющий информацию (сигнал) о гибели клетки, и запускает эшафотную активацию каскадной цепи ЦАП. Вторая каскадная цепь начинается со стимуляции (присутствует при стрессе), не приводит к связыванию рецепторов, но заставляет митохондрии выбрасывать цитохромы. Проапоптозные и антиапоптозные агенты — белки семейства Bc1-2 и p53 [14, 24] регулируют выработку цитохрома С. В цитоплазме цитохром С создает комплекс с цитоплазматическими факторами и специальным белком Apaf-1, связывается и гидролизует АТФ. Этот комплекс активирует ЦАП (восходящий и нисходящий каскады). Белок p53 ликвидирует кальциевый барьер, и ионы Са в большом количестве проникают в клетки, где активируют Са-зависимую эндонуклеазу, которая расщепляет ДНК [1, 11], а также кальцийзависимые протеиназы — кальпаины I и II. Последние, в свою очередь, активируют протеинкиназы С, а также расщепляют белки цитоскелета. Предполагается, что активация этих протеиназ опосредуется p53 [18, 24]. Таким образом, ДНК фрагментируется, а жизненно важные белки клеток погибают. Процесс апоптоза завершается за 3–12 часов [18, 25, 46]. На разных уровнях каскадной цепи апоптоза действуют различные механизмы регуляции, но процессами регуляции активации каскада являются фосфорилирование и дефосфорилирование протеинкиназы и фосфатазы. Основными эндогенными источниками АФК являются продукты активации реакций с участием таких ферментов, как НАДФ-оксидаза, NO-ситетаза, ксантин-оксидаза, цепь транспорта электронов в митохондрии, метаболизм арахидоновой кислоты и активность цитохрома Р450. В норме АФК образуется мало, митохондриями расходуется около 2 % кислорода на образование супероксида иона и продукта его дисмутации — пероксида водорода, и находится под контролем антиоксидантной системы. Цитоплазма в физиологических условиях представляется основной средой за счет присутствия в ней глутатиона (ГТИ), НАД/НАДФ, особенно в лейкоцитах. Нарушение равновесия между оксидантами и восстановителем (РОО) в клетках быстро приводит к запуску механизмов переноса сигнальной информации, и главная роль в этом принадлежит функции SH-групп. Функции SH-групп легко нарушаются в результате окислительных реакций и являются идеальной мишенью АФК. Физиологическая роль АФК заключается в изменении РОО за счет потребления основных молекул (ГТИ, НАД, НАДФ) или вследствие оксидазной модификации структуры белков. Окислительные повреждения белков позволяют последним взаимодействовать с рецепторами, менять истинную ферментативную активность или связываться со специфическими мишенями на ДНК, запуская, таким образом, перенос сигнальной информации и генные проявления. В лейкоцитах нарушения РОО возможно представить переменой переноса информации. Несмотря на разнообразные триггерные

механизмы, все они приводят к активации каскада каспаз, а поэтому характер апоптоза во всех случаях очень похож. Одним из главных пусковых механизмов апоптоза является деполяризация внутренней митохондриальной мембраны с потерей ее потенциала, увеличением числа СР, выход в цитозоль цитохрома С и других белков, которые активируют определенные ферменты и уничтожают клетку. При апоптозе цитохром С, попадая в клетку, связывается с несколькими другими молекулами и образует апоптосому, которая уже активирует каспазу. Выход цитохрома С из МХ приводит к смерти клетки. Вопрос смерти от апоптоза — жить клетке или погибнуть — решают митохондрии [11]. Периодичность обновления всех митохондрий в клетке составляет примерно несколько недель. Дефектные митохондрии либо делятся, если производство энергии нарушено лишь в мягкой форме, либо погибают, разбираются на части и перерабатываются. Многие стрессовые воздействия в клетках развиваются по одинаковому патологическому пути, и поэтому одни и те же механизмы могут защищать от разных видов стресса [11].

Клинические исследования

Образование АФК является основным феноменом *in vivo*, который точно регулируется и обусловливает нормальный клеточный метаболизм. Изучение патологического влияния активных метаболитов кислорода началось во второй половине XX столетия. Тот факт, что АФК образуются не только в клетках со сниженным количествм кислорода, но и во всех аэробных клетках, не позволял напрямую связывать избыток АФК с развитием патологических процессов. Считается, что важную роль в патогенезе послеоперационных осложнений и полиорганной дисфункции/недостаточности играет оксидативный стресс (ОС) — токсическое действие свободных радикалов, которые чрезмерно продуцируются митохондриями.

Оксидативный стресс и апоптоз индуцируют: гипоксия/ишемия, реперфузия, сепсис, синдром системного воспалительного ответа с высоким уровнем цитокинов, стрессовые ситуации, трансплантации органов, ишемии при середечно-сосудистых заболеваниях, многие химиотерапевтические препараты, токсины, гипертермические реакции и другие критические состояния [5, 7, 21, 33, 35, 37, 45, 53, 60, 62]. Причиной этого может стать неадекватная анестезия с прооксидантным эффектом гиперкатехоламинемии и/или тканевая гипоксия, канцерогенез, гиперэнергизация, химические ингибиторы дыхательных ферментов. Хирургическая агрессия в сочетании с искусственным кровообращением при прохождении крови через экстракорпоральный контур выступает триггером активации полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые являются одним из источников АФК, повреждает структуру клеточной поверхности эритроцитов и приводит к аномальному накоплению внутриклеточных катионов [27]. Активированные нейтрофилы теряют стабильность мембран с усилением активности белков — интегринов, ответственных за контакт с эндотелием, интактным в норме [26, 30]. Периоперационная трансфузия консервированной крови влечет за собой истощение аденозинтрифосфата в эритроцитах и усиливает перекисное окисление липидов (ПОЛ) [27]; мембраны эритроцитов становятся склонными к гемолизу, что ведет к накоплению в плазме крови свободного гемоглобина и железа, которые в присутствии H_2O_2 могут выступать в качестве пероксидазы, а также к утечке гемоглобина. Недавние исследования показали связь ОС и такого серьезного осложнения периоперационного периода, как фибрилляции предсердий (ФП). Повышенная продукции АФК в митохондриях кардиомиоцитов ушка предсердий ассоциирована с более высоким риском ФП [31]. Кроме того, в ткани миокарда предсердий, взятой у пациентов с мерцательной аритмией, обнаружено повышение активности митохондриальных ферментов и усиление чувствительности к открытию митохондриальной поры неспецифической проницаемости [12, 18]. Доказано, что практически все заболевания сердца (гиперхолестеринемия [32], атеросклероз [33] гипертоническая болезнь [34], сердечная недостаточность [35, 56]), а также такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, почечные и респираторные дисфункции, связаны с окислительным стрессом [18] и воспалением [37, 62]. Нарушение кровоснабжения миокарда кислородом приводит к ишемии, дисбалансу окислительно-восстановительного состояния, перепроизводству молочной кислоты и изменению клеточного гомеостаза с потерей градиента ионов через мембраны клеток [6, 11], образованию большого количества АФК, что значительно увеличивает их повреждающую способность [18]. В результате уменьшается уровень АТФ, снижается внутриклеточный pH, повышаются концентрации внутриклеточного натрия и кальция [20, 35]; кардиомиоциты производят провоспалительные цитокины, вызывающие адгезию лейкоцитов и накопление нейтрофилов в миокарде, которые, в свою очередь, производят дополнительные АФК и различные протеолитические ферменты [16].

Необходимым условием для сохранения жизни пациента является восстановление адекватного кровотока, но многочисленные исследования свидетельствуют, что пусковым механизмом, приводящим к развитию окислительного стресса, является не ишемия (дизоксия), а сменяющая ее адекватная перфузия, которая и запускает процесс, ведущий к страданию или гибели реоксигенированных клеток и функциональной несостоятельности органов [31, 38]. Гипоперфузия, каким бы ни был ее генез, с тяжелыми нарушениями макро- и/или микроциркуляции приводит к ишемии органов и тканей, при последующем восстановлении кровотока развивается реперфузия [6, 38]. Более глубокая ишемия органа и распространенность дефицита кровотока вызывет более тяжелое протекание реперфузионного периода [10, 39]. Гипероксия, возникающая вследствие реперфузии, обусловливает продукцию токсичных радикалов, способных принимать электроны от широкого спектра молекул с образованием новых радикалов, что вызывает цепную реакцию появления все большего количества активных форм кислорода [11].

АФК способны повреждать митохондрии, стимулируя открытие митохондриальной поры неспецифической проницаемости (МПНП), приводящей к проникновению содержимого цитозоля через внешнюю и внутреннюю мембраны в матрикс митохондрий, что влечет за собой дальнейший рост производства АФК и формирование петли положительной обратной связи, приводящей к еще большему открытию МПНП [40, 64]. Открытие МПНП способствует набуханию митохондрий, повреждению митохондриальной мембраны и гибели клеток вследствие апоптоза или некроза [2, 18]. Цитотоксическое действие АФК, когда развивается окислительный стресс, обусловливает разрушение структурных элементов клетки и нарушает их функциональную состоятельность. Прежде всего это окислительное повреждение белковых молекул и входящих в их состав нуклеиновых кислот, перекисное окисление липидов [2, 18, 21]. Известно, что белки одними из первых подвергаются повреждению в результате свободнорадикального окисления. Их аминокислотные остатки карбонилируются, появляются альдегидные или кетонные группы [8, 17], развиваются функциональные и структурные повреждения белков, часть из которых может подвергаться биодеградации протеазами и восстанавливать свою функцию, тогда как более карбонилированные протеины образуют нерастворимые агрегаты, разрушающие клетки и ткани [25, 29]. Считают, что определение уровня карбонилированных пептидов в плазме крови отражает выраженность окислительного стресса [8, 17, 24], будучи продуктом патологического метаболизма при дизоксии [24, 53]. Установлено, что наиболее информативным является показатель уровня карбонилов, измеренного сразу после окончания операции. В исследованиях [41, 42] показана взаимообусловленность ОС и острого почечного повреждения у пациентов после кардиохирургических операций с ИК по динамике концентрации конечных продуктов окисления белков (advanced oxidation protein products (AOPP)). В исследовании Ж.С. Филипповской (2018) AUC для ОПП, полученного для AOPP, установлена более высокая чувствительность и специфичность этих тестов при таких операциях [42]. Отмечено, что «AOPP» и «карбонилированные белки» — не идентичные понятия [18, 42]. Карбонилы могут образовываться при взаимодействии с АФК, а также в результате множественных других непрямых реакций и считаются биомолекулами, более окисленными информативными маркерами — предикторами ОПП и других послеоперационных осложнений, в том числе в кардиохирургии [42, 54]. Пептидные элементы клетки подвергаются разрушению радикалами кислорода путем окисления аминокислот (цистеина, серина и тирозина). При этом происходят изменение геометрической формы белка, ингибирование функционально активных элементов ферментов и потеря способности взаимодействия с другими белками.

Установлено, что в основе развития молекулярной патологии клеток при воздействии на живые организмы различных по химической структуре ксенобиотиков лежит образование свободных радикалов различной молекулярной природы [2, 44, 47]. К наиболее важным биохимическим механизмам образования свободных радикалов в условиях интоксикации различными ксенобиотиками относятся реакции их биотрансформации, протекающие с участием цитохрома Р450-зависимых монооксигеназ гепатоцитов и клеток других тканей [2, 48, 49]. К числу ксенобиотиков, способных образовывать в качестве метаболитов высокотоксичные свободные радикалы, которые вызывают некрозодистрофичные повреждения клеток печени, миокарда, головного мозга, почек, легких и др., относятся некоторые широко применяемые лекарственные средства (галотан, метоксифлуран, энфлуран, барбитураты, парацетамол, фуросемид, особенно хлор и циклофосфамид и др.) и фосфорорганические соединения [2, 7, 11, 47], токсины бледной поганки, тяжелые металлы. В условиях отравлений ксенобиотиками особое место занимают реакции перекисного окисления липидов, которые наиболее интенсивно осуществляются в мембранах эндоплазматического ретикулума и митохондриях печени [2, 3, 14, 47]. Повреждения липидного матрикса биомембран приводят к значительным изменениям ферментативных и ион-транспортирующих свойств мембран, наиболее критическим среди которых является нарушение мембранного транспорта кальция [2, 20, 37]. Так что в основе токсического дисгомеостаза лежат нарушения функций различных биохимических структур, которые приводят к первичным нарушениям многих метаболических путей в цитоплазме и митохондриях, инициируют комплекс патологических изменений клеточных структур практически одновременно с поступлением в организм яда. Метаболическая адаптация, как и быстрое выведение токсинов из организма, является главным механизмом детоксикации.

Значительное количество работ посвящено изучению перекисного окисления липидов, однако остановить его пока не удается [11]. Процесс перекисного окисления липидов инициируется взаимодействием АФК с ненасыщенными жирными кислотами, составляющими фосфолипидный слой мембран. Свободный кислородный радикал забирает из молекулы жирной кислоты положительно заряженный атом водорода и запускает новую цепную реакцию с накоплением ряда новых агрессивных молекул в геометрической прогрессии [10, 14, 21], нарушается баланс в системе «АФК — антиоксиданты», повреждаются структуры ДНК, белков, мембран органелл и клеток, развивается ОС [1, 2, 7, 21, 44]. Представление ПОЛ только в патологическом аспекте под действием экстремальных патогенных факторов привело к эмпирическому использованию антиоксидантов при различных заболеваниях без должного обоснования причин нарушения соотношения прооксидантно-антиоксидантного равновесия и механизмов, которые, по сути, определяют антиоксидантный статус целого организма. Интересно, что появляется все больше сообщений о неэффективности применения антиоксидантов в клинике [7, 8, 11] и двойном эффекте почти всех антиоксидантов в зависимости от дозы. В то же время нужно различать оксидазный стресс и изме-

нения равновесия между оксидантами и восстановителями при появлении физиологических доз АФК. Как известно, кислород в организме используется не только в процессах окислительного фосфорилирования (оксидазное окисление), существует также и оксигеназное окисление, которое забирает около 5 % кислорода, поступающего в организм, и протекает в основном в микросомах [7, 11, 47]. Паренхима печени принимает на этот путь около 40 % поступающего в нее кислорода. При гипоксических состояниях именно этот путь является наиболее повреждающим и страдает первым. Оксидазное окисление как бы забирает кислород на энергетические нужды. Поэтому, в частности, функция печени начинает страдать задолго до клинических проявлений цитолиза гепатоцитов [47, 50]. Одним из центральных органов, клетки которого генерируют NO, особенно при критических состояниях, является печень, где проходят основные метаболические и иммунные процессы с участием этого медиатора. Он влияет на синтез белков, ингибирует глюконеогенез и гликолиз, вызывает накопление цГМФ в гепатоцитах, способен ингибировать активность цитохрома Р450 и подавлять их экспрессию при воспалениях, играет важную роль в нарушениях функции печени при ишемии и реперфузии и при других патологических состояниях [10, 21, 37, 43, 47, 62]. В патогенезе системной воспалительной реакции основная роль принадлежит окисленным формам NO, образующимся в присутствии избыточного количества активных форм кислорода с образованием нитротирозина, который оказывает повреждающее действие на ряд биологических молекул и запускает дополнительные каскады синтеза активных радикалов, усугубляя окислительный стресс. NO способен проникать через мембраны клеток, распространяясь от источника активации на расстояния, в несколько раз превышающие размеры клетки, и достигать там своих целей, что значительно увеличивает его повреждающую способность [9, 48, 51, 52].

Итак, исследования последнего десятилетия показали четкую взаимосвязь оксидантного стресса и системного воспалительного ответа, дальнейшее изучение которой может помочь в понимании основных патогенетических механизмов развития послеоперационных осложнений; поиске путей подавления избыточной генерации АФК, уменьшения степени воздействия повреждающих факторов, а также указать направление поиска фармакологических препаратов, способных прервать патологическую активность свободных радикалов и, как следствие, окислительного стресса [37, 53, 57, 62, 64]. Вероятность того, что клетка не справится, зависит от общего метаболического статуса клетки, настройка которого, как предполагают, происходит за счет утечки свободных радикалов из митохондрий. Однако в процессе реализации этого адаптивного механизма в клетках возникают цитотоксические продукты катаболизма свободнорадикальных метаболитов, особенно альдегидов с высокой реакционной способностью, следствием накопления которых становится так называемый карбонильный стресс. Установлено, что при стрессе происходит уменьшение активности ферментов катаболизма эндогенных альдегидов в различных тканях и их субклеточных фракциях (глутатионтрансферазы, альдегиддегидрогеназы и альдегидредуктазы) с понижением адаптационных возможностей организма [8]. Поэтому определение уровня ферментов катаболизма эндогенных альдегидов может служить одним из критериев тяжести митохондриального дисгомеостаза в критических состояниях, а также адекватности анестезии и их коррекции.

Этот общий патологический путь представляет собой окислительный стресс — нарушение равновесия между производством СР и антиоксидантной защитой [1, 2, 6, 7, 11–13, 18, 55].

Механизмы компенсации метаболического дисгомеостаза

Свободные радикалы несут не только смерть и разрушение. Взгляд на роль свободнорадикального окисления в последние годы существенно изменился — с патогенной на адаптивную. С одной стороны, свободнорадикальные формы кислорода усиливают ишемические повреждения мембран нейронов, а с другой — играют роль нейротрансмиттеров и адаптируют нейроны к новым условиям. Имеются также данные о регуляторном и адаптивном влиянии свободнорадикальных продуктов (АФК и азота) на регуляцию экспрессии генов и усиление продукции антистрессорных белков (белков теплового шока, антиоксидантных ферментов и др.), стимуляцию биогенеза митохондрий и нормализацию энергетического обмена [6, 9, 11, 12, 18, 44, 55, 58, 65]. Утечка свободных радикалов является сигналом к коррекции настроек и улучшению эффективности работы. Высокий уровень утечки свидетельствует о низкой эффективности дыхания. СР, выполняя роль сигнала тревоги, не допускают бесконтрольного катастрофического повреждения клеток, и это объясняет, почему клетка не накапливает слишком много антиоксидантов. Их должно быть ровно столько, сколько нужно для обеспечения чувствительности к изменениям окислительно-восстановительного состояния факторов транскрипции [11]. Многие факторы транскрипции окисляются свободными радикалами и снова восстанавливаются специальными ферментами. Сначала окисляется не клетка в целом, а факторы транскрипции. Их окисление запускает изменения, необходимые для предотвращения дальнейшего окисления. Динамическое равновесие между этими двумя состояниями определяет их активность. Дефектные митохондрии сигнализируют в ядро за счет ретроградной регуляции, что позволяет клетке скомпенсировать нарушения метаболической недостаточности путем перевода производства энергии на анаэробный путь и в дальнейшем стимулирует увеличение числа митохондрий. Это повышает устойчивость клетки к стрессу и восполняет энергию только за счет образования новых митохондрий [11, 46]. Постоянно происходит процесс совершенствующейся адаптации к скрытым метаболическим запросам клетки.

Лидирующим патогенетическим механизмом большинства этих состояний является гипоксия с нарушением тканевого дыхания, что инициирует дис-

координацию и дезинтеграцию энергетического и пластического обмена [1, 7, 11, 45, 64, 57].

Без кислорода не образуется энергия, но без энергии не усвоится и кислород, то есть гипоксия — это энергозависимое состояние. Восстановление метаболического гомеостаза у таких больных возможно при включении сложной цепи адаптационно-компенсаторных метаболических механизмов с переходом организма на новый, более высокий уровень интенсивности обмена с ростом динамической неуравновешенности биосистемы, от стресс-реакции — к адаптации [40, 45, 59, 64]. Одним из существенных и быстродействующих механизмов этого процесса является модуляция стадий энергопродукции, в основном локализованных в функциональных структурах митохондрий, метаболическое состояние которых обеспечивается кислородом и субстратами [7, 11, 19, 40, 45, 57]. Интенсификация окислительных процессов обеспечивает перестройку анаэробного и аэробного энергетического обмена с включением трансаминазного цикла окисления субстратов в клетках.

В условиях гипоксемии/гипоксии наблюдается компенсаторная активация сукцинатдегидрогеназного пути окисления янтарной кислоты в первые 8, а иногда и 12 ч [7], что позволяет некоторое время сохранять энергосинтезирующие функции митохондрий даже при нарушении NADH-зависимого дыхания клеток [40, 45]. Однако продолжение цитотоксического действия яда и гипоксии в следующие 12 часов приводит к достоверному истощению этого компенсаторного метаболического пути, повышению активности свободнорадикальных процессов, накоплению АФК, которые активируют ПОЛ и нарушение дыхательной цепи на субстратном участке (митохондриального ферментного комплекса), а затем — к угнетению активности NADH-оксидазного пути окисления с распространением на митохондриальные цитохром в-с-оксидазы. Такой энергетический дисбаланс в митохондриях приводит к снижению синтеза АТФ, усилению генерации АФК, развитию окислительного стресса, цитотоксического повреждения мембран, ДНК и, как следствие, к гибели клеток [18, 21]. Сравнительный анализ литературных данных показывает, что препараты, которые осуществляют свой антигипоксический эффект преимущественно за счет тормозных влияний в ЦНС, что происходит на фоне сниженного основного обмена и температуры тела, приводят к снижению функциональной лабильности и потере адаптационных возможностей функциональных систем, а также угнетают репарацию и обновление структурно-функциональной активности организма в постгипоксическом периоде [7, 12]. Следует отметить, что пентобарбитал является ингибитором комплекса I дыхательной цепи. С повышением уровня его содержания в крови он частично блокирует проход электронов по дыхательным цепям. Все чаще отмечается, что при коррекции гипоксических состояний существенный защитный эффект достигается с помощью препаратов, которые активируют окислительно-восстановительные процессы и поддерживают энергетический и пластический обмен [45, 57, 59, 64]. Следует вспомнить такие известные и широко используемые препараты, как оксибутират натрия (ГОМК), пирацетам, средства, содержащие сукцинат (реамбирин, цитофлавин, ремаксол), и коферменты. Необходимы дальнейшие исследования изменения субстратного энергетического обеспечения аэробного и анаэробного энергетического обмена различных функциональных систем, когда в результате вовлечения в свободнорадикальные и перекисные реакции H_2O образуется эндогенный кислород для поддержания равновесия между поступлением и потребностью клеток в конкретной метаболической ситуации [64], а также возможностью утилилизации конечних метаболитов ПОЛ в окислительно-восстановительных митохондриальных реакциях [55, 64].

Недавние исследования показали важную роль связи гипоксии с активацией гипоксии индуцирующего фактора (HIF), который активирует гены-мишени HIF [58], что способствует развитию адаптивного ответа при низких концентрациях кислорода (однако при отсутствии физиологического поражения) и дефиците энергетического субстрата, в частности, сукцината — основного субстрата II комплекса дыхательной цепи. Известны два варианта нацеливания на HIF-путь для защиты органов. Во-первых, это лекарственные средства, которые способствуют стабилизации HIF, что проявляется в игибировании пролилгидроксилазы. Во-вторых, гены-мишени HIF (такие как рецепторы аденозина) могут быть активированы напрямую. Однако исследования свидетельствуют о том, что период ранней адаптации к гипоксии предшествует нарушениям гемодинамики, а поэтому устранять митохондриальную дисфункцию следует в ранние сроки, до гемодинамических расстройств [60].

Многие считают, что именно под влиянием концепции об адаптационной энергии возникло представление о стрессе как о «результате определенной степени изнашивания» (Селье Г., 1960; Меерсон Ф.З., 1981; Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г., 1988; Платонов В.Н., 1988 и др.). Известно предположение Г. Селье (1960) об «определенной связи между нормальной старостью и «преждевременным старением», обусловленным жизнью при стрессорных обстоятельствах». Несмотря на то, что, как он пишет, «стресс не идентичен старению», далее следует парадоксальный вывод: «быстрота изнашивания выше у активного ребенка, чем у спокойного взрослого». В исследованиях Г. Селье (1960) отмечается факт, свидетельствующий о том, что «в зависимости от обстоятельств стресс может не только увеличивать, но и уменьшать неспецифическую резистентность», но не делается вывод, что, возможно, это обусловлено принципиально разными реакциями организма (исходной резистентностью) и относительностью неспецифических свойств действующего фактора (Павлов С.Е., Кузнецова Т.Н., 1998; Павлов С.Е., 1999). Сигнальную роль свободных радикалов связывают с искоренением вредоносных митохондриальных мутаций, и в этом суть новой митохондриальной теории старения [11], а продолжительность жизни действительно коррелирует со скоростью утечки свободных радикалов из дыхательных цепей (Лэйн Н.). Дефектные митохондрии

либо делятся, либо погибают и удаляются из клеток. За счет такой постоянной коррекции клетки могут продлевать себе жизнь почти бесконечно. Нейроны человека стареют вместе с ним и почти не заменяются новыми, но их ждет почти незаметное угасание.

Таким образом, раскрытие механизмов формирования повреждения и адаптации в условиях оксидантного стресса даст возможность обоснованно применять минимально необходимые препараты с учетом уровня их рецепторного и метаболического воздействия и их эффективности в профилактике органных повреждений.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов при подготовке данного обзора.

Список литературы

1. Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю., Янкаускас С.С. и др. Фенотозная проблема: от чего гибнет организм? Уроки по почечной недостаточности. Биохимия. 2013. Т. 77. № 7. С. 893-906.

2. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз. Лікування та діагностика. 2001. № 4. С. 8-13.

3. Chaudhari N., Talwar P., Parimisetty A. et al. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2014. Vol. 8. P. 165-172.

4. Plotnikov E.Y., Kazachenko A.V., Vyssokikh M.Y. et al. Superoxide reacts with nitric oxide to nitrate tyrosine at physiological pH via peroxynitrite. J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. P. 32460-32466.

5. Ball L., Costantino F., Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. Current Opinion in Critical Care. 2016. Vol. 4. № 22. P. 386-392.

6. Honda H.M., Korge P., Weiss J. N. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. Annals of the New York Academy of Sciences. 2005. Vol. 1047. P. 248-258.

7. Лисенко В.Й. Загальна концепція токсичного дисгомеостазу та критичного стану при хімічній травмі. Медицина неотложных состояний. 2017. № 4(75). С. 72-78.

8. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза. Журнал НАМН України. 2018. Т. 20. № 1. С. 25-34.

9. Зоров Д.Б., Банникова С.Ю., Белоусов В.В. и др. Активные формы кислорода и азота: друзья или враги? Биохимия. 2005. Т. 70. № 45. С. 215-221.

10. Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Плотников Е.Ю. и др. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. Анестезиология и реаниматология. 2014. № 3. С. 59-67.

11. Лэйн Н. Энергия, секс, самоубийство. Митохондрии и смысл жизни: пер. с англ. СПб.: Династия, 2016. 373 с.

12. Плотников Е.Ю. Митохондрии как центральное звено повреждающих и защитных сигнальных путей при развитии почечной недостаточности. Дис. ... на соискание ученой степени доктора биологических наук: спец. 03.00.25-03. «Гистология, цитология, клеточная биология». МГУ. Москва, 2009. 325 с.

13. Bartels K., Karhausen J., Clambey E. et al. Perioperative Organ Injury. Anesthesiology. 2013. Vol. 119. № 6. P. 1474-1489.

14. Barzegar A.O., Schiesser C.H., Taylor M.K. New reagents for detecting free radicals and oxidative stress. Organic & Biomolecular Chemistry. 2014. Vol. 12. P. 6757-6766.

15. Barrett W.C., DeGnore J.P., Keng Y.F. et al. Roles of superoxide radical anion in signal transduction mediated by reversible regulation of protein-tyrosine phosphatase 1B. J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. P. 343-346.

16. Cadenas E., Sies H. Oxidative stress: excited oxygen species and enzyme activity. Adv. Enzyme Regul. 1985. 23. P. 217-37.

17. Ca peillere-Blandin C., Gausson V., Descamps-Latscha B. et al. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. Biochim. Biophys. Acta. 2004. Vol. 1689. P. 91-102.

18. Noctor G., Lelarge-Trouverie C., Mhamdi A. The metabolomics of oxidative stress. Phytochemistry. 2014. Vol. 112. P. 33-53.

19. Mitchell P., Moyle J. Chemiosmotic hypothesis of oxidative phosphorylation. Nature. 1967. Vol. 213. P. 137-139.

20. Isaev N.K., Zorov D.B., Stelmashook E.V. et al. Neurotoxic glutamate treatment of cultured cerebellar granule cells induces Ca2+-dependent collapse of mitochondrial membrane potential and ultrastructural alterations of mitochondria. FEBS Lett. 2015. Vol. 392. P. 143-147.

21. Schumacker P.T. Hypoxia, anoxia, and O_2 sensing: the search continues. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2002. Vol. 283. P. 918-921.

22. Gadaleta D., Fahey A.L., Verma M. et al.Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1994. Vol. 108. № 4. P. 642-647.

23. Gu Y.J., Schoen P., Tigchelaar I., Loef B.G. et al. Increased neutrophil priming and sensitization before commencing cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients. Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 74. P. 1173-1179.

24. Kamata H., Honda S.-I., Maeda S., Chang L. et al.Reactive oxygen species promote TNFα-induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases. Cell. 2005. Vol. 120. № 5. P. 649-661.

25. Albina J.E., Reichner J.S. Role of nitric oxide in mediation of macrophage cytotoxicity and apoptosis. Cancer. Metastasis. Rev. 1998. Vol. 17. P. 39-53.

26. Lopez Farre A., Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction. Hypertension. 2001. Vol. 38. P. 1400-1405.

27. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. British Journal of Anaesthesia. 2014. Vol. 109. № 1. P. 29-33.

28. Kawahito K., Kobayashi E., Ohmori M. et al. Enhanced responsiveness of circulatory neutrophils after cardiopulmonary bypass: increased aggregability and superoxide producing capacity. Artificial Organs. 2000. Vol. 24. № 1. P. 37-42.

29. Chello M., Mastroroberto P., Quirino A .et al. Inhibition of neutrophil apoptosis after coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 73. P. 123-130.

30. Kerr S., Brosnan M.J., McIntyre M. et al. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. Hypertension. 1999. Vol. 33. P. 1353-1358.

31. Kim Y.M., Kattach H., Ratnatunga C. et al. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. Journal of the American College of Cardiology. 2008. Vol. 51. № 1. P. 68-74.

32. Ohara Y., Peterson T.E., Harrison D.G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. J. Clin. Invest. 1993. Vol. 91. P. 2546-2551.

33. Gonenc A., Hacisevki A., Griffiths H. et al. Free radical reaction products and antioxidant capacity in beating heart coronary artery surgery compared to conventional bypass. Biochemistry (Mosc.). 2013. Vol. 76. P. 677-685.

34. Biglioli P. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. European Journal of Cardiothoracic Surgery. 2003. Vol. 24. P. 260-269.

35. Tarvasmäki T., Harjola V.P., Nieminen M.S. et al. Acute heart failure with and without concomitant acute coronary syndromes: patient characteristics, management, and survival. FINN-AKVA Study Group. J. Card. Fail. 2014. Vol. 20. № 10. P. 723-30.

36. Yokoyama T., Baumgartner F.J., Gheissari A. et al. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 70. P. 1546-1550.

37. Потапов А.Л. Синдром системного воспалительного ответа и антиэндотоксиновый иммунитет после операций на органах брюшной полости. Клінічна хірургія. 2008. № 1. С. 22-24.

38. Ascione R., Lloyd C.T., Underwood M.J. et al. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 69. P. 1198-1204.

39. Nashef S., Roques F., Sharples L. et al. EuroSCORE II. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2012. Vol. 41. P. 734-745.

40. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. Патол. физиол. и экспер. терапия. 2011. № 1. С. 3-19.

41. Dalle-Donne I., Aldini G., Carini M. et al. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. J. Cell. Mol. Med. 2006. Vol. 10. P. 389-406

42. Филлиповская Ж.С. Оксидативный стресс в кардиохирургии: новые маркеры-предикторы развития осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология». Москва, 2018. 25 с.

43. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003. Vol. 107. № 3. P. 499-511.

44. Лысенко В.И. Механизмы метаболического дисгомеостаза при токсикогипоксических комах. Проблемы токсикологии лекарственных средств и клинической токсикологии. 2011. № 5(55). С. 136-137.

45. Лисенко В.Й. Особливості патогенезу та інтенсивної терапії токсикогіпоксичних і метаболічних порушень в критичних станах при отруєннях нейротропними речовинами: автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія». Дніпропетровськ, 2005. 40 с.

46. Okamoto K. Permissive hypoxemia: another strategy. Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine. 2016. Vol. 23. № 2. P. 113-116.

47. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека. Т. 1. М.: Медицина, 2003. С. 235-259.

48. Zhang Z., Naudhton D., Winyard P.G., Symons M.C.R. Redox potentials of milk xanthinedehydrogenase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. Vol. 249. P. 767-772.

49. Zweier I.L., Wang P., Samouilov A., Kuppusamy P. Characterization of free radical generation by xanthine oxidas. Natur. Med. 1995. Vol. 1. P. 804-809.

50. Brass E.P., Vetter W.H. Mechanism of activation of rat liver microsomal glutatione transpherase by noradrenaline and xanthine oxidase. Pharmacol. And Toxicol. 1993. Vol. 262. P. 5020-5027.

51. Zhang Y.H., Jin C.Z., Jang J.H. et al. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology. The Journal of Physiology. 2014. Vol. 592. P. 3189-3200.

52. Cavalca V., Tremoli E., Porro B. et al. Oxidative stress and nitric oxide pathway in adult patients who are candidates for cardiac surgery: patterns and differences. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2013. Vol. 17. № 6. P. 923-930.

53. Nowicki R., Saczko J., Kulbacka J. et al. The estimation of oxidative stress markers and apoptosis in right atrium auricles cardiomyocytes of patients undergoing surgical heart revascularization with the use of warm blood cardioplegia. Folia Histochemica et Cytobiologica. 2010. Vol. 48. № 2. P. 202-207.

54. Ghorbel M.T., Patel N.N., Sheikh M. et al. Changes in renal medulla gene expression in a pre-clinical model of post cardiopulmonary bypass acute kidney injury. BMC Genomics. 2014. Vol. 15. № 1. P. 118-129.

55. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Чупыркина А.А. и др. Новое поколение Скулачев-ионов, обладающих выраженным нефро- и нейропротекторным действием. Биохимия. 2013. Т. 75. № 2. С. 177-184.

56. Andrews D.T., Sutherland J., Dawson P. et al. L-arginine cardioplegia reduces oxidative stress and preserves diastolic function in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery surgery. Anaesthesia and Intensive Care. 2013. Vol. 40. № 1. P. 99-106.

57. Усенко Л.В., Царев А.В. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях. Медицина неотложных состояний. 2016. № 4(75). С. 72-78.

58. Xiaoyi Yuan, Ph.D., Jae W. Lee, M.D., Jessica L. Bowser, Ph.D., Viola Neudecker, M.D., Srikanth Sridhar, M.D., Holger K. Eltzschig, M.D., Ph.D. Targeting Hypoxia Signaling for Perioperative Organ Injury. Anesth. Analg. 2018 January. 126(1). P. 308-321. doi: 10.1213/ANE.

59. Шифрин Г.А. Энергоресуситация. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2003. № 2(д). С. 257-259

60. Protti A., Singer M. Potential Strategies to protect or revers mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. Crit. Care Med. 2006. Vol. 10(5). P. 228-232.

61. Gupta, R.K., Patel A.K., Shah N. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014. Vol. 15. P. 4405-4409.

62. Шано В.П., Гюльмамедов Ф.И., Нестеренко А.Н. и др. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS-синдрома системного воспалительного ответа. Анестезиология и реаниматология. 1997. № 6. С. 48-53.

63. Wu Y.S., Antony J.L. et al. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers. Cancer Letters. 2014. Vol. 345. № 2. P. 164-173.

64. Тимочко М.Ф., Єлісєєва О.П., Кобилінська Л.І., Тимочко І.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. Львів: Місіонер, 1998. 142 с.

65. Wang H.L. Subanesthetic isoflurane reduces zymosan-induced inflammation in murine Kupffer cells by inhibiting ROS-activated p38 MAPK/NF-κB signaling. OxidativeMedicine and Cellular Longevity. 2014. Vol. 2014. Article ID 851692. P. 13.

Получено/Received 03.09.2019
Рецензировано/Revised 01.10.2019
Принято в печать/Accepted 12.11.2019

Лисенко В.Й.
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Оксидативний стрес як неспецифічний фактор патогенезу органних ушкоджень (огляд літератури і власних досліджень)

Резюме. В огляді висвітлені сучасні літературні дані та власні дослідження в галузі клінічної медицини та біології молекулярних механізмів оксидативного стресу, його роль у патогенезі багатьох захворювань та органних ушкоджень. Подані нові дані про загальнобіологічні закономірності загибелі клітин, органу й організму взагалі. Установлено, що одним із центральних неспецифічних механізмів стресорного пошкодження є стимуляція вільнорадикальних процесів внаслідок досить частої супутньої гіпоксемії/гіпоксії та прооксидантних ефектів катехоламінів. Розкриваються причини та механізми порушень окисно-відновних реакцій у дихальному ланцюзі мітохондрій. Встановлено, що окисно-відновні реакції в мітохондріальних мембранах чітко регулюються генами локально. Роз'єднання дихання пов'язують не тільки з механічним пошкодженням мембран, але й також із впливом цілої низки отруйних речовин, бактеріальних токсинів і лікарських препаратів на цей процес. Розглянуто зв'язок загальної швидкості дихання та межі аеробної продуктивності. Важлива роль відводиться саморегулюючій, так званій квазізакритій системі організму, що діє проти ентропії. У клінічних дослідженнях установлені шляхи катастрофічного накопичення вільнорадикальних і цитотоксичних метаболітів їх катаболізму, тригерні механізми оксидативного стресу та його роль у розвитку апоптозу й тяжких післяопераційних ускладнень. Зниження активності ферментів катаболізму ендогенних альдегідів у тканинах і субклітинних фракціях зменшує адаптаційні можливості організму. Визначення рівня ферментів катаболізму ендогенних альдегідів може бути одним із критеріїв тяжкості стресу та мітохондріального дисгомеостазу у критичних станах. Визначено роль оксидазного й оксигеназного окислення в мікросомах при гіпоксії та під впливом ксенобіотиків. Наводяться дані про регуляторний та адаптивний вплив вільнорадикальних продуктів (АФК та азоту) на регуляцію експресії генів і посилення продукції антистресорних білків, стимуляцію біогенеза мітохондрій і нормалізацію енергообміну. Звернено увагу на причини недостатньої клінічної ефективності застосування антиоксидантів і шляхи метаболічної адаптації у критичних станах.

Ключові слова: вільні радикали; гіпоксія; мітохондрії; оксидативний стрес; апоптоз; органні ушкодження; огляд

V.I. Lysenko
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Oxidative stress as a non-specific factor of organ damage pathogenesis (review of literature and own data)

Abstract. The review highlights current literature and our own researches in the field of clinical medicine and biology of the molecular mechanisms of oxidative stress, its role in the pathogenesis of many diseases and organ damages. New data on general biological patterns of cell, organ, or organism death as a whole are presented. One of the central non-specific mechanisms of stress injury has been found to be the stimulation of free-radical processes as a result of the frequent concomitant hypoxemia/hypoxia and the prooxidant effects of catecholamines. The causes and mechanisms of disturbances of redox reactions in the respiratory chain of mitochondria are revealed. It has been found that redox reactions in mitochondrial membranes are clearly regulated by genes locally. Respiratory unbundling is associated not only with mechanical damage to the membrane, but also with the action of a number of poisonous substances, bacterial toxins and drugs on this process. The dependence of the total respiratory rate and the limit of aerobic performance are considered. An important role is played by the self-regulating, so-called quasi-closed system of the body, which works against entropy. In clinical studies, the pathways of catastrophic accumulation of free radicals and cytotoxic metabolites of their catabolism, the triggering mechanisms of oxidative stress and its role in the development of apoptosis and severe postoperative complications have been established. A decrease in the activity of endogenous aldehyde catabolism enzymes in tissues and subcellular fractions reduces the adaptive capacity of the body. Determination of the level of catabolism enzymes of endogenous aldehydes can serve as one of the criteria for the severity of stress and mitochondrial dyshomeostasis in critical conditions. The role of oxidase and oxygenase oxidation in microsomes during hypoxemia/hypoxia and exposure to xenobiotics is indicated. Data on the regulatory and adaptive effect of free radical products (reactive oxygen species and nitrogen) on the regulation of gene expression and increased production of antistress proteins, stimulation of mitochondrial biogenesis and normalization of energy metabolism are presented. Attention is drawn to the causes of the insufficient clinical effectiveness of the antioxidants used and the pathways of metabolic adaptation in critical conditions.

Keywords: free radicals; hypoxia; mitochondria; oxidative stress; apoptosis; organ damages; review

Науковий огляд

Scientific Review

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

УДК 616-005.4+616-008.64 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196927

Мальцева Л.А.[1], Мищенко Е.А.[1], Кутовой А.Б.[1], Мосенцев Н.Ф.[2], Лисничая В.Н.[2], Казимирова Н.А.[2]

[1] ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

[2] КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», г. Днепр, Украина

Энтеральная толерантность у критических пациентов (обзор литературы)

Резюме. *Энтеральное питание (ЭП) у критических пациентов лучше поддерживает структуру и функцию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), чем парентеральное питание. Трудности и осложнения, связанные с ЭП, включают нарушение обмена веществ, желудочно-кишечные осложнения. Независимо от пути введения ЭП желудочно-кишечные расстройства могут быть вызваны основным заболеванием, режимом механической вентиляции, приемом медикаментозных препаратов и т.д. Большую роль играет кишечная непереносимость ЭП. Механизмы расстройств со стороны ЖКТ у критически больных и послеоперационных пациентов можно классифицировать как недостаточность слизистых барьеров, ослабление перистальтики, атрофию слизистой оболочки кишечника, уменьшение кишечной ткани, связанной с лимфатической системой, и т.д. Чтобы избежать осложнений со стороны ЖКТ, ЭП следует начинать с небольшого количества питательной смеси и постепенно увеличивать объем. Меры по снижению риска рефлюкса и аспирации включают: подъем головного конца кровати (от 30 до 45°), переключение на постоянное введение ЭП, введение прокинетиков или наркотических антагонистов для повышения моторики ЖКТ, переключение ЭП на постпилорический путь. Важен контроль движения кишечника. Как критерии диареи используются частота дефекации > 3–5 раз в сутки или объем дефекации > 200–300 г/сут. Длительная диарея может вызвать: уменьшение объема циркулирующей крови; метаболический ацидоз с потерей электролитов и бикарбоната путем выведения большого количества пищеварительных соков; нарушения электролитного баланса с потерей калия, магния, цинка; контаминацию хирургических ран и пролежней, увеличение смертности. Важно установить причину диареи, которая часто возникает после начала ЭП в зависимости от методов введения, количества, скорости потока, типа формулы питательной смеси. Меры по профилактике диареи, связанной с ЭП, включают: переход с прерывистой инфузии на постоянную; изменение маршрута кормления с постпилорического на желудочный; детальную настройку агентов, улучшающих перистальтику ЖКТ; применение фитотерапии или противодиарейных препаратов; изменение типа формулы ЭП, которая должна включать пищевые волокна, гипоосмотический раствор, пептид в качестве источника азота; не должна содержать жир, лактозу или молочный белок. К предполагаемым причинам и факторам риска диареи, не связанной с ЭП, относят: передозировку гиперосмотического препарата; применение антибиотиков широкого спектра действия; псевдомембранозный энтерит, вызванный Clostridioides (Clostridium difficile); воспалительные заболевания кишечника; трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток; применение противоопухолевых препаратов; лихорадку или переохлаждение; наличие инфекции; гипоальбуминемию; сепсис; синдром полиорганной недостаточности; предыдущее общее парентеральное питание. ЭП не следует без необходимости останавливать, а необходимо продолжать в небольших количествах. Если диарея не разрешается при соответствующем лечении, ЭП должно быть прекращено или прервано и начато парентеральное питание.*

Ключевые слова: *энтеральное питание; толерантность;, непереносимость; желудочно-кишечные расстройства; диарея; обзор*

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Мальцева Людмила Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: anest@dsma.dp.ua

For correspondence: L. Maltseva, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive therapy, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anest@dsma.dp.ua

Целью настоящего обзора литературы является анализ критериев: кишечной непереносимости, подтверждения перистальтики желудочно-кишечного тракта; инициирования протокола энтерального питания (ЭП); классификации, оценки, осложнений, проблематики, связанных с диареей; профилактики и лечения диареи у критически больных пациентов.

Кишечная непереносимость и подтверждение перистальтики желудочно-кишечного тракта. Трудности и осложнения, связанные с энтеральным питанием, включают нарушения обмена веществ, такие как повышение уровня глюкозы в крови, электролитный дисбаланс. Но в этой статье в основном будут описаны желудочно-кишечные осложнения, в частности рвота и расстройства кишечника (то есть диарея и запор), которые часто наблюдаются во время ЭП. Независимо от пути введения питательной смеси (ПС) некоторые желудочно-кишечные расстройства и симптомы могут быть вызваны такими факторами, как основное заболевание, метаболические нарушения, режим механической вентиляции легких, прием медикаментозных препаратов [1]. Большую роль играет кишечная непереносимость ЭП. Механизмы желудочно-кишечных расстройств у критических или послеоперационных пациентов могут быть классифицированы как недостаточность слизистых барьеров, ослабление перистальтики желудочно-кишечного тракта, атрофия слизистой оболочки кишечника; уменьшение кишечной ткани, связанной с лимфатической системой, и т.д. [2]. Ранее прием пищи можно было начинать только после подтверждения перистальтики, дефекации или появления газов. Однако в настоящее время раннее ЭП в течение 48 часов после поступления в отделение интенсивной терапии (ОИТ) может быть безопасно инициировано без подтверждения этих признаков [3–8]. Наличие звуков кишечника обычно использовалось в качестве критерия для инициации ЭП. Однако звуки кишечника отражают движение газа в кишечнике, и почти те же звуки можно услышать, когда вода вводится через зонд, вставленный в двенадцатиперстную кишку [9]. Иными словами, звуки кишечника не могут подтвердить нормальное функционирование кишечника, его целостность, барьеры слизистой оболочки и сохранение кишечной абсорбции. Поэтому важно начать с небольшого количества ЭП. Причем начинать ЭП следует как можно скорее, потому что оно может способствовать перистальтике кишечника. Есть и другие причины для поддержки раннего ЭП. Раннее начало ЭП, включая клетчатку, может предотвратить атрофию слизистой оболочки кишечника и ослабление перистальтики желудочно-кишечного тракта, потому что энергетические субстраты для слизистой оболочки кишечника частично поставляются через его просвет. Более того, считается, что раннее начало ЭП может предотвратить бактериальную транслокацию.

Мониторинг кишечной непереносимости. Симптомы непереносимости энтерального питания различны. Важно всесторонне контролировать боль, вздутие живота, дефекацию и другие клинические симптомы, чтобы принять решение о продолжении ЭП или избежать ненадлежащего его прекращения [8]. Показано, что остаточный объем желудка (GRV) коррелирует с частотой пневмонии [10–12], способностью опорожнения желудка [13–15] и частотой регургитации и аспирации [16]. Уменьшение пороговой величины GRV не поможет избежать этих осложнений и может привести к ненадлежащему прерыванию, прекращению или уменьшению количества вводимого ЭП [10]. Если GRV составляет менее 500 мл, ЭП не следует прерывать без каких-либо дополнительных симптомов, которые указывают на непереносимость кишечником ЭП [17]. Если GRV ограничен в пределах 200–500 мл, следует продолжать ЭП и принять меры по снижению риска аспирации. J. Reignier et al. [18] считают, что мониторинг GRV (менее 250 мл) не влияет на смертность и частоту развития пневмонии и инфекции, связанных с искусственной вентиляцией легких.

F. Poulard et al. [19] сообщили о той же частоте осложнений, но частота кишечной непереносимости была значительно ниже в группе без мониторинга GRV. Что касается критериев измерения GRV, четыре рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) показали, что частота рефлюкса, аспирации и пневмонии не увеличивалась при повышении порога для GRV с 50–150 до 250–500 мл [10–12, 17]. Хотя интервал измерения GRV часто устанавливался в 4–6 ч, некоторые отчеты показали, что нет установленного стандарта. Кроме того, показатель GRV может увеличить риск окклюзии зонда для кормления, неправильного прекращения ЭП и частоты осложнений из-за уменьшения количества введенной ПС [10, 20]. Для решения вышеупомянутых проблем руководящие принципы SCCM/ASPEN 2016 года предлагали не включать мониторинг GRV в качестве части ежедневного ухода [21]. В клинической практике некоторые учреждения все еще используют GRV в качестве одного из критериев для подтверждения кишечной непереносимости и для определения продолжения или прерывания ЭП. N.A. Metheny et al. [22] сообщили, что более 97 % медсестер оценивали непереносимость исключительно путем измерения GRV. В частности, важно уточнить стандарты для каждого учреждения и избежать неуместного прерывания и отмены ЭП, когда GRV находится в пределах 500 мл. Hiroomi Tatsumi (2019) устанавливает показатель GRV < 300 мл/день в качестве руководства для непереносимости ЭП. Если GRV превышает 300 мл/день, авторы применяют риккунсито для улучшения опорожнения желудка.

Длительный кишечный покой может продлить затухание перистальтики желудочно-кишечного тракта. Поскольку несоответствующее голодание или прекращение ЭП могут вызывать пролонгацию и удлинение паралитической кишечной непроходимости, важно минимизировать продолжительность голодания для диагностических и лечебных процедур. Сообщалось, что непереносимость кишечником составляет одну треть причин прерывания ЭП [23], но истинная непереносимость наблюдалась только в половине этих случаев [21, 23]. Следовательно, надлежащая диагностика кишечной толерантности медицинским персоналом может уменьшить ненужную отмену ЭП.

Как упоминалось выше, не существует единственного полезного и рекомендуемого метода для мониторинга кишечной непереносимости. Во время управления энтеральным питанием важно всегда наблюдать за всеми желудочно-кишечными функциями и подтверждать, что они не нарушены.

Инициирование протокола энтерального питания. ЭП подходит для применения у пациентов с легкой или умеренной паралитической кишечной непроходимостью, при условии что гемодинамический статус пациента стабилен [24]. Сообщалось, что показатель достижения целевого количества ЭП в течение 72 ч составлял от 30 до 85 %, когда ЭП начинали после стабилизации гемодинамики, даже до подтверждения наличия перистальтических звуков. С другой стороны, R.A. Kozar et al. сообщили, что этот показатель достиг 70–85 % от целевого количества ЭП, когда использовался протокол ЭП в зависимости от особенностей каждого пациента [25]. Критерии оценки гемодинамической стабилизации варьируют в зависимости от учреждения. Hiroomi Tatsumi (2019) в критерии включает требуемую дозу инотропных агентов (например, ≤ 0,1 мкг/кг/мин норэпинефрина) или время, когда можно уменьшить количество вводимых инотропных агентов.

1. Увеличение объема ЭП и кишечная толерантность. Рекомендуется использовать протокол ЭП для достижения целевого количества ЭП [8]. Факторы, которые должны быть установлены в протоколе, разнообразны (приведены ниже), но сообщалось, что скорость достижения целевого количества ЭП увеличилась, когда сотрудники отделения интенсивной терапии использовали протокол, который учитывал эти факторы [10, 25–29]. После раннего инициирования ЭП следующим шагом является определение того, можно ли систематически увеличивать ЭП для достижения целевого уровня. Как правило, у пациентов в критическом состоянии количество ЭП, вводимого в течение первой недели, составляет около 80 % от целевого количества [30]. При активном увеличении объема ЭП желательно создание протокола, который подходит для реальной ситуации у каждого пациента и должен учитывать другие протоколы, о которых сообщалось ранее [31, 32]. Однако цель должна заключаться в корректировке количества ЭП вместе с протоколом, чтобы не строго соблюдать протокол и надлежащим образом увеличивать количество ЭП [33, 34]. Развитие желудочно-кишечных расстройств из-за несоответствующего увеличения количества ЭП или скорости потока для достижения целевого количества может привести к необходимости прерывания ЭП и потребует времени для достижения целевого количества путем осторожного повторного запуска ЭП с небольшим количеством ПС. Таким образом, медленный запуск и непрерывное введение ЭП с отсроченным увеличением и/или уменьшением количества ПС может помочь избежать нежелательного прерывания и прекращения ЭП, что позволит на раннем этапе достичь целевого уровня. Факторы, которые необходимо учитывать в протоколе ЭП [8]: критерии, условия и противопоказания для начала энтерального питания; путь инфузии (желудок/постпилорический отдел); метод инфузии (прерывистый или непрерывный); целевое количество формулы ЭП; выбор типа формулы ЭП; расход при запуске и изменения расхода; оценка желудочно-кишечной непереносимости (остаточный объем желудка или рентген брюшной полости); меры профилактики осложнений (изменение метода инфузии или типа формулы ЭП); управление маршрутом ЭП (промывание зондов и т.д.).

2. Меры по снижению риска рефлюкса и аспирации. Во время введения ЭП риск рефлюкса и аспирации следует оценивать и предотвращать. Факторы высокого риска аспирации: неспособность защитить дыхательные пути; наличие назоинтестинального доступа; механическая вентиляция легких; возраст > 70 лет; пониженный уровень сознания; плохой уход за полостью рта; неадекватное отношение медсестры к пациенту; положение лежа на спине; неврологический дефицит; гастроэзофагеальный рефлюкс; транспортировка из реанимации; использование болюсного прерывистого ЭП [17].

a) Подъем головного конца кровати (от 30 до 45°). У критически больных пациентов подъем головного конца кровати является мерой для снижения риска аспирации не только во время проведения ЭП, но также во время искусственной вентиляции легких и т.д. [35–37]. Было показано, что по сравнению с положениями лежа на спине или полулежа подъем головного конца кровати на 30–45° значительно снижает частоту возникновения пневмонии [35]. Примечательно, что в действительности угол часто остается менее 30°, даже если верхняя часть кровати поднята, поэтому важно регулярно проверять угол подъема. Управление позицией, как сообщалось, было тщательным, когда врач четко указывал угол подъема [38]. Важно знать, что длительное возвышение головного конца кровати во время непрерывного введения ЭП может увеличить риск развития сакральных пролежней.

b) Непрерывная инфузия ЭП. Показано, что прерывистая инфузия ЭП увеличивает риск аспирационной пневмонии [34]. J.B. MacLeod et al. сообщили, что, хотя частота случаев инфицирования не различалась при непрерывной и прерывистой инфузии, смертность в ОИТ значительно снижалась при постоянной инфузии (7,4 против 13,9 %) [39]. Другие РКИ показали, что непрерывная инфузия имела сходные результаты с прерывистой инфузией, включая смертность, частоту инфекций и длительность пребывания в стационаре [40–44], но позволяла значительно раньше достичь целевого количества ЭП [42]. Непрерывное вливание снижает нетерпимость к ЭП. Таким образом, переход на постоянную инфузию может стать одной из мер по снижению риска рефлюкса и аспирации у пациентов с высоким риском или у пациентов с непереносимостью желудочного ЭП. Частота рвоты может увеличиваться при непрерывной желудочной инфузии ЭП, поскольку GRV не может быть измерен. Желательно устанавливать короткое прерывание постоянной инфузии ЭП на регулярной основе и измерять GRV по мере необходимости.

c) Прокинетические препараты и/или наркотические антагонисты для стимулирования кишечника. C.M. Booth et al. показали, что введение прокинетических средств, таких как метоклопрамид или эритромицин, улучшает опорожнение желудка и кишечную переносимость [45]. Пять РКИ выявили эффекты метоклопрамида или эритромицина в сравнении с плацебо [46–50]. В метаанализе трех из них [48–50] сообщалось, что прием прокинетических препаратов снижал GRV [21]. Другое исследование показало, что как метоклопрамид, так и эритромицин снижали GRV при сходной эффективности [51]. Более того, по сравнению с одним только метоклопрамидом комбинированная терапия метоклопрамидом и эритромицином значительно снижала GRV [52]. Но ни одно из исследований не показало различий в смертности и заболеваемости пневмонией между двумя препаратами. Прокинетические агенты могут быть эффективны у пациентов с высоким риском аспирации или с непереносимостью желудочного ЭП. С другой стороны, и метоклопрамид, и эритромицин были связаны с удлинением интервала QT, которое предрасполагает к сердечной аритмии [53, 54]. Кроме того, следует иметь в виду, что метоклопрамид был связан с неблагоприятными осложнениями в виде экстрапирамидных симптомов и поздней дискинезии, а эритромицин может способствовать ненужному применению антибиотиков; более того, введение эритромицина для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта не покрывается страховкой в Японии. Таким образом, назначение этих препаратов должно быть прекращено, если они не доказали свою эффективность. Наркотические анальгетики могут подавлять перистальтику желудочно-кишечного тракта. Введение налоксона через желудочный зонд для противодействия этому неблагоприятному эффекту может уменьшить частоту пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких, снизить GRV и увеличить количество инфузии ЭП [55]. Следовательно, наркотические антагонисты могут снизить риск рефлюкса или аспирации. Эти препараты не показали улучшения результатов, включая смертность, продолжительность искусственной вентиляции легких и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии. Кроме того, различные агенты используются для улучшения перистальтики желудочно-кишечного тракта в Японии [8]. В частности, rikkunshito и mosapride citrate для стимуляции опорожнения желудка, daikenchuto и prostaglandin F2α для стимуляции перистальтики кишечника, sodium picosulfate и magnesium oxide для стимуляции движения кишечника; в основе назначения этих препаратов лежат их фармакологические эффекты и опыт врача.

d) Переход на постпилорический доступ. S.J. Faylor et al., C.W. Hsu et al., J. Acosta-Escribano et al. было доказано, что переключение пути инфузии ЭП с желудочного доступа на постпилорический снижает частоту рефлюкса [56, 57], аспирации и пневмонии [10, 58, 59]. Метаанализ 12 РКИ [3, 10, 58–67] показал, что, по сравнению с желудочным вариантом ЭП постпилорический маршрут значительно уменьшает частоту пневмонии. Другой метаанализ, включавший 7 РКИ [58–60, 65–68], свидетельствовал, что при постпилорическом доступе увеличивается темп введения и объем питательной смеси в тонком кишечнике [21]. Следовательно, переключение инфузии ЭП с желудочного доступа на постпилорический может стать одной из мер по снижению риска рефлюкса и аспирации у пациентов, угрожаемых по развитию данных осложнений. Тем не менее увеличение темпа ЭП и опорожнение желудка с помощью постпилорического ЭП ограничивалось пациентами с высокой степенью тяжести [68] и оказывало незначительный эффект [69–71]. Более того, раннее постпилорическое ЭП, как сообщалось, не снижало частоту пневмонии [67]. С другой стороны, желудочный путь ЭП сокращает продолжительность пребывания в ОИТ [3, 63] и частоту инфекционных осложнений [58, 61]. В руководствах ESPEN настоятельно рекомендуется выбирать желудочный доступ для начала ЭП и переходить к постпилорическому доступу, когда у пациентов развивается непереносимость, несмотря на прием прокинетических препаратов, или у пациентов с высоким риском аспирации [64, 72–76].

Критерии, классификация и оценка диареи. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, контроль движения кишечника чрезвычайно важен для интенсивной терапии. Бактериальная транслокация вследствие ослабления перистальтики желудочно-кишечного тракта и застоя кишечного содержимого может вызывать сепсис или синдром полиорганной недостаточности [77, 78]. Кроме того, сама диарея может вызвать несколько проблем и осложнений, как описано ниже. Во время раннего введения ЭП наблюдение за функциональным состоянием кишечника необходимо для достижения максимальной эффективности. Хотя нет определенных критериев диареи, обычно используются такие показатели: частота дефекации > 3–5 раз/сут или объем дефекации > 200–300 г/сут [79, 80]. У критически больных пациентов различные факторы, в том числе основные и сопутствующие заболевания; введение лекарств, таких как антибиотики; тип формулы ЭП, могут влиять на свойства и объем испражнений. Чтобы определить свойства и объем движения кишечника, используются такие варианты оценки: Бристольская шкала формы кала [81] или диаграмма стула Кинга [82]. Поскольку тяжелобольные пациенты длительно сохраняют неподвижность и не могут принимать позу дефекации подобно здоровому человеку, дефекация считается затруднительной, если свойства кала не являются более мягкими, чем обычно. Следовательно, у пациентов в критическом состоянии мягкий кал должен быть разрешен, избегая водянистости, а движение кишечника должно регулироваться по Бристольской шкале в пределах 4 или выше. Исходя из патофизиологических особенностей диарея может быть классифицирована как осмотическая, экссудативная, секреторная или моторная [79, 80]. Кроме того, диарея также может быть классифицирована как инфекционная или неинфекционная, поэтому лечение варьирует в зависимости от наличия или отсутствия инфекции.

Осложнения и проблемы, связанные с диареей. Длительная диарея может привести к дефициту усвоения питательных веществ, недоеданию, увеличению смертности [80]; вызвать уменьшение объема циркулирующей крови; метаболический ацидоз с потерей электролитов и бикарбоната путем выведения большого количества пищеварительных соков; нарушение электролитного баланса с потерей калия, магния, цинка; контаминацию хирургических ран и пролежней [80, 83]. R.J. Strack van Schijndel et al. сообщили, что объем дефекации > 250 г/сут может являться показателем недостаточности питания [84]. Кроме того, N.J. Wierdsma et al. [85] считают, что потеря питательных веществ с калом увеличивалась с объемом дефекации и что ежедневное измерение объема дефекации важно, потому что у пациентов с увеличением объема дефекации растет риск дефицита белка и энергии. Ограничение движения кишечника в некоторой степени важно для лечения энтеральной недостаточности у критически больных пациентов, поскольку длительная диарея напрямую связана с дефицитом энергии и отрицательным энергетическим балансом [86]. Вызванное этим недоедание может нарушать иммунную функцию, увеличивать риск инфекционных осложнений, повышать смертность. Поэтому протокол управления объемом дефекации должен быть составлен в соответствии с фактическими обстоятельствами каждого учреждения, аналогично протоколам инициирования ЭП и уменьшения риска аспирации. В протокол должно быть включено введение прокинетических препаратов [87].

Поскольку ЭП лучше поддерживает структуру и функцию слизистой оболочки ЖКТ, чем парентеральное питание (ПП), должны проводиться мероприятия по профилактике и/или купированию диареи. Тем не менее диарея часто возникает после начала ЭП, в зависимости от методов введения, количества, скорости потока и типа формулы ЭП. Если диарея возникла, важно определить ее причину и факторы риска.

Причины диареи. Причины диареи, не связанной с ЭП: передозировка гиперосмотического препарата (сорбитол и др.); применение антибиотиков широкого спектра действия; псевдомембранозный энтерит, вызванный *Clostridioides* (*Clostridium difficile*); кишечные инфекции (MRSA-энтерит, CMV-энтерит и др.); воспалительные заболевания кишечника; кишечная болезнь «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; применение противоопухолевых средств. Факторы риска диареи, не связанной с ЭП: лихорадка или переохлаждение; наличие инфекции; недоедание или гипоальбуминемия; сепсис или полиорганная недостаточность; открытый контейнер; предыдущее общее парентеральное питание. В частности, следует избегать диареи из-за приема антибиотиков. Ряд авторов сообщали о различных факторах риска диареи, ассоциированной с *Clostridioides* (*Clostridium difficyle*) [88–93]. Факторы риска диареи, ассоциированной с *Clostridioides* (*Clostridium*): недавняя или текущая терапия антибиотиками; длительное пребывание в отделении интенсивной терапии; использование ИЦП; пол (чаще у женщин); тяжесть основных заболеваний; энтеральное питание (особенно в постпилорическом питании) [88, 94]. Кроме того, частота возникновения диареи варьирует в зависимости от типа антибиотиков: высокий риск для хинолонов и цефалоспоринов и низкий — для макролидов [88, 94].

Диарея и энтеральное питание. Сообщалось, что частота диареи, связанной с ЭП, одинакова независимо от пути введения — желудочного или постпилорического. Однако теоретически считается, что диарея встречается чаще при прямом введении гиперосмотической формулы ЭП в тощую кишку. Непрерывная инфузия с использованием ЭП-насоса подавляет развитие диареи по сравнению с прерывистой инфузией [41, 73, 96], но этот эффект трудно оценить после развития диареи [41, 96]. Факторами, связанными с развитием диареи, являются: содержание и состав питательных веществ в ЭП, таких как углеводы, наличие или отсутствие и тип липида, тип источника азота, наличие или отсутствие лактозы и молочного белка, наличие или отсутствие пищевых волокон и осмотическое давление. Однако данных о влиянии содержания и состава питательных веществ ЭП недостаточно. Большинство доступных испытаний были основаны на исследовании формулы ЭП, а не одного ингредиента.

Профилактика и лечение диареи. Общее симптоматическое лечение диареи включает введение опиоидов, антихолинергических препаратов и замещение жидко-

Таблица 1. Меры по профилактике диареи, связанной с энтеральным питанием

Начало ЭП	Начните с небольшого количества и постепенно увеличивайте ЭП
Скорость потока инфузии ЭП	Переключите прерывистую инфузию на непрерывную инфузию ЭП
Маршрут ЭП	Переключить постпилорический маршрут ЭП на желудочный
Использование медикаментозной терапии	1) детальная настройка агентов, улучшающих перистальтику ЖКТ; 2) применение фитотерапии или противодиарейных препаратов (после исключения других причин диареи)
Изменение типа формулы ЭП	Требования к формуле ЭП: — содержит пищевые волокна; — содержит пептид в качестве источника азота (олигомерная диета); — не содержит жир, лактозу или молочный белок; — гипоосмотическй вариант
Модификация формулы ЭП	1) Перейдите на формулу ЭП (Hine E-Gel®), которая может достигать полутвердого состояния в желудке; 2) перейдите на жидкую пищу с регулируемой вязкостью (Meiflow® и т.д.); 3) добавьте загуститель (REF-P1®), чтобы сделать ЭП в ЖКТ полутвердым; 4) перейдите на полутвердый тип формулы ЭП (пациент с гастростомией)

сти. Если причиной диареи, по-видимому, не является ЭП и предполагаемая причина устраняется надлежащим образом, ЭП не следует останавливать без необходимости. Меры по профилактике диареи, связанной с ЭП, приведены в табл. 1.

Элементарная диета, в которой источник азота находится в виде аминокислот, является гиперосмотической и может легко вызывать диарею. С другой стороны, олигомерная диета, в которой источник азота находится в виде пептида, не может вызвать диарею, но доказательств ее эффективности недостаточно. В некоторых случаях переход на формулу ЭП без лактозы, молочного белка и липидов приводит к купированию диареи. Это отчетливо выражено у пациентов, которые перенесли панкреатодуоденэктомию, после которой особенности в секреции пищеварительных ферментов приводят к изменению функции пищеварения и всасывания и вызывают диарею.

Водорастворимые пищевые волокна по сравнению с нерастворимыми более эффективны в профилактике диареи: пектин и гуаровая камедь увеличивают вязкость, задерживают выведение из желудка и всасывание в тонкой кишке, уменьшают скорость потока в желудочно-кишечном тракте содержимого, сопротивляясь перистальтике.

Поскольку увеличение вязкости желудочно-кишечного содержимого купирует диарею, полутвердый тип формулы ЭП может быть эффективным у пациентов с гастростомией. Однако у пациентов, находящихся в критическом состоянии, формулу ЭП трудно превратить в полутвердую, поскольку ПС вводится через питательный зонд малого диаметра. Сейчас Hine E-Gel® стал коммерчески доступным; это жидкая среда высокой плотности, которая включает пектин, превращается в гелевую форму в результате реакции с желудочным соком и достигает полутвердого состояния в желудке. Жидкий пищевой продукт с регулируемой вязкостью, такой как Meiflow® (Meiji Co., Ltd., Токио, Япония), который вводится через зонд малого диаметра, также может предотвратить диарею. При этом в исследовании M.R. Mainous et al. (1995) сообщалось, что введение обогащенной клетчаткой формулы ЭП не показало эффективности у пациентов в критическом состоянии. Нет достаточных доказательств эффективности пре-/про-/synbiotics в поддержании бактериальной флоры. Требуются дальнейшие исследования.

В последние годы при таких заболеваниях, как псевдомембранозный энтерит и воспалительные заболевания кишечника, проводится трансплантация фекальной микробиоты. Это уменьшает частоту дефекации и улучшает свойства кала. Трансплантация фекальной микробиоты у критически больных пациентов должна привлечь больше внимания в дальнейшем, потому что нормализация желудочно-кишечной функции и бактериальной флоры предотвращает бактериальную транслокацию и начало сепсиса или недостаточности органов [99, 100].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Mutlu G.M., Mutlu E.A., Factor P. Prevention and treatment of gastrointestinal complications in patients on mechanical ventilation. Am. J. Respir. Med. 2003. № 2. P. 395-411.

2. McClave S.A., Martindale R.G., Vanek V.W. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN. 2009. № 33. P. 277-316.

3. Minard G., Kudsk K.A., Melton S. et al. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. J. Parenter. Enter. Nutr. 2000. № 24. P. 145-149.

4. Dvorak M.F., Noonan V.K., Belanger L. et al. Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury: a pilot study. Spine. 2004. № 29. P. 175-180.

5. Kompan L., Vidmar G., Spindler-Vesel A. et al. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? Clin. Nutr. 2004. № 23. P. 527-532.

6. Malhotra A., Mathur A.K., Gupta S. Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. J. Postgrad. Med. 2004. № 50. P. 102-106.

7. Peck M.D., Kessler M., Cairns B.A. et al. Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. J. Trauma. 2004. № 57. P. 1143-1149.

8. The Committee on Japanese Guidelines for Nutrition Support Therapy in the Adult and Pediatric Critically Ill Patients, Japanese Society of Intensive Care Medicine. Japanese Guidel ines for Nutrition Support Therapy in the Adult and Pediatric Critically Ill Patients. J. Jpn. Soc. Intensive Care Med. 2016. № 23. P. 185-281.

9. Marik P.E. Enteral nutrition in the critically ill: myths and misconceptions. Crit. Care Med. 2014. № 42. P. 962-969.

10. Taylor S.J., Fettes S.B., Jewkes C. et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. Crit. Care Med. 1999. № 27. P. 2525-2531.

11. Pinilla J.C., Samphire J., Arnold C. et al. Comparison of gastrointestinal tolerance to two enteral feeding protocols in critically ill patients: a prospective, randomized controlled trial. J. Parenter. Enter. Nutr. 2001. № 25. P. 81-86.

12. Montejo J.C., Miñambres E., Bordejé L. et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. Intensive Care Med. 2010. № 36. P. 1386-1393.

13. Tarling M.M., Toner C.C., Withington P.S. et al. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. Intensive Care Med. 1997. № 23. P. 256-260.

14. Landzinski J., Kiser T.H., Fish D.N. et al. Gastric motility function in critically ill patients tolerant vs intolerant to gastric nutrition. J. Parenter. Enter. Nutr. 2008. № 32. P. 45-50.

15. Cohen J., Aharon A., Singer P. The paracetamol absorption test: a useful addition to the enteral nutrition algorithm? Clin. Nutr. 2000. № 19. P. 233-236.

16. McClave S.A., Lukan J.K., Stefater J.A. et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. Crit. Care Med. 2005. № 33. P. 324-330.

17. McClave S.A., DeMeo M.T., DeLegge M.H. et al. North American summit on aspiration in the critically ill patient: consensus statement. J. Parenter. Enter. Nutr. 2002. № 26. P. S80-85.

18. Reignier J., Mercier E., Le Gouge A. et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator- associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. JAMA. 2013. № 309. P. 249-256.

19. Poulard F., Dimet J., Martin-Lefevre L. et al. Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: a prospective before-after study. JPEN. 2010. № 34. P. 125-130.

20. Powell K.S., Marcuard S.P., Farrior E.S. et al. Aspirating gastric residuals causes occlusion of small-bore feeding tubes. JPEN. 1993. № 17. P. 243-246.

21. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G. et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN. 2016. № 40. P. 159-211.

22. Metheny N.A., Stewart B.J., Mills A.C. Blind insertion of feeding tubes in intensive care units: a national survey. Am. J. Crit. Care. 2012. № 21. P. 352-360.

23. McClave S.A., Sexton L.K., Spain D.A. et al. Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery. Crit. Care Med. 1999. № 27. P. 1252-1256.

24. Martindale R.G., Maerz L.L. Management of perioperative nutrition support. Curr. Opin. Crit. Care. 2006. № 12. P. 290-294.

25. Kozar R.A., McQuiggan M.M., Moore E.E. et al. Postinjury enteral tolerance is reliably achieved by a standardized protocol. J. Surg. Res. 2002. № 104. P. 70-75.

26. Barr J., Hecht M., Flavin K.E. et al. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. Chest. 2004. № 125. P. 1446-1457.

27. Martin C.M., Doig G.S., Heyland D.K. et al. Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). CMAJ. 2004. № 170. P. 197-204.

28. Adam S., Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. Intensive Care Med. 1997. № 23. P. 261-266.

29. Spain D.A., McClave S.A., Sexton L.K. et al. Infusion protocol improves delivery of enteral tube feeding in the critical care unit. JPEN. 1999. № 23. P. 288-292.

30. Heyland D.K., Stephens K.E., Day A.G. et al. The success of enteral nutrition and ICU-acquired infections: a multicenter observational study. Clin. Nutr. 2011. № 30. P. 148-155.

31. Rice T.W., Mogan S., Hays M.A. et al. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. Crit. Care Med. 2011. № 39. P. 967-974.

32. Rice T.W., Wheeler A.P., Thompson B.T. et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. JAMA. 2012. № 307. P. 795-803.

33. Mentec H., Dupont H., Bocchetti M. et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. Crit. Care Med. 2001. № 29. P. 1955-1961.

34. Ibrahim E.H., Mehringer L., Prentice D. et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. J. Parenter. Enter. Nutr. 2002. № 26. P. 174-181.

35. Drakulovic M.B., Torres A., Bauer T.T. et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomized trial. Lancet. 1999. № 354. P. 1851-1858.

36. Van Nieuwenhoven C.A., Vandenbroucke-Grauls C., van Tiel F.H. et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator associated pneumonia: a randomized study. Crit. Care Med. 2006. № 34. P. 396-402.

37. Metheny N.A., Clouse R.E., Chang Y.H. et al. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors. Crit. Care Med. 2006. № 34. P. 1007-1015.

38. Helman D.L. Jr., Sherner J.H. 3rd, Fitzpatrick T.M. et al. Effect of standardized orders and provider education on head-of-bed positioning in mechanically ventilated patients. Crit. Care Med. 2003. № 31. P. 2285-2290.

39. MacLeod J.B., Lefton J., Houghton D. et al. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. J. Trauma. 2007. № 63. P. 57-61.

40. Bonten M.J., Gaillard C.A., van der Hulst R. et al. Intermittent enteral feeding: the influence on respiratory and digestive tract colonization in mechanically ventilated intensive-care-unit patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. № 154. P. 394-399.

41. Steevens E.C., Lipscomb A.F., Poole G.V. et al. Comparison of continuous vs intermittent nasogastric enteral feeding in trauma patients: perceptions and practice. Nutr. Clin. Pract. 2002. № 17. P. 118-122.

42. Hiebert J.M., Brown A., Anderson R.G. et al. Comparison of continuous vs intermittent tube feedings in adult burn patients. J. Parenter. Enter. Nutr. 1981. № 5. P. 73-75.

43. Kocan M.J., Hickisch S.M. A comparison of continuous and intermittent enteral nutrition in NICU patients. J. Neurosci Nurs. 1986. № 18. P. 333-337.

44. Ciocon J.O., Galindo-Ciocon D.J., Tiessen C. et al. Continuous compared with intermittent tube feeding in the elderly. JPEN. 1992. № 16. P. 525-528.

45. Booth C.M., Heyland D.K., Paterson W.G. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. Crit. Care Med. 2002. № 30. P. 1429-1435.

46. Yavagal D.R., Karnad D.R., Oak J.L. Metoclopramide for preventing pneumonia in critically ill patients receiving enteral tube feeding: a randomized controlled trial. Crit. Care Med. 2000. № 28. P. 1408-1411.

47. Berne J.D., Norwood S.H., McAuley C.E. et al. Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, controlled trial. J. Trauma. 2002. № 53. P. 422-425.

48. Chapman M.J., Fraser R.J., Kluger M.T. et al. Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. Crit. Care Med. 2000. № 28. P. 2334-2337.

49. Reignier J., Bensaid S., Perrin-Gachadoat D. et al. Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. Crit. Care Med. 2002. № 30. P. 1237-1241.

50. Nursal T.Z., Erdogan B., Noyan T. et al. The effect of metoclopramide on gastric emptying in traumatic brain injury. J. Clin. Neurosci. 2007. № 14. P. 344-348.

51. MacLaren R., Kiser T.H., Fish D.N. et al. Erythromycin vs metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients. JPEN. 2008. № 32. P. 412-419.

52. Nguyen N.Q., Chapman M., Fraser R.J. et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two? Crit. Care Med. 2007. № 35. P. 2561-2567.

53. Al-Khatib S.M., LaPointe N.M., Kramer J.M. et al. What clinicians should know about the QT interval. JAMA. 2003. № 289. P. 2120-2127.

54. Li E.C., Esterly J.S., Pohl S. et al. Drug-induced QT-interval prolongation: considerations for clinicians. Pharmacotherapy. 2010. № 30. P. 684-701.

55. Meissner W., Dohrn B., Reinhart K. Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. Crit. Care Med. 2003. № 31. P. 776-780.

56. Lien H.C., Chang C.S., Chen G.H. Can percutaneous endoscopic jejunostomy prevent gastroesophageal reflux in patients with preexisting esophagitis? Am. J. Gastroenterol. 2000. № 95. P. 3439-3443.

57. Heyland D.K., Drover J.W., MacDonald S. et al. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. Crit. Care Med. 2001. № 29. P. 1495-1501.

58. Hsu C.W., Sun S.F., Lin S.L. et al. Duodenal versus gastric feeding in medical intensive care unit patients: a prospective, randomized, clinical study. Crit. Care Med. 2009. № 37. P. 1866-1872.

59. Acosta-Escribano J., Fernández-Vivas M., Grau Carmona T. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. Intensive Care Med. 2010. № 36. P. 1532-1539.

60. Montecalvo M.A., Steger K.A., Farber H.W. et al. Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. The Critical Care Research Team. Crit. Care Med. 1992. № 20. P. 1377-1387.

61. Kortbeek J.B., Haigh P.I., Doig C. Duodenal versus gastric feeding in ventilated blunt trauma patients: a randomized controlled trial. J. Trauma. 1999. № 46. P. 992-996.

62. Day L., Stotts N.A., Frankfurt A. et al. Gastric versus duodenal feeding in patients with neurological disease: a pilot study. J. Neurosci Nurs. 2001. № 33. P. 148-149, 155-159.

63. Davies A.R., Froomes P.R., French C.J. et al. Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. Crit. Care Med. 2002. № 30. P. 586-590.

64. White H., Sosnowski K., Tran K. et al. A randomised controlled comparison of early post-pyloric versus early gastric feeding to meet nutritional targets in ventilated intensive care patients. Crit. Care. Med. 2009. № 13 (6). P. 187.

65. Kearns P.J., Chin D., Mueller L. et al. The incidence of ventilator-associated pneumonia and success in nutrient delivery with gastric versus small intestinal feeding: a randomized clinical trial. Crit. Care Med. 2000. № 28. P. 1742-1746.

66. Montejo J.C., Grau T., Acosta J. et al. Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. Crit. Care Med. 2002. № 30. P. 796-800.

67. Davies A.R., Morrison S.S., Bailey M.J. et al. ENTERIC Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness. Crit. Care Med. 2012. № 40. P. 2342-2348.

68. Huang H.H., Chang S.J., Hsu C.W. et al. Severity of illness influences the efficacy of enteral feeding route on clinical outcomes in patients with critical illness. J. Acad. Nutr. Diet. 2012. № 112. P. 1138-1146.

69. Ho K.M., Dobb G.J., Webb S.A. A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients: a meta-analysis. Intensive Care Med. 2006. № 32. P. 639-649.

70. Marik P.E., Zaloga G.P. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. Crit. Care. Med. 2003. № 7. P. 46-51.

71. Heyland D.K., Drover J.W., Dhaliwal R. et al. Optimizing the benefits and minimizing the risks of enteral nutrition in the critically ill: role of small bowel feeding. J. Parenter. Enter. Nutr. 2002. № 26. P. 51-5.

72. Minard G. Enteral access. Nutr. Clin. Pract. 1994. № 9. P. 172-182.

73. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin. Nutr. 2019. № 38. P. 48-79.

74. Mentzelopoulos S.D., Roussos C., Zakynthinos S.G. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. Eur. Respir. J. 2005. № 25. P. 534-544.

75. Galiatsou E., Kostanti E., Svarna E. et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. № 174. P. 187-197.

76. Guérin C., Reignier J., Richard J.C. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 2013. № 368. P. 2159-2168.

77. Alexander J.W., Boyce S.T., Babcock G.F. et al. The process of microbial translocation. Ann Surg. 1990. № 212. P. 496-510.

78. Mainous M.R., Ertel W., Chaudry I.H. et al. The gut: a cytokine-generating organ in systemic inflammation? Shock. 1995. № 4. P. 193-199.

79. Whelan K., Judd P.A., Preedy V.R. et al. Enteral feeding: the effect on faecal output, the faecal microflora and SCFA concentrations. Proc. Nutr. Soc. 2004. № 63. P. 105-113.

80. Wiesen P., Van Gossum A., Preiser J.C. Diarrhoea in the critically ill. Curr. Opin Crit. Care. 2006. № 12. P. 149-154.

81. O'Donnell L.J., Virjee J., Heaton K.W. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. BMJ. 1990. № 300. P. 439-440.

82. Whelan K., Judd P.A., Taylor M.A. Assessment of fecal output in patients receiving enteral tube feeding: validation of a novel chart. Eur. J. Clin. Nutr. 2004. № 58. P. 1030-1037.

83. Kelly T.W., Patrick M.R., Hillman K.M. Study of diarrhea in critically ill patients. Crit. Care Med. 1983. № 11. P. 7-9.

84. Strack van Schijndel R.J., Wierdsma N.J., van Heijningen E.M. et al. Fecal energy losses in enterally fed intensive care patients: an explorative study using bomb calorimetry. Clin. Nutr. 2006. № 25. P. 758-764.

85. Wierdsma N.J., Peters J.H., Weijs P.J. et al. Malabsorption and nutritional balance in the ICU: fecal weight as a biomarker: a prospective observational pilot study. Crit. Care. 2011. № 15. P. 264.

86. Villet S., Chiolero R.L., Bollmann M.D. et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. Clin. Nutr. 2005. № 24. P. 502-509.

87. Oczkowski S.J.W., Duan E.H., Groen A. et al. The use of bowel protocols in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. Crit. Care Med. 2017. № 45. P. 718-726.

88. Modena S., Bearelly D., Swartz K. et al. Clostridium difficile among hospitalized patients receiving antibiotics: a case-control study. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2005. № 26. P. 685-690.

89. Dial S., Alrasadi K., Manoukian C. et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. Can. Med. Assoc. 2004. № 171. P. 33-38.

90. Crabtree T.D., Pelletier S.J., Gleason T.G. et al. Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with Clostridium difficile-associated diarrhea. Am. Surg. 1999. № 65. P. 507-511.

91. Vesta K.A., Wells P.G., Gentry C.A. et al. Specific risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea: a prospective, multicenter, case control evaluation. Am. J. Infect. Control. 2005. № 33. P. 469-472.

92. Kyne L., Sougioultzis S., McFarland L.V. et al. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2002. № 23. P. 653-659.

93. Bliss D.Z., Johnson S., Savik K. et al. Acquisition of Clostridium difficile and Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. Ann. Intern. Med. 1998. № 129. P. 1012-1019.

94. Yip C., Loeb M., Salama S. et al. Quinolone use as a risk factor for nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2001. № 22. P. 572-575.

95. Meert K.L., Daphtary K.M., Metheny N.A. Gastric vs smallbowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial. Chest. 2004. № 126. P. 872-878.

96. Lee J.S., Auyeung T.W. A comparison of two feeding methods in the alleviation of diarrhoea in older tube-fed patients: a randomised controlled trial. Age Ageing. 2003. № 32. P. 388-393.

97. Schultz A.A., Ashby-Hughes B., Taylor R. et al. Effects of pectin on diarrhea in critically ill tube-fed patients receiving antibiotics. Am. J. Crit. Care. 2000. № 9. P. 403-411.

98. Yang G., Wu X.T., Zhou Y. et al. Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: a meta-analysis of randomized controlled trials. World J. Gastroenterol. 2005. № 11. P. 3935-3938.

99. Klingensmith N.J., Coopersmith C.M. Fecal microbiota transplantation for multiple organ dysfunction syndrome. Crit. Care. 2016. № 20. P. 398.

100. McClave S.A., Patel J., Bhutiani N. Should fecal microbial transplantation be used in the ICU? Curr. Opin. Crit. Care. 2018. № 24. P. 105-111.

Получено/Received 03.11.2019
Рецензировано/Revised 01.12.2019
Принято в печать/Accepted 12.12.2019

Мальцева Л.О.[1], Міщенко О.О.[1], Кутовий А.Б.[1], Мосенцев М.Ф.[2], Ліснича В.М.[2], Казімірова Н.А.[2]
[1] ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна
[2] КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова», м. Дніпро, Україна

Ентеральна толерантність у критичних пацієнтів (огляд літератури)

Резюме. Ентеральне харчування (ЕХ) у критичних пацієнтів краще підтримує структуру та функцію слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ніж парентеральне харчування. Труднощі та ускладнення, пов'язані з ЕХ, включають порушення обміну речовин, шлунково-кишкові ускладнення. Незалежно від шляху введення ЕХ шлунково-кишкові розлади можуть бути викликані основним захворюванням, режимом штучної вентиляції, прийомом лікарських препаратів і т.д. Велику роль відіграє кишкова непереносимість ЕХ. Механізми розладів ШКТ у критичних хворих та післяопераційних пацієнтів можна класифікувати як недостатність слизових бар'єрів, послаблення перистальтики, атрофію слизової оболонки кишечнику, зменшення кишкової тканини, пов'язаної з лімфатичною системою, і т.д. Щоб уникнути ускладнень з боку ШКТ, ЕХ слід починати з невеликої кількості поживної суміші та постійно збільшувати об'єм ЕХ. Заходи для зменшення ризику рефлюкса та аспірації включають: піднятий головний кінець ліжка (від 30 до 45°), переведення на постійне введення ЕХ, введення прокінетиків або наркотичних антагоністів для підвищення моторики ШКТ, переведення ЕХ на постпілоричний шлях. Важливо контролювати перистальтику кишечника. Як критерій діареї враховується частота дефекації > 3–5 разів на добу або об'єм дефекації > 200–300 г/добу. Тривала діарея може викликати: зменшення об'єму циркулюючої крові; метаболічний ацидоз із втратою електролітів та бікарбоната шляхом виведення великої кількості травних соків; порушення електролітного балансу з втратою калію, магнію, цинку; контамінацію хірургічних ран і пролежнів, збільшення смертності. Важливо встановити причину діареї, остання часто виникає після початку ЕХ залежно від методів введення, кількості, швидкості потоку, типу формули поживної суміші. Заходи щодо профілактики діареї, пов'язаної з ЕХ, включають: переведення з періодичної інфузії на постійну, зміну маршруту годування з постпілоричного на шлунковий, детальну настройку агентів, що покращують перистальтику ШКТ; застосування фітотерапії або протидіарейних препаратів; зміну типу формули ЕХ, яка повинна містити харчові волокна, гіпоосмолярний розчин, пептид як джерело азоту, не повинна містити жир, лактозу або молочний білок. До можливих причин і факторів ризику діареї, не пов'язаної з ЕХ, відносять: передозування гіперосмолярного препарату; застосування антибіотиків широкого спектра дії; псевдомембранозний ентерит, викликаний *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile*; запальні захворювання кишечника; трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин; застосування протипухлинних препаратів; лихоманку або переохолодження; наявність інфекції; гіпоальбумінемію; сепсис; синдром поліорганної недостатності; попереднє загальне парентеральне харчування. ЕХ не слід без необхідності зупиняти, продовжувати в невеликих кількостях. Якщо діарея не припиняється при відповідному лікуванні, ЕХ повинно бути припинено та розпочато парентеральне харчування.

Ключові слова: ентеральне харчування; толерантність; непереносимість; шлунково-кишкові розлади; діарея; огляд

L.O. Maltseva[1], O.O. Mishchenko[1], A.B. Kutovyi[1], M.F. Mosentsev[2], V.M. Lisnycha[2], N.A. Kazimirova[2]
[1] State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine
[2] Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Enteral tolerance in critically ill patients (literature review)

Abstract. Enteral nutrition (EN) in critically ill patients better supports the structure and function of the gastrointestinal mucosa than parenteral nutrition. Difficulties and complications associated with EN include metabolic disorders, gastrointestinal complications. Regardless of the route of administration, gastrointestinal disorders can be caused by underlying disease, mechanical ventilation mode, use of certain medicines. Intestinal intolerance of EN is of particular importance. Mechanisms responsible for gastrointestinal disorders can be classified as mucous membrane insufficiency, decreased peristalsis, gastrointestinal mucous membrane atrophy, and intestinal tissue reduction related to lymphatic system. In order to avoid gastrointestinal complications, EN should be started with a small amount of nutritional mixture, and the volume should be increased gradually. Measures to reduce the risk of aspiration include: head elevation (from 30 to 45°), switching to continued administration of EN, administration of prokinetic agents or opioid antagonists in order to increase gastrointestinal motility, postpyloric feeding. As diarrhea criteria, frequency of defecations (more then 3–5 per day) or amount of faeces (more than 200–300 g per day) are used. Prolonged diarrhea can cause: blood volume reduction; metabolic acidosis due to loss of electrolytes and bicarbonate; electrolyte imbalance with the loss of potassium, magnesium, zinc; contamination of surgical wounds and pressure ulcers; increased mortality. It is important to establish the cause of diarrhea, which often occurs after EN initiation and depends on the route, amount and rate of administration. Measures to prevent diarrhea associated with EN are as follows: shift from intermittent to continued infusion; changing the route of administration from postpyloric to gastric one; thoughtful selection of prokinetic agents; use of phytotherapy and antidiarrheals; formula must include fibers, hypoosmolar solution, peptide as a source of nitrogen, and should not include fat, lactose or milk proteins. Causes and factors of diarrhea that is not associated with EN: hyperosmolar medicine overdose; use of broad spectrum antibiotics; pseudomembranous enteritis caused by Clostridioides (Clostridium difficile); inflammatory bowel diseases; bone marrow transplantation; application of antitumor agents; fever or hypothermia; infection; hypoalbuminemia; sepsis; multiple organ dysfunction syndrome. EN should not be terminated without serious reasons and should be continued in a small amount. If diarrhea is not resolved despite appropriate treatment, EN should be stopped or interrupted, and parenteral nutrition must be initiated.

Keywords: enteral nutrition; tolerance; intolerance; gastrointestinal disorders; diarrhea; review

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 616-07-036 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196928

Стаднік С.М.
Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

Серцеві тропоніни в клінічній практиці

Резюме. *Мета нашого літературного огляду полягає в описі причин і механізмів, що лежать в основі підвищення рівня кардіальних тропонінів у пацієнтів без встановленого інфаркту міокарда. Широкомасштабне впровадження високочутливих аналізів для визначення тропонінів у повсякденну практику, що досягло найбільшого поширення у країнах Європи, спричинило значне прискорення лікувально-діагностичного процесу і покращення прогнозу пацієнтів. Проте є і негативна сторона методів із підвищеною чутливістю: чим вища здатність із виявлення тропонінів, тим нижча специфічність, що може ускладнити і/або призвести до помилок диференціальної діагностики, особливо в тому випадку, якщо лікарі-клініцисти будуть покладатися на одні лише лабораторні дані. Актуальним напрямком для покращення диференціальної діагностики є встановлення точних механізмів підвищення рівня тропонінів для оцінки порівняльної кінетики концентрації, що, безумовно, слід враховувати для удосконалення швидких алгоритмів діагностики гострого коронарного синдрому. Огляд присвячений клініко-діагностичному значенню і механізмам підвищення рівня кардіальних тропонінів при станах, не пов'язаних із гострим коронарним синдромом: інсультах, розшаровуючій аневризмі аорти, запальних захворюваннях міокарда, тромбоемболії легеневої артерії, артеріальній гіпотензії, серцевій недостатності, синдромі такоцубо, закритій травмі грудної клітки, гострому респіраторному дистрес-синдромі, хронічній нирковій недостатності, сепсисі, рабдоміолізі, кровотечах із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, хірургічних втручаннях, фізичному навантаженні.*

Ключові слова: *тропоніни; інфаркт міокарда; некоронарні причини підвищення рівня тропонінів; інсульт; розшаровуюча аневризма аорти; тромбоемболія легеневої артерії; хронічна ниркова недостатність; сепсис; фізичне навантаження; огляд*

Вступ

Відповідно до сучасного перегляду діагностичних критеріїв інфаркту міокарда (ІМ) його верифікація ґрунтується на виявленні підвищення рівня серцевих тропонінів (Тп) Т і І у крові за наявності клінічних й електрокардіографічних симптомів ішемії міокарда [4]. Це спричинило визнання ролі Тп Т і І як переконливих біохімічних маркерів ІМ і зменшення значення МВ-фракції креатинфосфокінази (КФК). Причиною пріоритетного використання серцевих Тп у діагностичному алгоритмі ІМ є їх висока специфічність навіть у випадках незначного некрозу міокарда [52].

Відповідно до чинних рекомендацій діагноз гострого ІМ може бути встановлений на підставі підвищення Тп у крові вище 99-го перцентиля нормальних значень при поєднанні із симптомами ішемії міокарда. У результаті збільшилася кількість діагностованих невеликих уражень міокарда, які не могли бути виявлені при використанні МВ-КФК. Окрім того, згідно з результатами численних великих досліджень і метааналізів, доведено негативне прогностичне значення підвищеного рівня Тп. Так, у метааналізі, проведеному F. Ottani et al., встановлено, що відносний ризик смерті і розвитку ІМ протягом 30 днів виявився в 3,44 раза вищим серед пацієнтів із позитивним тропоніновим тестом порівняно з тропоніннегативними пацієнтами із нестабільною стенокардією [5]. У деяких дослідженнях показано, що наявність і розміри коронарного тромбу прямо пропорційні концентрації Тп у крові. Тому у даний час підвищення рівня Тп може розглядатися

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Стаднік Сергій Миколайович, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону України, вул. Личаківська, 26, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: depor-ss@yandex.ru
For correspondence: S. Stadnik, Military Medical Clinical Center of the Western Region of Ukraine, Lychakivska st., 26, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: depor-ss@yandex.ru

як маркер нестабільної атеросклеротичної бляшки і тромбозу коронарних артерій [5]. Інтенсивна антикоагулянтна й антитромботична терапія, а також раннє застосування інвазивних втручань у тропонінпозитивних хворих асоціюється з кращими результатами лікування і прогнозом.

Підвищення рівня Тп у периферичній крові у хворих з ІМ реєструється через 6 годин після початку ангінозного нападу, тому проведення тесту в перші години недоцільно. Оптимальним є дворазове визначення рівня Тп через 6 і 12 годин від початку захворювання. Протягом 2 тижнів від початку ІМ концентрація Тп у крові поступово повертається до вихідного рівня. У цей період інформативність Тп для діагностики рецидивів ІМ може бути невисокою і вимагати проведення повторних досліджень у динаміці [55].

Незважаючи на те, що в багатьох дослідженнях підтверджується висока чутливість та специфічність тропонінових тестів у діагностиці ІМ, є низка станів, які не пов'язані з атеротромбозом коронарних артерій, проте супроводжуються підвищенням рівня Тп у крові.

Гострі порушення мозкового кровообігу

Підвищення рівня Тп відзначено при усіх типах інсульту у хворих із виключеним ішемічним пошкодженням серця [44]. Хоча етіологія підвищення рівня Тп при цереброваскулярних захворюваннях не повністю встановлена, сучасні дослідження вказують на те, що надмірний викид катехоламінів (який, ймовірно, відбувається в корі острівцевої частки) спричиняє перевантаження кардіоміоцитів кальцієм і подальшу обернену дисфункцію міокарда. Інше пояснення полягає в тому, що викид катехоламінів відіграє роль стрес-тесту для міокарда за наявності стенозуючого атеросклерозу коронарних судин [1, 22]. Більшість дослідників [3, 21, 44] пов'язують підвищення рівня Тп при інсульті з несприятливим прогнозом.

Гостре розшарування аорти

При гострому розшаруванні аорти рівень Тп може бути підвищений більше ніж у 18 % пацієнтів, що може спричинити подовження в 3–4 рази часу постановки діагнозу [43]. При обстеженні 66 пацієнтів із діагнозом гострого розшарування аорти в 7 (11 %) визначався підвищений рівень Тп, а ураження коронарних артерій внаслідок розшарування аорти було виявлено тільки в 4 хворих (6 %) [1, 17].

Запальні захворювання серця

Ендокардит асоційований із високою частотою (65 % [42] і 81 % [23]) виявлення підвищеного рівня Тп. У хворих з ендокардитом і підвищеним рівнем Тп установлено несприятливий прогноз, у них вища смертність, частота виникнення абсцесів й ураження центральної нервової системи [1].

У пацієнтів із міокардитом часто підвищений рівень Тп (близько 34 %) [10], і в цих випадках чутливість становить 53 %, специфічність — 94 %, прогностична цінність позитивного результату — 93 %, прогностична цінність негативного результату — 56 % [26]. Ендоміокардіальна біопсія підтверджує діагноз міокардиту (інфільтрація лімфоцитами і міоцитоліз) лише в 10–25 % випадків, тому підвищення рівня Тп є більш чутливим показником і може використовуватися як критерій як наявності, так і розміру пошкодження клітин міокарда [10].

Тромбоемболія легеневої артерії

При тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) збільшення рівня Тп відзначається в 32–50 % випадків [14]. Вивільнення Тп відбувається через пошкодження дилатованого правого шлуночка в результаті різкого збільшення тиску в легеневій артерії. Іншими можливими причинами підвищення Тп при ТЕЛА є зменшення коронарної перфузії і гіпоксемія як наслідок порушення процесів перфузії і вентиляції. Проте концентрація Тп при ТЕЛА значно нижча і зберігається коротший час, ніж при ІМ. У пацієнтів із ТЕЛА і підвищеним рівнем Тп у крові ризик несприятливого результату зростає в 10 разів. Визначення рівня Тп було включено в алгоритм оцінки тяжкості ТЕЛА [14]. Підвищений рівень Тп може бути корисний при веденні пацієнтів із ТЕЛА. З його допомогою можна виявити пацієнтів із групи високого ризику, яким може знадобитися агресивне лікування (тромболізис або емболектомія) [53].

Артеріальна гіпотензія

Гіпотензія може викликати пошкодження серця і вихід Тп у кров у тяжкохворих пацієнтів із некардіологічними захворюваннями. У 55 % пацієнтів із систолічним АТ < 90 мм рт.ст. рівень Тп виявився підвищеним, тоді як тільки в 17 % пацієнтів із нормальним АТ рівень Тп був підвищеним [1, 24]. Серед хворих реанімаційних відділень гіпотензія частіше (5 з 6 проти 2 із 11 пацієнтів) спостерігалася в тих, у кого згодом відзначалося підвищення рівня Тп. При цьому в більшості пацієнтів ніяких змін на електрокардіограмі не виявлено. Підвищений рівень Тп також асоційований із несприятливим прогнозом у хворих із гіпотензією [24, 30, 31].

Серцева недостатність

Короткочасні підвищення Тп при СН пов'язані з порушенням скоротливості міокарда і корелюють із тяжкістю СН і прогнозом. Прогресування СН у результаті некрозу й апоптозу кардіоміоцитів, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатичної нервової системи, викиду медіаторів запалення також асоціюється з персистуючим пошкодженням міокарда з поступовою заміною загиблих клітин фіброзною тканиною [36]. При декомпенсованій СН підвищення рівня Тп є наслідком надмірного напруження стінок міокарда, що виникає в результаті перевантаження об'ємом й опором. Все це спричиняє субендокардіальну ішемію і пояснює появу Тп у крові [39].

Кардіоміопатія такоцубо

При стресіндукованій кардіоміопатії підвищується рівень Тп, що часто імітує гострий коронарний синдром. Проте це підвищення зазвичай незначне, не відповідає тяжким гемодинамічним порушенням і швидко минає, не впливаючи на довгостроковий прогноз [1, 41]. У систематичному огляді досліджень, в яких вивчали рівень Тп при кардіоміопатії Такоцубо, виявлено його підвищення у 86 % пацієнтів. Рівень Тп коливався від 0,01 до 5,2 нг/мл [15].

Закрита травма грудної клітки

Точний відсоток забою серця при закритій травмі грудної клітки невідомий, але приблизно коливається від 3 до 56 % [20]. Чутливість тесту на Тп при забої серця складає 12–23 %, специфічність 97–100 %, а прогностична цінність негативного результату — 74–100 %. У пацієнтів без змін на ЕКГ і з негативними тропоніновими тестами не відзначено важких ускладнень [47]. З цього випливає, що у разі закритої травми грудної клітки і під час відсутності інших пошкоджень або нестабільності гемодинаміки пацієнти, у яких ЕКГ і рівень Тп І знаходяться у межах норми, можуть бути виписані. Таким чином, підвищення рівня Тп дозволяє виявити хворих з підвищеним ризиком смерті [1, 9].

Гострий респіраторний дистрес-синдром

Даний стан характеризується легеневим і системним запаленням із пошкодженням епітелію і заповненням альвеол рідиною, що спричиняє дихальну недостатність [6]. У цих умовах часто виникають вазоконстрикція і тромбоз, що може викликати легеневу гіпертензію, перевантаження правого шлуночка і пошкодження міокарда [48]. Прогресування захворювання погіршує ситуацію. Штучна вентиляція легень може підвищити внутрішньогрудний тиск і вплинути на функцію міокарда [6]. У пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) часто пошкоджується міокард і, як наслідок, підвищується рівень Тп. В одному з досліджень у 89 (35 %) із 248 пацієнтів із ГРДС визначався підвищений рівень Тп. Підвищення рівня Тп було асоційоване з високою 60-денною смертністю і розвитком поліорганної недостатності. Слід зазначити, що цей ефект був більш чітко виражений у менш тяжких хворих. Приховане пошкодження міокарда може визначати захворюваність і смертність у хворих із ГРДС [1, 6].

Хронічна ниркова недостатність

Поширеність підвищеного рівня Тп у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) за відсутності клінічних ознак ішемії міокарда становить понад 50 %. Хоча етіологія підвищення рівня Тп у пацієнтів із ХНН остаточно не з'ясована, основною причиною вважається знижений нирковий кліренс (малі концентрації Тп постійно визначаються в крові, а при ХНН відбувається пропорційне його зростання). Іншою причиною може бути постійне пошкодження міоцитів (тяжка ХСН, гіпертрофія лівого шлуночка спричиняють субендокардіальну ішемію) [12] або безсимптомні мікроінфаркти [2, 38]. У більш ранніх дослідженнях виявлено підвищення рівня Тп Т більше ніж у 71 % пацієнтів із безсимптомною термінальною стадією ХНН, що зв'язується з перехресної реакцією з Тп Т і Тп скелетних м'язів. Нещодавні дослідження показали, що Тп Т виявлявся в 17 % пацієнтів, тоді як Тп І — лише в 7 % пацієнтів із безсимптомною термінальною стадією ХНН. Ця знахідка дозволила припустити, що Тп І — більш специфічний маркер пошкодження міокарда у хворих із термінальною стадією ХНН. Проте в низці великих досліджень чітко показано, що підвищення концентрації Тп Т у пацієнтів із термінальною стадією ХНН є цінним, незалежним коротко- та довгостроковим прогностичним чинником смерті від кардіологічних причин [1].

Сепсис

За даними низки досліджень [34], майже в 50 % хворих, які надходять у ВРІТ із тяжким сепсисом і септичним шоком, але без ознак гострої коронарної патології, підвищений рівень Тп. Причиною виходу Тп у кров може слугувати порушення співвідношення між потребою в кисні і його доставкою. Внаслідок лихоманки і тахікардії підвищується споживання кисню міокардом, проте одночасно з цим воно зменшується через гіпоксемію в результаті дихальної недостатності, порушення мікроциркуляції, гіпотензії [1]. Свою роль можуть відігравати і транзиторне підвищення проникності мембран [13], прямий вплив цитокінів й ендотоксинів. Дисфункція міокарда — часте ускладнення у хворих із сепсисом, що є несприятливою прогностичною ознакою [34], особливо в літніх пацієнтів із захворюваннями серця [58]. У хворих із сепсисом і підвищеним рівнем Тп відзначається високий ризик смерті. У Тп-позитивних хворих смертність становила 63 і 83 % на відміну від Тп-негативних хворих (24 і 37 %) [35, 50].

Рабдоміоліз

Поширеність збільшення рівня Тп у разі рабдоміолізу у хворих без гострого коронарного синдрому становить більше 17 %, і ця ознака асоційована з підвищеними захворюваністю і смертністю [1, 27].

Кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

Кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) суттєво впливають на смертність і тривалість перебування хворих у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії [1, 8]. Більше ніж у 19 % пацієнтів із кровотечею з верхніх відділів ШКТ рівень Тп був підвищений, що свідчило про пошкодження серця [19]. Установлено, що в пацієнтів із досить тяжкою кровотечею підвищення рівня Тп Т було пов'язане зі смертністю у віддаленому періоді [57]. Пацієнтам із кровотечею з верхніх відділів ШКТ і підвищеним рівнем Тп потрібно більше переливань еритроцитної

маси, у них також збільшується тривалість перебування в стаціонарі [59]. Можна припустити, що Тп може використовуватися як прогностичний показник для хворих, особливо з нестабільною гемодинамікою і в літніх пацієнтів [19].

Кардіоверсія

Є припущення, що кардіоверсія може викликати пошкодження міокарда. При вивченні даних 48 пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь, яким була проведена кардіоверсія монофазним розрядом, виявлено значне підвищення в плазмі концентрації Тп I через 24 год ($p < 0,04$) [25]. У той же час у рандомізованому випробуванні 141 пацієнту проведено моно- і біфазну кардіоверсію для усунення надшлуночкової тахікардії; при цьому значних підйомів рівня Тп не виявлено [48]. Підвищення рівня Тп після повторних дефібриляції або непрямого масажу серця, найімовірніше, вказує на гострий інфаркт міокарда, який ускладнився загрозливими для життя аритміями, а не на пошкодження міокарда через кардіоверсію [1].

Радіочастотна катетерна абляція

Установлено, що радіочастотна катетерна абляція (РЧА) викликає пошкодження міокарда в тому місці, де кінчик катетера контактує з тканиною. Це пошкодження може включати руйнування ліпідної мембрани та метаболічну і структурну інактивацію білків, їх денатурацію, а також пошкодження ядра [18, 32]. При обстеженні 60 пацієнтів після РЧА у кожного було виявлено, що рівень Тп перевищував діагностичний поріг для гострого інфаркту міокарда [16]. Моніторинг концентрації Тп I — кращий спосіб кількісної оцінки об'єму некрозу міокарда після РЧА [1, 33].

Черезшкірні коронарні втручання

Після успішного проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) (ангіопластика, стентування) може відзначатися незначне підвищення рівня Тп у 24–40 % хворих на хронічну ішемічну хворобу серця. В даний час немає сумнівів, що поява Тп після коронарних втручань має серцеве походження. Причиною підвищення Тп у таких ситуаціях служить транзиторна ішемія, викликана інтракоронарним роздуттям балона, втручанням на артерії, дисекцією коронарних артерій, мікроемболізацією дистального русла матеріалом бляшок. При цьому Тп виявився більш чутливим для діагностики малих пошкоджень міокарда при інтракоронарних втручаннях, ніж креатинфосфокіназа та її МВ-фракція [40]. Результати проведених досліджень свідчать про несприятливий прогноз Тп-позитивних пацієнтів у плані ризику розвитку серцево-судинних катастроф [45]. На питання, який же рівень Тп повинен бути підставою для встановлення діагнозу інфаркту міокарда після ЧКВ, однозначної відповіді не існує. Низка експертів пропонує встановлювати діагноз інфаркту міокарда у випадках, коли рівень Тп у 3 і більше рази перевищує нормальні значення (99-й перцентиль, вказаний в інструкції до реагентів).

Хірургічні втручання

Рівень Тп завжди підвищується після оперативних втручань на серці внаслідок недосконалої кардіопротекції, реперфузійного пошкодження міокарда і прямої травми серця під час операції. Однак підвищення Тп необов'язково свідчить про періопераційний інфаркт міокарда. З огляду на те, що кількість Тп, що потрапляють у кровотік, залежить від обсягу операції, зареєстрований рівень даного маркера не може служити надійним критерієм інфаркту міокарда. Діагноз «інфаркт міокарда» повинен виставлятися на підставі комплексного клініко-інструментального дослідження, включаючи електрокардіограму й ехокардіографію. У той же час значення Тп крові, що в 5 і більше разів перевищують нормальні, вказують на високу ймовірність періопераційного інфаркту міокарда. У дослідженнях установлено, що незалежно від наявності або відсутності періопераційного інфаркту міокарда існує прямий зв'язок між постопераційним підвищенням Тп і збільшенням смертності [28].

При резекції легені підвищення рівня Тп є незалежним чинником ризику смерті [29]. У 8 % випадків після проведення ендоскопічної ретроградної холецистопанкреатографії відмічено підвищення рівня Тп [11].

Інтенсивне фізичне навантаження і спорт

Підвищення кардіальних біомаркерів у спортсменів після вправ може ускладнювати диференціальну діагностику [46]. Через кілька годин після фінішу змагань на витривалість серед 105 досліджуваних без будь-яких симптомів було виявлено підвищення концентрації Тп Т у 23 % пацієнтів, Тп I — у 33 %. Через 3 місяці після змагань 21 пацієнт із позитивним результатом тесту на Тп пройшов ретельне кардіологічне обстеження, і в усіх, крім одного (він страждав від ішемічної хвороби серця), не було ознак пошкодження серця [56]. У пацієнтів, які брали участь у Бостонському марафоні, підвищена концентрація Тп була пов'язана з порушеннями розміру і функції правого шлуночка на ехокардіографії. Концентрація Тп Т обернено пропорційна кількості тренувань до марафону. Вважається, що задовільна адаптація серцево-судинної системи дозволяє серцю бути більш стійким при тяжких фізичних вправах [1, 37]. Дослідження досі переконливо не показали, чи є некроз міокарда причиною підвищення рівня Тп у даному випадку. Це підвищення зазвичай невисоке і нетривале (нормалізація відзначається через 24 години) і може бути ознакою підвищення проникності кардіоміоцитів із виходом Тп із цитоплазматичного депо. Проте не варто забувати, що підвищення рівня Тп у даному випадку може бути проявом прихованої хвороби серця в субклінічній формі під маскою надмірних вправ.

Вплив факторів навколишнього середовища

Зафіксовані поодинокі випадки підвищення рівня Тп у результаті впливу несприятливих факторів навколишнього середовища (чадний газ, сірководень), але діагностична та прогностична цінність у даних випадках невідома [7, 54, 60, 61].

Висновки

Використання специфічних кількісних показників, якими є рівні серцевих Тп, значно підвищує оперативність і точність діагностики інфаркту міокарда, що дозволяє раціоналізувати ведення пацієнтів у гострому і віддаленому періодах захворювання. Необхідність більш широкого застосування тропонінових тестів особливо актуальна для України, де як біохімічні маркери некрозу міокарда до сьогодні широко використовуються ферменти, які не включені в міжнародні рекомендації через низьку специфічність (наприклад, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, лактатдегідрогеназа, загальний пул креатинфосфокінази).

Тропонін має тканинну специфічність і є характерною ознакою пошкодження міокарда, проте не кожне підвищення концентрації Тп у хворих повинно діагностуватися і лікуватися як гострий коронарний синдром. Існує необхідність у діагностичних критеріях і створенні оптимальної тактики ведення пацієнтів із підвищеною концентрацією Тп. Так, неправильна інтерпретація даних змін може спричинити постановку некоректного діагнозу, а отже, призначення найчастіше непотрібних дорогих досліджень і, що найголовніше, неадекватне лікування хворих із підвищеним рівнем Тп (а іноді і смертельно небезпечне, як, наприклад, проведення антитромботичної терапії у хворого з гострим розшаруванням аорти).

У багатьох дослідженнях показано, що підвищення рівня Тп не пов'язане з гострим коронарним синдромом і серцевою недостатністю, має негативне прогностичне значення. При виключенні гострого коронарного синдрому не варто ігнорувати підвищений рівень Тп, а слід шукати причину таких змін.

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

Список літератури

1. Воловченко А.Н., Гиляров М.Ю., Сыркин А.Л. Причины повышения уровня тропонина, не связанные с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. № 3. С. 18-25.

2. Antman E.M., Grudzien C., Mitchell R.N., Sacks D.B. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. Am. Heart. J. 1997. Vol. 133. P. 596-598.

3. Apak I., Iltumur K., Tamam Y., Kaya N. Serum cardiac troponin T levels as an indicator of myocardial injury in ischemic and hemorrhagic stroke patients. Tohoku J. Exp. Med. 2005. Vol. 205. P. 93-101.

4. Apple F.S., Wu A.H.B., Jaffe A.S. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. Am. Heart J. 2002. Vol. 144. P. 981-986.

5. Babuin L., Jaffe A.S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. CMAJ. 2005. Vol. 173. P. 1191-1202.

6. Bajwa E.K., Boyce P.D., Januzzi J.L. Biomarker evidence of myocardial cell injury is associated with mortality in acute respiratory distress syndrome. Crit. Care Med. 2007. Vol. 35. P. 2484-2490.

7. Brvar M., Ploj T., Kozelj G. Case report: fatal poisoning with Colchicum autumnale. Crit. Care. 2004. Vol. 8. P. 56-59.

8. Cook D.J., Griffith L.E., Walter S.D. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit. Care. 2001. Vol. 5. P. 368-375.

9. Elie M. Blunt cardiac injury. Mt. Sinai. J. Med. 2006. Vol. 73. P. 542-552.

10. Feldman A.M., McNamara D. Myocarditis. N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. P. 1388-1398.

11. Fisher L., Fisher A., Thomson A. Cardiopulmonary complications of ERCP in older patients. Gastrointest. Endosc. 2006. Vol. 63. P. 948-955.

12. Freda B.J., Tang W.H.W., Van Lente F. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40. P. 2065-2071.

13. Fromm R.E. Cardiac troponins in the intensive care unit: common causes of increased levels and interpretation. Crit. Care Med. 2007. Vol. 35. P. 584-588.

14. Ghanima W., Abdelnoor M., Holmen L.O. The association between the proximal extension of the clot and the severity of pulmonary embolism (PE): a proposal for a new radiological score for PE. J. Intern. Med. 2007. Vol. 261. P. 74-81.

15. Gianni M., Dentali F., Grandi A.M. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. 1523 p.

16. Haegeli L.M., Kotschet E., Byrne J. Cardiac injury after percutaneous catheter ablation for atrial fibrillation. Europace. 2008. Vol. 10. P. 273-275.

17. Hansen M.S., Nogareda G.J., Hutchison S.J. Frequency of and inappropriate treatment of misdiagnosis of acute aortic dissection. Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 99. P. 852-856.

18. Hirose H., Kato K., Suzuki O. Diagnostic accuracy of cardiac markers for myocardial damage after radiofrequency catheter ablation. J. Int. Card. Electrophysiol. 2006. Vol. 16. P. 169-174.

19. Iser D.M., Thompson A.J.V., Sia K.K. Prospective study of cardiac troponin I release in patients with upper gastrointestinal bleeding. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 23. P. 938-942.

20. Januzzi J.L., van Kimmenade R. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. P. 330-337.

21. Jensen J.K., Atar D., Mickley H. Mechanism of troponin elevations in patients with acute ischemic stroke. Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 99. P. 867-870.

22. Jespersen C.M., Fischer Hansen J. Myocardial stress in patients with acute cerebrovascular events. Cardiology. 2008. Vol. 110. P. 123-128.

23. Kahveci G., Bayrak F., Mutlu B. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 99. P. 1429-1433.

24. Klein Gunnewiek J.M.T., van de Leur J.J.JP.M. Elevated troponin T concentrations in critically ill patients. Intens. Care Med. 2003. Vol. 29. P. 2317-2322.

25. Kosior D.A., Opolski G., Tadeusiak W. Serumtroponin I and myoglobin after monophasic versus biphasic transthoracic shocks for

cardioversion of persistent atrial fibrillation. Pacing Clin. Electrophysiol. 2005. Vol. 28. Suppl. 1. P. 128-132.

26. Lauer B., Niederau C., Kuehl U. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 30. P. 1354-1359.

27. Lehrke S., Steen H., Sievers H.H. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. Clin. Chemistry. 2004. Vol. 50. P. 1560-1567.

28. Li S.F., Zapata J., Tillem E. The prevalence of false-positive cardiac troponin I in ED patients with rhabdomyolysis. Am. J. Emerg. Med. 2005. Vol. 23. P. 860-863.

29. Lim E., Li Choy L., Flaks L. Detected troponin elevation is associated with high early mortality after lung resection for cancer. J. Cardiothorac. Surg. 2006. Vol. 1. 37 p.

30. Lim W., Cook D.J., Griffith L.E. Elevated cardiac troponin levels in critically ill patients: prevalence, incidence, and outcomes. Am. J. Crit. Care. 2006. Vol. 15. P. 280-288.

31. Lim W., Qushmaq I., Devereaux P.J. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. P. 2446-2454.

32. Lubitz S.A., Fischer A., Fuster V. Catheter ablation for atrial fibrillation. BMJ. 2008. Vol. 336. P. 819-826.

33. Madrid A.H., del Rey J.M., Rubi J. Biochemical markers and cardiac troponin I release after radiofrequency catheter ablation: approach to size of necrosis. Am. Heart J. 1998. Vol. 136. P. 948-955.

34. Maeder M., Fehr T., Rickli H., Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. Chest. 2006. Vol. 129. P. 1349-1366.

35. Mehta N.J., Khan I.A., Gupta V. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. Int. J. Cardiol. 2004. Vol. 95. P. 13-17.

36. Miller W.L., Hartman K.A., Burritt M.F. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. Clin. Cardiol. 2007. Vol. 30. P. 245-250.

37. Neilan T.G., Januzzi J.L., Lee-Lewandrowski E. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston Marathon. Circulation. 2006. Vol. 114. P. 2325-2333.

38. Ooi D.S., Isotalo P.A., Veinot J.P. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatinekinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. Clin. Chem. 2000. Vol. 46. P. 338-344.

39. Ottani F., Galvani M., Nicolini F.A. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. Am. Heart J. 2000. Vol. 140. P. 917-927.

40. Peacock W.F., De Marco T., Fonarow G.C. ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 2117-2126.

41. Prasad A., Lerman A., Rihal C.S. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. Am. Heart J. 2008. Vol. 155. P. 408-417.

42. Purcell J.B., Patel M., Khera A. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. Am. J. Cardiol. 2008. Vol. 101. P. 1479-1481.

43. Rapezzi C., Longhi S., Graziosi M. Risk factors for diagnostic delay in acute aortic dissection. Am. J. Cardiol. 2008. Vol. 102. P. 1399-1406.

44. Ricciardi M.J., Davidson C.J., Gubernikoff G., Beohar N., Eckman L.J. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. Am. Heart J. 2003. Vol. 145. P. 522-528.

45. Sandhu R., Aronow W.S., Rajdev A. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. Am. J. Cardiol. 2008. Vol. 102. P. 632-634.

46. Scharhag J., George K., Shave R. Exercise-associated increases in cardiac biomarkers. Med. Sci. Sports Exerc. 2008. Vol. 40. P. 1408-1415.

47. Schultz J.M., Trunkey D.D. Blunt cardiac injury. Crit. Care Clin. 2004. Vol. 20. P. 57-70.

48. Skulec R., Belohlavek J., Kovarnik T. Serum cardiac markers response to biphasic and monophasic electrical cardioversion for supraventricular tachyarrhythmia — a randomised study. Resuscitation. 2006. Vol. 70. P. 423-431.

49. Snow R.L., Davies P., Pontoppidan H. Pulmonary vascular remodeling in adult respiratory distress syndrome. Am. Rev. Respir. Dis. 1982. Vol. 126. P. 887-892.

50. Spies C., Haude V., Overbeck M. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. Chest. 1998. Vol. 113. P. 1055-1063.

51. Sybrandy K.C., Cramer M.J.M., Burgersdijk C. Diagnosing cardiac contusion: old wisdom and new insights. Heart. 2003. Vol. 89. P. 485-489.

52. Tang W.H.W., Francis G.S., Morrow D.A. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. Circulation. 2007. Vol. 116. P. 99-109.

53. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism. N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 1037-1052.

54. Teksam O., Gumus P., Bayrakci B. Acute cardiac effects of carbonmonoxide poisoning in children. Ann. Emerg. Med. 2008. Vol. 51. 502 p.

55. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2007. Vol. 116. P. 2634-2653.

56. Urhausen A., Scharhag J., Herrmann M., Kindermann W. Clinical significance of increased cardiac troponins T and I in participants of ultraendurance events. Am. J. Cardiol. 2004. Vol. 94. P. 696-698.

57. Vasile V., Babuin L., Perez J. Long-termprognostic significance of elevated cardiac troponin levels in critically ill patients with acute gastrointestinal bleeding. Crit. Care Med. 2009. Vol. 37. P. 140-147.

58. ver Elst K.M., Spapen H.D., Nguyen D.N. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. Clin. Chem. 2000. Vol. 46. P. 650-657.

59. Wu I., Yu F., Chou J. Predictive risk factors for upper gastrointestinal bleeding with simultaneous myocardial injury. Kaohsiung J. Med. Sci. 2007. Vol. 23. P. 8-16.

60. Yalamanchili C., Smith M.D. Acute hydrogen sulfide toxicity due to sewer gas exposure. Am. J. Emerg. Med. 2008. Vol. 26. 518 p.

61. Zhu B., Oritani S., Quan L. Two suicide fatalities from sodium cyanide ingestion: differences in blood biochemistry. Chudoku Kenkyu. 2004. Vol. 17. P. 65-68.

Отримано/Received 21.10.2019
Рецензовано/Revised 07.11.2019
Прийнято до друку/Accepted 13.11.2019

Стадник С.Н.
Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов, Украина

Сердечные тропонины в клинической практике

Резюме. Цель нашего литературного обзора заключается в описании причин и механизмов, лежащих в основе повышения уровня кардиальных тропонинов у пациентов без установленного инфаркта миокарда. Широкомасштабное внедрение высокочувствительных анализов для определения тропонинов в повседневную практику, которое достигло наибольшего распространения в странах Европы, привело к значительному ускорению лечебно-диагностического процесса и улучшению прогноза пациентов. Однако существует и отрицательная сторона методов с повышенной чувствительностью: чем выше способность по обнаружению тропонинов, тем ниже специфичность, что может затруднить и/или привести к ошибкам дифференциальной диагностики, особенно в том случае, если врачи-клиницисты будут полагаться на одни только лабораторные данные. Актуальным направлением для улучшения дифференциальной диагностики служит установление точных механизмов повышения уровня тропонинов для оценки сравнительной кинетики концентрации, что, безусловно, необходимо учитывать для совершенствования быстрых алгоритмов диагностики острого коронарного синдрома. Обзор посвящен клинико-диагностическому значению и механизмам повышения уровня кардиальных тропонинов при часто встречаемых состояниях, не связанных с острым коронарным синдромом: инсультах, расслаивающей аневризме аорты, воспалительных заболеваниях миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, артериальной гипотензии, сердечной недостаточности, синдроме такоцубо, закрытой травме грудной клетки, остром респираторном дистресс-синдроме, хронической почечной недостаточности, сепсисе, рабдомиолизе, кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, хирургических вмешательствах, физической нагрузке.

Ключевые слова: тропонины; инфаркт миокарда; некоронарные причины повышения уровня тропонинов; инсульт; расслаивающая аневризма аорты; тромбоэмболия легочной артерии; хроническая почечная недостаточность; сепсис; физическая нагрузка; обзор

S.M. Stadnik
Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine

Cardiac troponins in clinical practice

Abstract. The aim of our literature review was to describe causes and mechanisms which underlie increased cardiac troponin levels in patients without established myocardial infarction. The widespread introduction of high-sensitivity analyses for troponin determination into everyday practice, which became highest in European countries, has led to a significant acceleration of therapeutic and diagnostic process and improved prognosis for patients. However, there is a downside of high-sensitivity methods: the higher the troponin detection capability, the lower the specificity, which can complicate and/or lead to differential diagnosis errors, especially if clinicians rely on laboratory data alone. An important direction for improving differential diagnosis is to establish accurate mechanisms for increasing the level of troponins in order to evaluate the comparative kinetics of concentration, which should certainly be taken into account for the improvement of rapid algorithms for the diagnosis of acute coronary syndrome. The review deals with the clinical and diagnostic value and mechanisms of an increase in the level of cardiac troponins in conditions not associated with acute coronary syndrome: strokes, aortic dissection, inflammatory myocardial diseases, pulmonary embolism, arterial hypotension, heart failure, takotsubo syndrome, closed chest injury, acute respiratory distress syndrome, chronic renal failure, sepsis, rhabdomyolysis, bleeding from the upper gastrointestinal tract, surgical interventions, physical activity.

Keywords: troponins; myocardial infarction; non-coronary causes of elevated troponins; stroke; aortic dissection; pulmonary embolism; chronic renal failure; sepsis; physical activity; review

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

Francisco Revilla-Peñaloza[1, 4], Paul Jay Olsoff-Pagovich[2], Jose Ramon Ochoa-Gomez[2], Roberto Castaneda-Gaxiola[3], Ángel Iván Rubio-Gayosso[4], Guillermo Ceballos[4], Juan Arcadio Molina-Guarneros[5]

[1] *Anesthesiology Service, American British Cowdray Santa Fe Medical Center, No. 154 Carlos Graef Fernandez Av., Santa Fe, Del. Cuajimalpa, Mexico City, Mexico*
[2] *Plastic and Reconstructive Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico*
[3] *Angiology and Vascular Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico*
[4] *Sección de Estudios de posgrado, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón, Mexico City, Mexico*
[5] *Pharmacology Department, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Colonia Ciudad Universitaria, Alcaldia Coyoacan, Mexico City, Mexico*

Рандомізоване дослідження медикаментозної профілактики тромбозів глибоких вен беміпарином та еноксапарином у пацієнтів із помірним і високим рівнем тромбогенного ризику, яким проводяться пластичні й реконструктивні хірургічні втручання

Резюме. ***Актуальність.*** *Тромбоз глибоких вен (ТГВ) — поширене ускладнення післяопераційного періоду, що характеризується гіперкоагуляцією, ураженням судинного ендотелію і стазом крові. Його частота помітно збільшується в пері-/післяопераційній фазі хірургічних втручань. Легенева емболія, вторинна щодо ілеофеморального ТГВ, є частою причиною смерті.* ***Матеріали та методи.*** *Були обрані дорослі пацієнти, яким заплановано проведення пластичного й реконструктивного хірургічного втручання (ПРХВ) із середнім і високим рівнем тромбогенного ризику. Ми оцінювали ефективність і безпеку беміпарину порівняно з еноксапарином, які призначалися як засіб фармакологічної профілактики ТГВ. Дотримуючись збалансованих методів загальної анестезії, пацієнтам у випадковому порядку призначали підшкірно еноксапарин 40 МО (група Е) або беміпарин 3500 МО (група Б) кожні 24 години принаймні 10 днів, починаючи через 6 год після завершення хірургічного втручання. У всіх пацієнтів оцінювали можливість наявності ТГВ за допомогою допплерівського ультразвукового картографування нижніх кінцівок.* ***Результати.*** *Проводили оцінку стану 78 пацієнтів, серед яких були переважно жінки (83 %), фізичний стан яких за класифікацією ASA розцінювався як ASA II (59 %), ASA III (10 %); тромбогенний ризик за шкалою Капріні 3–4 (помірний) — 58 %, 5–6 (високий) — 29 %, > 6 (занадто високий) — 13 %; демографічні показники й клінічні змінні були подібними між групами. Середній час використання дренажу при операціях на молочній залозі становив 4 дні в обох групах (p = 0,238), а у випадку оперативних втручань на органах черевної порожнини — 14 днів у групі Е та 13 днів у групі Б (p = 0,095). У жодній групі ТГВ не розвивався.* ***Висновки.*** *Використання беміпарину запобігало розвитку ТГВ без вірогідного збільшення кровотечі й розвитку побічних явищ; крім того, вартість беміпарину нижча, ніж еноксапарину. Беміпарин може розглядатися як альтернативний препарат для фармакологічної профілактики ТГВ при ПРХВ.*

Ключові слова: *тромбоз глибоких вен; фармакопрофілактика; беміпарин; еноксапарин; пластична хірургія*

Вступ

Анестезія та хірургічні втручання обумовлюють розвиток протромботичного стану, у той час як хірургічні операції також запускають розвиток запальної реакції. Ці фактори можуть спричинити стан гіперкоагуляції, головним чином у пацієнтів, схильних до нього, таких як носії фактору V Лейдена. Тромбоз глибоких вен (ТГВ) є поширеним і потенційно летальним ускладненням у періопераційному періоді. Патофізіологія цього процесу пов'язана зі змінами тріади Вірхова в пері- та післяопераційній фазі. Венозна тромбоемболія (ВТЕ) починається з ТГВ, який генерується в глибоких венах нижніх кінцівок (гомілки) або таза [1]. У деяких випадках тромб відривається від вени й переміщується в праву частину серця, а звідти в легеневі артерії, унаслідок чого розвивається легенева емболія (ЛЕ) [2]. До розвитку ВТЕ призводять певні фактори, що включають хірургічні втручання, травму, госпіталізацію, іммобілізацію, вагітність, прийом оральних контрацептивів, рак, тривалі безперервні подорожі, похилий вік, ожиріння, куріння, поширені медичні захворювання (такі як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, хронічна запальна хвороба кишечника), автоімунні захворювання (такі як системний червоний вовчак та антифосфоліпідний синдром) або ВТЕ в анамнезі [3, 4], яка також може бути індукована генетичним компонентом [5]. Основна причина смерті обумовлена ЛЕ, вторинною щодо ілеофеморального ТГВ [6, 7]. ТГВ і ЛЕ є основними причинами захворюваності й смерті в пацієнтів хірургічного профілю; така ситуація виникає через те, що ТГВ часто перебігає безсимптомно, погано діагностується і не розпізнається до моменту смерті; крім того, бракує рутинних постмортальних обстежень, і глобальна обізнаність громадськості є вірогідно нижчою щодо ЛЕ (54 %) і ТГВ (44 %), ніж щодо серцевого нападу (88 %) та інсульту (85 %) [8]. Усі ці фактори призводять до помітного заниження захворюваності на ТГВ. У Великій Британії ТГВ є причиною 25 000 смертей щорічно, а по всій Європі загальна кількість випадків ВТЕ, за оцінками, становить 1 100 000 [9]. У США реєструється понад 5 мільйонів цих подій із поширеністю ЛЕ 500 тис. випадків щорічно [10] і смертністю 200 000 випадків [11]. Деякі дані говорять про те, що захворюваність на ТГВ у Мексиці становить 200 000 випадків на рік, причому летальність становить 10 % у пацієнтів із хворобою серця [12]. Sigler-Morales та співавт. [13] з Медичного центру Ла-Раза Мексиканського інституту соціального захисту (IMSS) у Мехіко повідомили про те, що при проведенні 1685 автопсій установлено частоту ЛЕ 15 %, що була прямою причиною смерті у 20 % випадків і опосередкованою — у 62 % випадків.

Беміпарин показаний для лікування гострого ТГВ з ЛЕ або без неї, для профілактики ВТЕ у хірургічних і нехірургічних пацієнтів і для профілактики коагуляції в екстракорпоральному контурі під час гемодіалізу. Враховуючи вищезазначені умови, що свідчать про часткову відсутність мексиканських досліджень щодо фармакологічної профілактики ДВТ у пацієнтів при пластичному й реконструктивному хірургічному втручанні (ПРХВ), ми вирішили порівняти ефективність і безпеку беміпарину, низькомолекулярного гепарину другого покоління (НМГ), із НМГ першого покоління еноксапарином, що є референтним стандартом терапії в нашій країні.

Матеріали та методи

У період із липня 2016 року по квітень 2018 року було вибрано 80 пацієнтів. Ми провели несліпе послідовне дослідження (кожну наступну особу зараховували до іншої групи, ніж попередню), що включало два паралельних режими лікування — еноксапарин (група Е) і беміпарин (група Б). Це дослідження відповідало Гельсінській декларації і загальному закону про охорону здоров'я Мексики. Було отримано дозвіл на проведення дослідження від комітету з питань етики та проведення досліджень на людях Медичного цен-

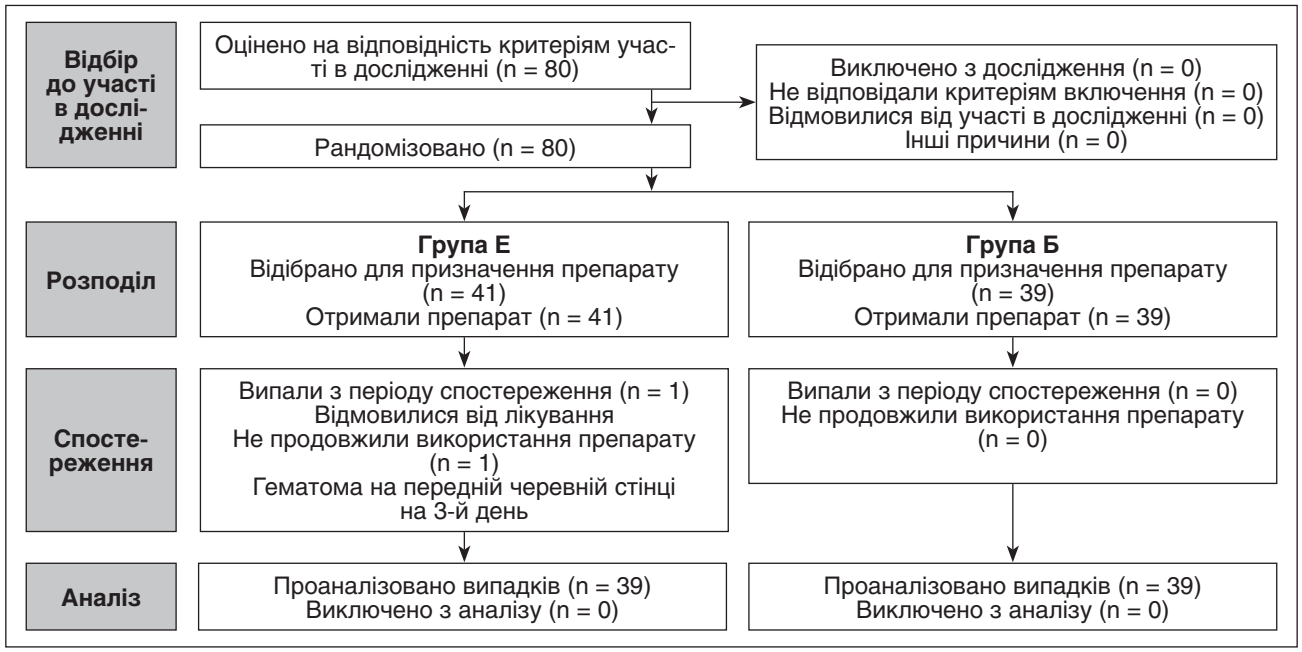


Рисунок 1. Блок-схема дослідження

тру ABC у Мехіко. Дослідження було зареєстровано на сайті http://www.isrctn.com; ідентифікаційний номер реєстрації: Міжнародний стандартний номер рандомізованого контрольованого дослідження: ISRCTN (13851176). Зареєстровано 27.08.2019.

Проаналізовано дані 78 осіб (по 39 пацієнтів у кожній групі) (рис. 1).

Проводилася оцінка дорослих пацієнтів (однакового віку або старші від 18 років) після підписання ними інформованої згоди на участь у дослідженні. Пацієнтам було заплановано проведення пластичного й реконструктивного хірургічного втручання із середнім і високим рівнем тромбогенного ризику (3 бали або більше) згідно з класифікацією Капріні [14], що валідована Американським коледжем лікарів грудної клітки (ACCP) для хірургічних втручань і Американським товариством пластичної хірургії (ASPS) для втручань у пластичній і реконструктивній хірургії [15]. Фізичний стан пацієнтів за класифікацією Американського товариства анестезіологів (ASA) розцінювався як ASA I–III. Критерії виключення охоплювали активну кровотечу, індуковану гепарином тромбоцитопенію, кількість тромбоцитів менше від 100 000, ниркову недостатність тяжкого ступеня, коагулопатію, нещодавні внутрішньочерепні оперативні втручання, епідуральну анестезію або люмбальну пункцію протягом останніх 24 годин. Передопераційне обстеження включало загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагуляційні тести й електрокардіограму. Оцінку ТГВ проводили до та після операції з використанням USG Sonosite Doppler Micromax і багаточастотного лінійного перетворювача від 4 до 12 МГц, ультразвукового дослідження нижніх кінцівок у поперечному й поздовжньому розрізах з отриманням зображень як за сірою, так і за кольоровою шкалою, з пробами Вальсальви й стисканням усіх поверхневих і глибоких вен, із пошуком тромбозу або рефлексу в ключових точках. Усі пацієнти отримували загальну збалансовану анестезію, індуковану пропофолом 2 мг/кг, фентанілом 2 пг/кг і рокуронієм 600 пг/кг. Вона підтримувалася безперервною внутрішньовенною інфузією фенанілу й інгаляцією десфлурану або севофлурану та фракціонованим нервово-м'язовим блокатором на вимогу. Інтраопераційний моніторинг включав безперервну електрокардіографію, оцінку кривих швидкості потоку, неінвазивне вимірювання артеріального тиску, пульсоксиметрію, оцінку рівня CO_2 наприкінці видиху, визначення біспектрального індексу, температури тіла й підтримання нервово-м'язової блокади. Через шість годин після закінчення хірургічного втручання пацієнтам було призначено підшкірно еноксапарин 40 МО (група Е) або беміпарин 3500 МО (група Б) кожні 24 години. Лікування НМГ проводили протягом щонайменше 10 днів. Кількісну оцінку післяопераційної кровотечі проводили за допомогою хірургічних дренажів.

Результати

Демографічні дані та дані анамнезу наведені в табл. 1. Серед пацієнтів переважну більшість становили жінки (83 %). Ми виявили 15 випадків (19,23 %) спадкової або набутої тромбофілії. Середній вік пацієнтів у групі Е становив 51 рік, у групі Б — 49 років (p = 0,916). Маса тіла й індекс маси тіла (ІМТ) також були схожими між групами. У групі еноксапарину пацієнти мали в анамнезі: серцево-судинні захворювання (43,58 %), шлунково-кишкові захворювання (30,76 %), хронічні захворювання легень (28,20 %), депресію (25,64 %), захворювання щитоподібної залози та ожиріння (по 17,94 %), тром-

Таблиця 1. Вихідні демографічні дані та дані анамнезу

Характеристики	Група Е (n = 39)	Група Б (n = 39)	P
Стать, жінки, n (%)	32 (82,05)	33 (84,61)	0,761*
Вік, років	51,00 (41,25–62,00)	47,00 (42,00–61,00)	0,916*
Маса тіла, кг	65,00 (54,00–77,75)	62,00 (56,00–70,00)	0,610*
ІМТ, кг/м^2	23,00 (21,00–29,75)	23,00 (21,25–25,00)	0,482*
Серцево-судинні захворювання, n (%)	17 (43,58)	9 (23,07)	0,055**
Шлунково-кишкові захворювання, n (%)	12 (30,76)	6 (15,38)	0,107**
Хронічні захворювання легень, n (%)	11 (28,20)	13 (33,33)	0,624**
Депресія, n (%)	10 (25,64)	6 (15,38)	0,262**
Тромбофілія, n (%)	9 (11,53)	6 (7,69)	0,389**
Ожиріння, n (%)	7 (17,94)	3 (7,69)	0,176**
Захворювання щитоподібної залози, n (%)	7 (17,94)	5 (12,82)	0,530**
Цукровий діабет, n (%)	2 (5,12)	2 (5,12)	1,000$^+$
Рак, n (%)	2 (5,12)	3 (7,69)	1,000$^+$
Хронічна ниркова недостатність, n (%)	0 (0,00)	1 (2,56)	1,000$^+$

Примітки: дані наведені у вигляді медіани та відсотків (25–75-й) для кількісних змінних; для якісних змінних наведені частота та пропорція (%); * — сумарний тест Манна — Уїтні; ** — тест хі-квадрат; $^+$ — точний тест Фішера.

бофілію (11,53 %), цукровий діабет і рак (по 5,12 %). У групі беміпарину серед захворювань в анамнезі превалювали хронічні захворювання легень (33,3 %), далі йшли серцево-судинні захворювання (23,7 %), шлунково-кишкові захворювання та депресія (15,38 %), захворювання щитоподібної залози (12,82 %), рак, ожиріння і тромбофілія (7,69 %), цукровий діабет (5,12 %) і хронічна ниркова недостатність (2,56 %). Порівняння між групами не показало статистичних відмінностей щодо наявних в анамнезі захворювань (табл. 1).

Результати оцінки фізичного стану для всієї вибірки були такими: ASA I (31 %), ASA II (59 %) і ASA III (10 %); тромбогенний ризик за шкалою Капріні був помірним (3–4 бали, 58 %), високим (5–6 балів, 29 %) і дуже високим (> 6 балів, 13 %). Тривалість хірургічного втручання й наркозу, а також види операцій були статистично схожими між групами. Найчастішим видом оперативного втручання були операції на молочних залозах (36 %), за ними йшли комбіновані операції (24,3 %), хірургія голови та шиї (18 %), абдомінопластика (11,5 %) і ліпосакція (10 %). Слід зазначити, що всі пацієнти мали легке й помірне збільшення післяопераційної кровотечі (її кількісну оцінку проводили за допомогою хірургічних дренажів), що не було клінічно вірогідним. У випадках оперативних втручань на молочних залозах термін використання дренажів був середнім — протягом 4 діб, тоді як у пацієнтів після хірургічних втручань на органах черевної порожнини цей термін становив 14 діб (табл. 2). Допплерографічне сканування нижніх кінцівок у всіх пацієнтів продемонструвало відсутність патологічних змін як у глибоких венах, так і в артеріальній системі. В одного пацієнта з групи еноксапарину виникла гематома на передній черевній стінці через дванадцять годин після абдомінопластики, що потребувало встановлення хірургічного дренажу. Антикоагулянтну терапію призупинили на третій день, і подальших ускладнень не було. Інший пацієнт чоловічої статі з тієї ж групи відмовився від лікування на другий день. Обидва випадки були виключені з аналізу результатів дослідження.

Серед 15 пацієнтів, у яких була діагностована тромбофілія, переважали жінки (93 %). Найчастішим діагнозом була неуточнена тромбофілія (40 %), далі за нею за частотою йшли гіпергомоцистеїнемія (20 %) та інші види тромбофілії (13 %). Статистично вірогідних відмінностей між групами встановлено не було (табл. 3).

Ми узагальнили дані літератури за останні 8 років щодо хірургічних втручань із використанням НМГ або нефракціонованого гепарину (НФГ), що включали ризик тромбогенезу середнього й високого ступеня (≥ 3) відповідно до класифікації Капріні в декількох випадках пластичної хірургії, і їх впливу на ТГВ, ЛЕ і розвиток гематоми [16–23] (табл. 4).

Обговорення

Тромботичні ускладнення внаслідок хірургічних втручань найчастіше виникають у разі виконання пластичних і реконструктивних операцій, а також ортопедичних, онкологічних втручань та операцій на органах малого таза. За даними ACCP, третина з 200 000 випадків смерті за рік, пов'язаних з ТГВ, розвивається після хірургічних операцій [24]. За даними ASPS 2001 року,

Таблиця 2. Оціночні шкали й хірургічні характеристики

Категорії	Група Е (n = 39)	Група Б (n = 39)	P
Фізичний статус ASA I, n (%)	12 (30,76)	12 (30,76)	1,000**
ASA II, n (%)	22 (56,41)	24 (61,53)	0,645**
ASA III, n (%)	5 (12,82)	3 (7,69)	0,712**
Ризик за шкалою Капріні 3–4 бали, n (%)	19 (48,72)	25 (64,10)	0,171**
> 5 балів, n (%)	20 (51,28)	14 (35,89)	0,513**
Тривалість оперативного втручання, хв	235,00 (166,25–285,00)	225,00 (190,00–277,50)	0,857*
Тривалість анестезії, хв	260,00 (196,25–320,00)	255,00 (210,00–303,75)	0,799*
Тип оперативного втручання, n (%)			
Молочні залози	12 (30,76)	16 (41,02)	0,345**
Черевна порожнина	2 (5,12)	7 (17,94)	0,154**
Ліпосакція	5 (12,82)	3 (7,69)	0,712**
Голова та шия	8 (20,51)	6 (15,38)	0,555**
Комбіноване	12 (30,76)	7 (17,94)	0,187**
Тривалість наявності встановлених дренажів (дні)			
Молочні залози	4 (3,50–4,00)	4 (3,00–4,00)	0,238*
Черевна порожнина	14 (14,00–14,00)	13 (12,00–13,25)	0,059*

Примітки: дані наведені у вигляді медіани та відсотків (25–75-й) для кількісних змінних; для якісних змінних наведені частота та пропорція (%); * — сумарний тест Манна — Уїтні, ** — тест хі-квадрат.

Таблиця 3. Типи тромбофілії, n (%)

Характеристики	Група Е (n = 9)	Група Б (n = 6)	P
Стать, жінки	9 (100)	6 (83,3)	0,143*
Тип тромбофілії			
АФЛС[a]	1 (11,1)	1 (16,6)	1,000+
Фактор V Лейдена	1 (11,1)	1 (16,6)	1,000+
ГГЦЕ[b]	1 (11,1)	2 (33,3)	1,000+
Мутація МТГФР	1 (11,1)	1 (16,6)	1,000+
НТ	4 (44,4)	2 (33,3)	0,651*
СЧВ[c]	1 (11,1)	1 (16,6)	1,000+

Примітки: дані наведені у вигляді частоти та пропорції (%); АФЛС — антифосфоліпідний синдром; ГГЦЕ — гіпергомоцистеїнемія; МТГФР — метилентетрагідрофолатредуктаза; НТ — неуточнена тромбофілія; СЧВ — системний червоний вовчак; * — тест хі-квадрат; + — точний тест Фішера; [a, b, c] — в одного пацієнта в групі Б були АФЛС, ГГЦЕ, СЧВ.

Таблиця 4. Дослідження профілактики ТГВ у пацієнтів, яким виконувалися пластичні й реконструктивні хірургічні операції

Джерела	Тип дослідження	Кількість учасників	Втручання	Результати		
				ТГВ	ЛЕ	Гематома
Hatef [16]	Проспективне «випадок — контроль»	360 пацієнтів, яким виконували ексцизійну корекцію контурів тіла, Капріні ≥ 3	НМГ 30 мг 2 р/д + ДПК (n = 137)	4,38 %		7,3 %
			ДПК (n = 221)	5,88 %		0,5 %
Seruya [17]	Ретроспективне когортне	120 пацієнтів пластичної хірургії, Капріні > 4	ППК/ЕП (n = 48)			
			ППК/ЕП + АСК (n = 24)			
			НМГ або НФГ + ППК/ЕП (n = 60)	6,7 %	0,8 %	12,5 %
			НМГ або НФГ + ППК/ЕП + АСК (n = 26)			
Panucci [18]	Ретроспективне когортне мультицентрове	1458 пацієнтів пластичної хірургії, Капріні ≥ 3	Еноксапарин 40 мг на добу	↓0,61 до 0,32 %[a] (ТГВ) = 1,22 до 1,20 %[b] (ТГВ)		
			Еноксапарин 30 мг 2 р/д (ІМТ > 40)	↓2,55 до 1,15 %[c] (ТГВ) ↓8,54 до 4,07 %[d] (ТГВ)		
Panucci [19]	Ретроспективне когортне мультмцентрове	3681 пацієнт пластичної хірургії, Капріні ≥ 3	НМГ 40 мг 1 р/д або 30 мг 2 р/д (ІМТ > 40) + ДПК (n = 1567)			3,38 %
			ДПК (n = 2114)			2,65 %
Keith [20]	Ретроспективне когортне мультицентрове	300 хірургічних втручань із реконструкції молочних залоз із вільним клаптем або розширювачем тканини	НМГ 30 мг + ДПК (n = 137)			4,5 %
			ДПК (n = 221)			2,5 %
Michaels [21]	Ретроспективне когортне мультицентрове	546 випадків хірургічних втручань із корекції тіла в пацієнтів із масивним зниженням маси тіла	НМГ 30 мг 2 р/д + ДПК (n = 212)		0,18 %	6,60 %
			ДПК (n = 334)			4,57 %
Campbell [22]	Ретроспективне когортне	151 хірургічне втручання з абдомінопластики	Еноксапарин 40 мг 2 р/д + ДПК (n = 50)			
			НФГ 5000 ОД + ДПК (n = 101)			1 %
Konoeda [23]	Проспективне «випадок — контроль»	35 пацієнтів із реконструктивними операціями на молочних залозах	ППК/ЕП (n = 35)	31,4 %	0,35 %	

Примітки: ППК — переривчаста пневматична компресія; ЕП — еластичні панчохи; АСК — ацетилсаліцилова кислота; НМГ — низькомолекулярний гепарин; НФГ — нефракціонований гепарин; ДПК — девайс послідовної компресії; [a] — Капріні 3–4, [b] — Капріні 5–6, [c] — Капріні 7–8, [d] — Капріні > 8.

було 18 000 випадків ТГВ за рік у пацієнтів, яким виконувалися ПРХВ, частка цього показника коливався від 0,5 до 2 % [25]. Хоча даний показник може здаватися низьким, ці цифри наведені лише стосовно пацієнтів із наявними симптомами, а приблизно дві третини пацієнтів із ТГВ є клінічно безсимптомними, що призводить до значної затримки діагностики й лікування [26]. Протягом останніх двох десятиліть спостерігається значне зростання частоти ПРХВ, що частково пояснюється потребою дорослого населення (переважно жінок) у покращанні особистого іміджу й підвищенні самооцінки. Згідно з опитуванням Міжнародного товариства естетичної пластичної хірургії, Мексика посідає третє місце за потребою в ПРХВ на американському континенті й четверте — в усьому світі [27]. На жаль, основною причина тромбоемболії є недотримання загальновизнаних рекомендацій щодо профілактики цієї патології. Велика кількість повідомлень у Канаді та США демонструє, що у 68 % випадків ТГВ не було проведено профілактичних заходів [28, 29]. Серед усіх пацієнтів, які перенесли будь-яку хірургічну операцію без проведення тромбопрофілактики, майже п'ята частина має безсимптомний ТГВ; серед них у 90 % випадків має місце спонтанний лізис тромбів і в 10 % може розвинутися ЛЕ, яка в 30 % випадків призводить до летального кінця протягом першої години [28]. При ПРХВ частота ВТЕ серед пацієнтів, які перенесли операції на голові та шиї, становить 27,5 %, серед пацієнтів з опіками — 23 %, у пацієнтів, яким виконували абдомінопластику, — 4,2 %, у випадку реконструктивної операції на молочних залозах — 1,32 %, у пацієнтів, яким проводилася ліпосакція, — 0,59 % [30]. ВТЕ є певним навантаженням щодо стану здоров'я, оскільки потребує проведення тривалої антикоагулянтної терапії і несе істотний ризик посттромботичного синдрому, посттромботичної хронічної легеневої гіпертензії та рецидиву ВТЕ. Щорічний рівень смертності в результаті ВТЕ становить 20–25 % [31].

Понад 40 років тому класичне багатоцентрове дослідження, проведене Kakkar та співавт. (1975) у 28 медичних центрах із залученням більше ніж 4000 пацієнтів хірургічного профілю, продемонструвало, що малі дози ультрафракціонованого гепарину (УФГ) знижують показник ДВТ з 24,7 % у групі плацебо до 7,7 % у групі гепарину з відповідним зниженням частоти фатальної ЛЕ з 0,8 до 0,1 % [32]. Ще більш показовими були результати метааналізу, проведеного Collins через 13 років за участю 13 000 пацієнтів у 70 медичних центрах, який підтвердив результати попереднього дослідження: частота ТГВ знизилася з 22,4 до 9 % при застосуванні УФГ у пацієнтів загальної, гінекологічної, ортопедичної та урологічної хірургії, коли в черговий раз частота фатальної ЛЕ знизилася з 0,9 % у контрольній групі до 0,3 % у групі використання гепарину [33]. Через 17 років (2005) Haas та співавт. повідомили про результати подвійного сліпого рандомізованого порівняльного дослідження між УФГ і НМГ (цептопарин) у 23 078 хірургічних пацієнтів, у якому частота фатальної ЛЕ становила 0,15 % [34]. Протягом усіх цих років на декількох консенсусних конференціях було зроблено висновок про те, що пацієнтам із високим рівнем ризику слід призначати антикоагулянти. Останні консенсусні рекомендації (2012 р.) вказують, що частота ТГВ без проведення профілактики становить від 40 до 80 %, і у деяких із цих пацієнтів без проведення профілактики частота ЛЕ підвищується до 5 % [24, 35, 36]. Слід припустити, що після всіх цих років, беручи до уваги дані, накопичені в дослідженнях у всьому світі, профілактику ТГВ слід застосовувати в усіх пацієнтів хірургічного профілю з високим ризиком. Десять років тому було проведене багатонаціональне мультицентрове дослідження ENDORSE за участю 358 лікарень у 32 країнах, у якому на вибірці з 30 827 пацієнтів хірургічного профілю було встановлено, що ризик розвитку ТГВ становив 64 %, і лише 59 % пацієнтів отримували адекватну антитромботичну профілактику [37]. Профілактика ТГВ залишається важливим питанням у спільноті пластичної хірургії; однак щодо його профілактики в пацієнтів, яким проводяться найбільш поширені хірургічні втручання, консенсус є недостатнім. Беміпарин є НМГ другого покоління, який менш вивчений, ніж гепарин. У Європі в дослідженні, проведеному Kakkar та співавт., 298 пацієнтів із тотальною заміною стегнового суглоба були рандомізовані в групи введення 3500 ОД беміпарину кожні 24 год або 5000 ОД УФГ двічі на день, за дві години до операції і протягом 8–12 днів одразу після операції. Беміпарин продемонстрував більшу ефективність, ніж УФГ, при оцінці за допомогою венографії при однаковому профілі безпеки [38]. Хоча це дослідження проводилось у пацієнтів ортопедичного профілю, ми застосовували одну і ту ж дозу 3500 ОД кожні 24 год і не спостерігали тромбозу при проведенні венозної допплерографії замість венографії. В іншому багатоцентровому дослідженні, виконаному Navarro та співавт., пацієнтів, яким виконували протезування колінного суглоба (381 особа), розподілили на 2 групи для отримання або 3500 ОД беміпарину через 6 год після операції, або 40 ОД еноксапарину за 12 год до операції. Потім ці дози продовжували вводити кожні 24 год. Частота ТГВ становила 32,1 % у групі беміпарину та 36,9 % у групі еноксапарину, різниця абсолютного ризику становила 4,6 % на користь беміпарину, масивні кровотечі спостерігалися в 3 пацієнтів у кожній групі, випадків смерті зафіксовано не було. Це дослідження показало, що щодо профілактики ТГВ використання беміпарину в післяопераційному періоді настільки ж ефективне, як і використання еноксапарину до операції [39]. Більше того, беміпарин застосовували в такій же дозі, з тими ж термінами введення та тривалістю. У нашому дослідженні таких відмінностей на користь беміпарину не спостерігалося; проте при використанні антикоагулянту ми також не спостерігали жодної масивної кровотечі. В іншому дослідженні Sayed 100 тяжкохворим пацієнтам з високим ризиком ТГВ було призначено 3500 ОД беміпарину або 40 ОД еноксапарину, період спостереження становив 60 днів. ТГВ спостерігався у 2 пацієнтів у групі беміпарину (4 %) і 10 пацієнтів у групі еноксапарину (20 %) ($p < 0,05$). ЛЕ розвивалася в 7 пацієнтів (14 %) у групі еноксапарину, і її не було в жодному випадку в групі

беміпарину ($p < 0,05$); не зафіксовано жодного випадку смерті в обох групах [40]. У 2014 році Briones та співавт. було проведене дослідження в General Hospital of the Secretary of Health in Mexico City, у якому брали участь пацієнти акушерського профілю в критичному стані з високим ризиком ТГВ; 25 пацієнтів отримували 3500 ОД беміпарину на добу; не було жодного випадку ТГВ, смерті або несприятливих ефектів. Дослідники дійшли висновку, що фармакологічний профіль беміпарину дозволяє розглядати його як препарат першої лінії [41]. Хоча ці два дослідження продемонстрували такі самі ефекти при використанні тієї ж дози беміпарину, що й у нашому дослідженні, їх не можна порівняти, оскільки в них не проводилося жодної хірургічної операції. У нашому дослідженні не було документально зафіксовано випадків ТГВ у будь-кого з пацієнтів обох груп; лише в одного пацієнта з групи еноксапарину (2,56 %) виникла гематома черевної стінки після абдомінопластики, що потребувала хірургічного дренування. Безперечно, щоб додати більше клінічних доказів щодо ефективності беміпарину як альтернативного препарату в профілактиці й лікуванні пацієнтів із високим ризиком ТГВ, потрібні додаткові дослідження як у пластичній, так і реконструктивній хірургії і при інших хірургічних втручаннях. Castañeda та співавт. провели ретроспективне когортне дослідження з метою виявлення пацієнтів з тромбофілією в ABC Medical Center в Мехіко. Вони встановили, що за 6 років 3010 з 15 485 досліджень тромбофілії, проведених на 3893 пацієнтах, були позитивними (19,4 %). Цей високий відсоток позитивних випадків тромбофілії може бути пояснений особливостями пацієнтів: усі вони були пацієнтами високого ризику [42]. У нашому дослідженні ми виявили схожу частоту випадків тромбофілії (19,23 %). Можливо, це пов'язано з генетичним фоном пацієнтів нашої лікарні, де серед пацієнтів мало європеоїдного компонента (тромбофілія є рідкісним захворюванням серед більшості популяції метисів у нашій країні). Це можна розцінювати як епідеміологічний результат, що потребує майбутніх досліджень для підтвердження. Нарешті, недостатньо клінічних доказів для надання рекомендації щодо оптимальної тривалості тромбопрофілактики з використанням НМГ. На основі результатів деяких рандомізованих подвійних сліпих клінічних досліджень, які показали ефективність і безпеку НМГ у профілактиці ТГВ і ЛЕ, НМГ у даний час широко рекомендуються для використання в умовах стаціонару [43–45]. Однак у деяких пацієнтів ризик ТГВ може зберігатися протягом декількох тижнів [46–48] після виписки з лікарні. Це пацієнти, які перенесли операцію з приводу раку органів малого таза або черевної порожнини, у яких вдвічі підвищений ризик розвитку ТГВ і втричі вищий ризик розвитку фатальної ЛЕ порівняно з пацієнтами, яким проводяться оперативні втручання в таких же ділянках тіла, але не з приводу раку [49, 50]. Метааналіз трьох рандомізованих досліджень, одного подвійного сліпого і двох відкритих досліджень, у який були включені 1104 пацієнти з раком і без нього, показав, що в пацієнтів, які отримували розширену тромбопрофілактику НМГ протягом одного місяця, реєструвалося вірогідне зниження проксимального й загального ТГВ порівняно з пацієнтами, які отримували тромбопрофілактику лише в умовах стаціонару [51]. Додаткові клінічні дані повідомили Kakkar та співавт. у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 626 пацієнтів, які перенесли операцію з приводу раку органів черевної порожнини й таза і які отримували 3500 ОД беміпарину один раз на день протягом 8 днів. Вони були рандомізовані у 2 групи, після чого одна група отримувала беміпарин, а інша — плацебо ще протягом 20 днів; у групі беміпарину спостерігалося відносне зниження ризику на 82,4 % (95% ДІ 21,5–91,6 %, $p = 0,010$) без вірогідного збільшення частоти кровотечі [52]. У дослідженні, проведеному в США у 2011 році Clavijo-Alvarez та співавт., проводили опитування електронною поштою 4081 зареєстрованого члена Американського товариства пластичної хірургії; було отримано 596 повних відповідей (14,6 %). Серед опитуваних пластичних хірургів 83 % займалися приватною практикою, 17 % — академічною роботою. Про випадки ТГВ повідомили 40 % опитаних хірургів, 34 % повідомили про ЛЕ, а 7 % повідомили про летальні випадки в післяопераційному періоді внаслідок ЛЕ; 39–48 % повідомили, що не проводили жодної профілактики ТГВ своїм пацієнтам. Найпоширенішою причиною відсутності проведення будь-якої рутинної профілактики був страх виникнення кровотечі (84 %), що обумовлений відсутністю конкретних доказів у практиці пластичної хірургії. Вчені-хірурги проводили фармакопрофілактику в більшій кількості випадків, ніж хірурги-практики ($p < 0,05$) [53]. Аналогічне дослідження було проведено в Данії у 2016 році Nielsen та співавт. За допомогою електронної пошти було проведено опитування лікарів у 42 клініках — 8 муніципальних і 34 приватних; у результаті було отримано відповіді з усіх муніципальних і 13 приватних клінік. Загалом 89 % учасників заявили, що мають рекомендації щодо профілактики ТГВ (100 % муніципальних клінік, 85 % приватних). Найбільш частими заходами профілактики є адекватне положення тіла пацієнта, використання еластичних панчіх для компресії і рання мобілізація (68 %). У жодному випадку не повідомлялося про використання переривчастих пневматичних компресійних панчіх. Найбільш частою фармакологічною профілактикою було призначення НМГ у післяопераційному періоді (37 %) з попереднім передопераційним введенням (21 %). Про використання фармакологічної профілактики повідомили всі муніципальні установи й лише половина приватних клінік (54 %); чотири приватні клініки згадали про використання інших способів профілактики. У тих випадках, коли профілактика ТГВ не проводилася, аргументи були аналогічними тим, які повідомлялися в США: страх перед виникненням кровотечі, відсутність доказів щодо використання в пластичній хірургії, а також деякі фінансові аспекти. Понад чверть хірургів (26 %) повідомили, що за останні 5 років зустрічали принаймні один випадок ТГВ — 33 % у муніципальних клініках і 23 % у приватних клініках, але не було жодного летального випадку [54]. У дослідженні було на-

голошено, що не слід ігнорувати ризик розвитку ТГВ у пластичній хірургії і що необхідні переконливі докази для встановлення моделей стратифікації ризику, а також реалізації планів інституційної профілактики. В ABC Medical Center у Мехіко, що є приватним закладом, наша спеціальна група хірургів дотримувалася рекомендацій щодо профілактики ТГВ, наданих консенсусом ACCP у 2012 році [24]. Лікування еноксапарином було розцінено як найкраще порівняльне втручання, оскільки цей НМГ першого покоління в нашій країні широко вивчався в усьому світі за різними клінічними сценаріями протягом останніх трьох десятиліть. Табл. 4 включає єдине проспективне дослідження «випадок — контроль» з використання фармакопрофілактики ТГВ еноксапарином (Hatef, 2008) [16], де вірогідна різниця (жодного випадку тромбозу) порівняно з контрольною групою була лише в пацієнтів, яким проводилася абдомінопластика. Це узгоджується з нашими результатами щодо відсутності тромбогенних подій при застосуванні еноксапарину. Немає досліджень з використання беміпарину в пацієнтів пластичної хірургії, які б можна було порівняти з нашими даними.

Хоча існує консенсус щодо стійкого антикоагулянтного ефекту в пацієнтів із високим ризиком, необхідні подальші дослідження для визначення оптимального часового діапазону для підтримуючої фармакологічної профілактики в цих пацієнтів. Тромбоемболічна хвороба є провідною причиною захворювань і смерті в госпіталізованих хірургічних і нехірургічних пацієнтів у всьому світі. Незважаючи на те, що протягом останніх десятиліть у кількох дослідженнях повідомлялася інформація щодо епідеміології, виявлення, профілактики й лікування ТГВ у хірургічних пацієнтів, значна частина хірургів досі утримується від проведення адекватних протекторних заходів у пацієнтів з високим ризиком ТГВ. Численні дослідження показали, що використання адекватної тромбоемболічної профілактики є безпечним та ефективним як із терапевтичного, так і з фінансового боку. Незважаючи на ці дані, профілактика ТГВ часто далека від адекватної, тому необхідно прийняти шкали оцінки тромбогенного ризику для всіх госпіталізованих хірургічних пацієнтів (Капріні), а також нехірургічних пацієнтів (Падуя) для того, щоб впровадити протоколи з профілактики для зниження високих показників захворюваності та смертності. Ступінь антикоагуляції і тривалість профілактики залишаються проблемою для впровадження настанов з антитромботичної терапії через низьку обізнаність щодо ризиків післяопераційного тромбозу на додаток до проблем з кровотечею і складності антикоагуляції з використанням наявних препаратів. У даний час існує безліч методів і терапевтичних варіантів лікування при різних ступенях ризику ТГВ, що передбачає невеликі, але важливі диференційні ефекти, які слід враховувати. Антикоагулянти підвищують ризик кровотечі, тому необхідно адаптувати стратегії лікування, що включають етіологію, ризик, користь, вартість і вподобання пацієнта. Хоча було досягнуто значного прогресу, необхідні подальші дослідження для розуміння окремих ризиків у пацієнтів для прийняття ідеальних рішень щодо лікування.

Висновки

У цьому дослідженні беміпарин адекватно запобігав розвитку ТГВ під час гострого післяопераційного періоду в пацієнтів з помірним і високим рівнем тромбогенного ризику, яким проводилися ПРХВ. При цьому не було клінічно вірогідного збільшення частоти післяопераційних кровотеч і не розвивалися будь-які побічні ефекти. Усі пацієнти повідомили про відсутність дискомфорту від підшкірного введення препарату; а співвідношення «ціна/користь» робить беміпарин серйозним конкурентом еноксапарину. Беміпарин можна розглядати як альтернативний препарат для профілактики ТГВ у пацієнтів, які мають вірогідний тромбогенний ризик при проведенні ПРХВ. Хоча в літературі є суперечливі дані щодо проведення фармакопрофілактики в амбулаторних пацієнтів, з огляду на результати нашого дослідження й рекомендації інших авторів ми переконані, що дана категорія пацієнтів має отримати таке лікування. Кожному пацієнту слід проводити медикаментозне лікування з урахуванням тромбогенного ризику, анамнезу, клінічного стану та виду оперативного втручання.

Список літератури

1. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation. 2003. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78.

2. Piazza G., Goldhaber S.Z. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. Circulation. 2006. 114(2). e28-e32.

3. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch. Intern. Med. 2000. 160(6). 809-815.

4. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H., Petterson T.M., Bailey K.R., Melton L.J. 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann. Intern. Med. 2005. 143(10). 697-706.

5. Larsen T.B., Sorensen H.T., Skytthe Johnsen S.P., Vaupel J.W., Christensen K. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. Epidemiology. 2003. 14(3). 328-332.

6. Hunt B.J. The prevention of hospital-acquired venous thromboembolism in the United Kingdom. Br. J. Haematol. 2009. 144(5). 642-652.

7. Zhu T.I., Martinez J. Emmerich, venous thromboembolism: risk factors for recurrence. Arterioscler Thromb Vasc Biol . 2009. 29(3). 298-310.

8. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circ Res. 2016. 118(9). 1340-1347.

9. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G., Greer I.A., Heit J.A., Hutchinson J.L., Kakkar A.K., Mottier D., Oger E., Samama M.M., Spannagl M., VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb. Haemost. 2007. 98(4). 756-764.

10. Carrier M., Le Gal G., Wells P.S., Rodger M.A. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann. Intern. Med. 2010. 152(9). 578-589.

11. Tagalakis V., Patenaude V., Kahn S.R., Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. Am. J. Med. 2013. 126(9). 832e13-21.

12. Pulido T., Aranda A., Zevallos M.A., Bautista E., Martinez-Guerra M.L., Santos L.E., Sandoval J. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease: an autopsy study. Chest. 2006. 129(5). 1282-1287.

13. Sigler-Morales L., Romero T., Meillón L.A., Gutiérrez L., Aguirre García J., Esparza C. Pulmonary thromboembolism in autopsies over 10 years. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. 1996. 34. 7-11

14. Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis. Mon. 2005. https://doi.org/10.1016Zj.disamonth.2005.02.003.

15. Pannucci C.J., Bailey S.H., Dreszer G., Fisher Wachtman C., Zumsteg J.W., Jaber R.M., Hamill J.B., Hume K.M., Rubin J.P., Neligan P.C., Kalliainen L.K., Hoxworth R.E., Pusic A.L., Wilkins E.G. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. J. Am. Coll. Surg. 2011. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.018.

16. Hatef D.A., Kenkel J.M., Nguyen M.Q., Farkas J.P., Abtahi F., Rohrich R.J., Brown S.A. Thromboembolic risk assessment and the efficacy of enoxaparin prophylaxis in excisional Body contouring surgery. Plast. Reconstr. Surg. 2008. 122. 269-279.

17. Seruya M., Venturi M.L., Iorio M.L., Davison S.P. Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis in highest risk plastic surgery patients. Plast Reconstr Surg. 2008. https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31818dbffd.

18. Panucci C.J., Dreszer G., Wachtman C.F., Bailey S.H., Portschy P.R., Hamill J.B., Hume K.M., Hoxworth R.E., Rubin J.P., Kalliainen L.K., Pusic A.L., Wilkins E.G. Postoperative enoxaparin prevents symptomatic venous thromboembolism in high risk plastic surgery patients. Plast. Reconstr. Surg. 2011. 128. 1093-1103.

19. Panucci C.J., Watchman C.F., Dreszer G., Bailey S.H., Portschy P.R., Hamill J.B., Hume K.M., Hoxworth R.E., Kalliainen L.K., Rubin J.P., Pusic A.L., Wilkins E.G. The effect of postoperative enoxaparin on risk for re-operative hematoma. Plast. Reconstr. Surg. 2012. 129. 160-168.

20. Keith J.N., Chong T.W., Davar D., Moore A.G., Morris A., Gimbel M.L. The timing of prophylaxis low-molecular-weight- heparin administration in breast reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 2013. 132. 279-284.

21. Michaels J., Coon D., Mulvey C.L., Rubin J.P. Venous thromboembolism prophylaxis in the massive weight loss patient: relative risk of bleeding. Ann. Plast. Surg. 2015. 74. 699-702.

22. Campbell W., Pierson J., Cohen-Shohet R., Mast B.A. Maximizing chemoprophylaxis against venous thromboembolism in abdominoplasty patients with the use of preoperative heparin administration. Ann. Plast. Surg. 2014. https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000132.

23. Konoeda H., Yamaki T., Hamahata A., Ochi M., Osada A., Hasegawa A., Kirita M., Sakurai H. Incidence of deep vein thrombosis in patients undergoing breast reconstruction with autologous tissue transfer. Phlebology. 2016. https://doi.org/10.1177/0268355516680427.

24. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., Karanicolas P.J., Arcelus J.I., Heit J.A., Samama C.M. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012. 141(2 Suppl.). e227S-e277S.

25. Young V.L., Watson M.E. The need for venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in plastic surgery. Aesthet. Surg J. 2006. https://doi.org/10.1016/j.asj.2006.02.001

26. Campbell W., Pierson J., Cohen-Shohet R., Mast B.A. Maximizing chemoprophylaxis against venous thromboembolism in abdominoplasty patients with the use of preoperative heparin administration. Ann. Plast. Surg. 2014. https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000132.

27. Campbell C.A., Restrepo C., Navas G., Vergara I., Peluffo L. Plastic surgery medical tourism: a review of 658 international patients and 1,796 cosmetic surgery procedures. Plast. Reconst. Surg. Glob. Open. 2019. https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002233.

28. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet. 2012. 379(9828).1835-1846.

29. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.K., Deslandes B., Huang W., Zayaruzny M., Emery L., Anderson F.A. Jr. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE STUDY): a multinational cross-sectional study. Lancet. 2008. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60202-0.

30. Miszkiewicz K., Perreault I., Landes G., Harris P., Sampalis J., Dionyssopoulos A., Nikolis A. Venous thromboembolism in plastic surgery: incidence, current practice and recommendations. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2009. 62. 580-588.

31. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.K., Deslandes B., Huang W., Zayaruzny M., Emery L., Anderson F.A. Jr, Investigators ENDORSE. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet. 2008. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60202-0.

32. Kakkar V.V., Corrigan T.P., Fossard D.P., Sutherland I., Shelton M.G., Thirlwall J. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. Lancet. 1975. 12(2). 45-51.

33. Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S., Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N. Engl. J. Med. 1988. 318(18). 1162-1173.

34. Haas S., Wolf H., Kakkar A.K., Fareed J., Encke A. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin. Thromb. Haemost. 2005. 94(4). 814-819.

35. Gallus A.S., Hirsh J., O'Brien S.E., McBride J.A., Tuttle R.J., Gent M. Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. JAMA. 1976. 235(18).1980-1982.

36. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., Ray J.G. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest. 2004. 126 (3 Suppl.). 338s-400s.

37. Musial J., Sydor W.J., Investigators-Poland ENDORSE. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting-results of the ENDORSE study in Poland. Pol. Arch. Med. Wewn. 2008. 118(10). 555-561.

38. Kakkar V.V., Howes J., Sharma V., Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment groupm. Thromb. Haemost. 2000. 83(4). 523-529.

39. Navarro-Quilis A., Castellet E., Rocha E., Paz-Jimenez J., Planes A. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxa-

parin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. J. Thromb. Haemost. 2003. 1(3). 425-432.

40. Abbas M.S. Bemiparin versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism among intensive care unit patients. Indian J. Crit. Care Med. 2017. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_23_17.

41. Briones-Vega C., Viruez-Soto J.A., Vallejo-Narváez C.M., Nieto-Anaya N.M., Briones-Garduño J.C., Díaz-De León-Ponce M.A. Bemiparina en obstetricia crítica. Revista Mexicana de Anestesiología. 2014. 37(4). 266-270.

42. Castañeda-Gaxiola R., Munive-Lima M.R., Meillón-García L.A., Rish-Fein L., Sigler-Morales L., Prieto-Olivares P. Trombosis Venosa asociada a trombofilias. Revisión y reporte de casos. Revista Mexicana de Angiología. 2017. 45(2). 73-79.

43. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest. 2008. 133 (6 Suppl). 381-453.

44. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K., Breddin H.K., Goldhaber S.Z., Hull R., Kakkar V.V., Michiels J.J., Myers K., Samama M., Sasahara A., Kalodiki E. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement (guidelines according to scientific evidence). Int. Angiol. 2006. 25(2). 101-161.

45. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K., Comerota A.J., Goldhaber S.Z., Hull R., Myers K., Samama M., Fletcher J. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2013. 19(2). 116-118.

46. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J.I., Balaban E.P., Clarke J.M., Flowers C.R., Francis C.W., Gates L.E., Kakkar A.K., Key N.S., Levine M.N., Liebman H.A., Tempero M.A., Wong S.L., Somerfield M.R., Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J. Clin. Oncol. 2015. 33(6). 654-656.

47. Huber O., Bounameaux H., Borst F., Rohner A. A postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. Arch. Surg. 1992. https://doi.org/10.1001/archsurg.1992.01420030076014.

48. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., Scarpa R.M., Tonelli F., Bonizzoni E., Moia M., Parazzini F., Rossi R., Sonaglia F., Valarani B., Bianchini C., Gussoni G. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. Ann. Surg. 2006. 243(1). 89-95.

49. White R.H., Zhou H., Romano P.S. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. J. Thromb. Haemost. 2003. 90(3). 446-455.

50. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol. 2005. 6(6). 401-410.

51. Bottaro F.J., Elizondo M.C., Doti C., Bruetman J.E., Perez Moreno P.D., Bullorsky E.O., Ceresetto J.M. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. Thromb. Haemost. 2008. https://doi.org/10.1160/th07-12-0759.

52. Kakkar V.V., Balibrea J.L., Martinez-Gonzalez J., Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. J. Thromb. Haemost. 2010. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03892.x.

53. Clavijo-Alvarez J.A., Pannucci C.J., Oppenheimer A.J., Wilkins E.G., Rubin J.P. Prevention of venous thromboembolism in body contouring surgery: a national survey of 596 ASPS surgeons. Ann Plast Surg. 2011. https://doi.org/10.1097/SAP. 0b013e3181e35c64.

54. Nielsen L.J., Matzen S.H. Venous thromboembolism prophylaxis in plastic surgery: a survey of the practice in Denmark. J Plast Surg Hand Surg. 2017. https://doi.org/10.1080/2000656X.2016.1195745.

Оригінал статті надрукований у Springer Nature and International Society of Aesthetic Plastic Surgery, грудень 2019

Francisco Revilla-Peñaloza[1, 4], Paul Jay Olsoff-Pagovich[2], Jose Ramon Ochoa-Gomez[2], Roberto Castaneda-Gaxiola[3], Ángel Iván Rubio-Gayosso[4], Guillermo Ceballos[4], Juan Arcadio Molina-Guarneros[5]

[1] Anesthesiology Service, American British Cowdray Santa Fe Medical Center, No. 154 Carlos Graef Fernandez Av., Santa Fe, Del. Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

[2] Plastic and Reconstructive Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

[3] Angiology and Vascular Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

[4] Sección de Estudios de posgrado, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón, Mexico City, Mexico

[5] Pharmacology Department, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Colonia Ciudad Universitaria, Alcaldia Coyoacan, Mexico City, Mexico

Рандомизированное исследование медикаментозной профилактики тромбозов глубоких вен бемипарином и эноксапарином у пациентов с умеренным и высоким уровнем тромбогенного риска, которым проводятся пластические и реконструктивные хирургические вмешательства

Резюме. ***Актуальность.*** Тромбоз глубоких вен (ТГВ) — распространенное осложнение послеоперационного периода, характеризующееся гиперкоагуляцией, поражением сосудистого эндотелия и стазом крови. Его частота заметно увеличивается в пери-/послеоперационной фазе хирургических вмешательств. Легочная эмболия, вторичная по отношению к илеофеморальному ТГВ, является частой причиной смерти. ***Материалы и методы.*** Были выбраны взрослые пациенты, которым запланировано проведение пластического и реконструктивного хирургического вмешательства (ПРХВ) со средним и высоким уровнем тромбогенного риска. Мы оценивали эффективность и безопасность бемипарина по сравнению с эноксапарином, которые назначались как средство фармакологической профилактики ТГВ. Придерживаясь сбалансированных методов общей анестезии, пациентам в случайном порядке назначали подкожно эноксапарин 40 МЕ (группа Э) или бемипарин 3500 МЕ (группа Б) каждые 24 часа по крайней мере 10 дней, начиная через 6 ч после завершения

хирургического вмешательства. У всех пациентов оценивали возможность наличия ТГВ с помощью допплеровского ультразвукового картографирования нижних конечностей. ***Результаты.*** Проводили оценку состояния 78 пациентов, среди которых были в основном женщины (83 %), физическое состояние которых по классификации ASA расценивалось как ASA II (59 %), ASA III (10 %); тромбогенный риск по шкале Каприни 3–4 (умеренный) — 58 %, 5–6 (высокий) — 29 %, > 6 (слишком высокий) — 13 %; демографические показатели и клинические переменные были подобными между группами. Среднее время использования дренажа при операциях на молочной железе составило 4 дня в обеих группах (p = 0,238), а в случае оперативных вмешательств на органах брюшной полости — 14 дней в группе Е и 13 дней в группе Б (p = 0,095). Ни в одной группе ТГВ не развивался. ***Выводы.*** Использование бемипарина предотвращало развитие ТГВ без возможного увеличения кровотечения и развития побочных явлений; кроме того, стоимость бемипарина ниже, чем эноксапарина. Бемипарин может рассматриваться как альтернативный препарат для фармакологической профилактики ТГВ при ПРХВ.
Ключевые слова: тромбоз глубоких вен; фармакопрофилактика; бемипарин; эноксапарин; пластическая хирургия

Francisco Revilla-Peñaloza[1, 4], Paul Jay Olsoff-Pagovich[2], Jose Ramon Ochoa-Gomez[2], Roberto Castaneda-Gaxiola[3], Ángel Iván Rubio-Gayosso[4], Guillermo Ceballos[4], Juan Arcadio Molina-Guarneros[5]

[1] Anesthesiology Service, American British Cowdray Santa Fe Medical Center, No. 154 Carlos Graef Fernandez Av., Santa Fe, Del. Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

[2] Plastic and Reconstructive Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

[3] Angiology and Vascular Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

[4] Sección de Estudios de posgrado, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón, Mexico City, Mexico

[5] Pharmacology Department, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Colonia Ciudad Universitaria, Alcaldia Coyoacan, Mexico City, Mexico

Randomized Trial of Deep Vein Thrombosis Chemoprophylaxis with Bemiparin and Enoxaparin in Patients with Moderate to High Thrombogenic Risk Undergoing Plastic and Reconstructive Surgery Procedures

Abstract. ***Background.*** Deep vein thrombosis (DVT) is a common complication during postoperative convalescence characterized by hypercoagulability, vascular endothelium damage and blood stasis. It increases noticeably in peri/postoperative phases of surgery procedures. Pulmonary embolism secondary to iliofemoral DVT is a frequent cause of death. ***Materials and methods.*** Adult patients scheduled for plastic and reconstructive surgery (PRSx) with moderate to high thrombogenic risk were selected. We evaluated the efficacy and safety of bemiparin compared to enoxaparin as chemoprophylaxis for DVT. Following balanced general anesthesia techniques, patients were randomly assigned for subcutaneous enoxaparin 40 IU (Group-E) or bemiparin 3500 IU (Group-B) q24h starting 6 h after procedure conclusion for at least 10 days. All patients were evaluated for DVT through Doppler ultrasound mapping of the lower limbs. ***Results.*** Seventy-eight patients were evaluated, mostly women (83 %), physical status ASA II (59 %), ASA III (10 %); Caprini's thrombogenic risk score 3-4 (moderate) 58 %, 5-6 (high) 29 %, > 6 (too high) 13 %; demographics, clinical variables and scores were similar between groups. Median drainage time in breast surgery was 4 days in both groups (p = 0.238). In the case of abdominal surgery, median was 14 days in Group-E versus 13 days in Group- B (p = 0.059). No DVT was detected in either group. ***Conclusions.*** DVT was prevented with bemiparin, without significant bleeding increase nor adverse events; moreover, the cost of bemiparin is lower than enoxaparin. Bemiparin can be considered as alternative drug for DVT chemoprophylaxis in PRSx procedures.
Keywords: deep venous thrombosis; chemoprophylaxis; bemiparin; enoxaparin; plastic surgery

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

iMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році», затвердженого НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

За підтримки:

Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування

Міністерства охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Організатори:

Генеральний партнер: Canon

Офіційний партнер: Український медичний клуб

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

19–21 травня 2020 року

Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
Ст. метро «Шулявська»

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:
+380 (44) 206-10-16
med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Imipenem/Cilastatin

Імібацид

Надійний вибір для лікування ускладнених інфекцій



в/в краплинно

від 1 року

Широкий спектр антибактеріальної дії
Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Bacteroides fragilis, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium smegmatis, Serratia, Enterobacter

Стійкість до більшості β-лактамаз
(включаючи ESBL)[1]

Монотерапія інфекційного ендокардиту
як альтернатива іншим ЛЗ[2]

ПОКАЗАННЯ

• внутрішньочеревні інфекції • інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію) • інтранатальні та післяпологові інфекції • ускладнені інфекції сечостатевої системи • ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин • інфекції кісток і суглобів • септицемія • ендокардит

Склад: 1 флакон містить 500 мг іміпенему і 500 мг циластатину. **Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Іміпенем та інгібітор ферменту. Код АТХ J01D H51. **Показання.** Лікування інфекцій у дорослих та дітей віком від 1 року: внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію), інтранатальні та післяпологові інфекції, ускладнені інфекції сечостатевої системи, шкіри та м'яких тканин, інфекції кісток і суглобів, септицемія, ендокардит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іміпенему, циластатину (будь-якого іншого компонента препарату), карбапенемів, інших β-лактамних антибіотиків. **Спосіб застосування та дози.** Вводити в/в краплинно (дозування див. інструкцію для медичного застосування). **Побічні реакції:** діарея, блювання, збільшення рівнів трансаміназ, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, тромбофлебіт, тахікардія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, диспное, гостра ниркова недостатність, судоми, головний біль, втрата слуху, психічні порушення, псевдомембранозний коліт, кандидоз. **Упаковка.** По 1 флакону з порошком у пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П. МОЗ України № UA/17123/01/01 від 18.12.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. **Виробник:** ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40, www.bcpp.com.ua

БХФЗ

[1] Imipenem and meropenem resistance amongst ESBL producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae clinical isolates. Ejikeugwu P.C. and co-authors. International Research Journal of Microbiology. Vol. 3 (10). October 2012.
[2] Infective Endocarditis (Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of). ESC Clinical Practice Guidelines.

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ ®

УДК 616.5-001.37 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196929

Олейник Г.И., Коршунов А.В.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Опыт клинического применения Имибацида при ожоговой травме

Резюме. *По данным различных авторов, микрофлора ожоговых ран представлена, как правило, ассоциациями условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При этом наиболее часто выделяются ассоциации метициллинрезистентных стафилококков и бета-лактамазопродуцирующих штаммов синегнойной палочки с энтерококками, протеем, кишечной палочкой, грибами, ацинетобактером. Основными возбудителями ожоговой инфекции в настоящее время являются Staphylococcus aureus и Pseudomonas aeruginosa. Наибольшую опасность представляют госпитальные штаммы микроорганизмов, обладающие высокой степенью резистентности к антимикробным препаратам. Кроме непосредственной угрозы для жизни больного, имеющаяся инфекция значительно замедляет эпителизацию ожоговых ран, в том числе препятствуя своевременному оперативному лечению с целью восстановления кожного покрова, а также ведет к формированию гипертрофических и келоидных рубцов. Инфекция ожоговых ран при длительном существовании может осложняться генерализацией, развитием сепсиса, ведет к развитию системного воспалительного ответа, результатом которого может явиться полиорганная недостаточность и смерть. Системная антибактериальная терапия наряду с такими методами лечения, как терапия в абактериальной среде, своевременная хирургическая обработка или эксцизия ожоговой раны, иммунотерапия и иммунопрофилактика, энтеральное и парентеральное питание, и многими другими является важным методом борьбы с инфекцией ожоговой раны и инфекционными осложнениями ожоговой болезни. Рост количества полирезистентных штаммов микроорганизмов, высеваемых из ожоговых ран, в основном штаммов P.aeruginosa и S.aureus, обладающих высокой устойчивостью к большинству используемых сегодня противомикробных средств, приводит к необходимости применения новых эффективных антибактериальных препаратов для борьбы с ожоговой инфекцией. В последние годы одно из ведущих мест в системной антибактериальной химиотерапии различных инфекций принадлежит препаратам группы карбапенемов, обладающим широким спектром противомикробного действия, высокой степенью противомикробной активности, хорошей биодоступностью, способностью накапливаться в различных органах и тканях и создавать высокие концентрации в крови больных, превышающие максимальное потребление кислорода для большинства возбудителей ожоговой болезни. Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют, что на современном этапе при тяжелых инфекциях принципиально важно назначение уже на первом этапе лечения адекватного режима антибактериальной терапии. В представленной работе обобщен небольшой опыт применения в комплексной терапии обожженных препарата Имибацид. Проанализированы результаты обследования и лечения 16 обожженных (3 женщины и 13 мужчин) в возрасте от 17 до 79 лет (средний возраст — 37,9 ± 4,0 года), у 6 из которых ожоги кожи сочетались с термоингаляционным поражением дыхательных путей. Общая площадь поражения у больных исследуемой группы составляла от 3 до 70 % поверхности тела, при этом площадь глубоких ожогов IIIБ–IV степени занимала от 1 до 40 % поверхности тела, у 4 больных были обширные поверхностные и пограничные инфицированные ожоги. Как показали клинико-лабораторные наблюдения, Имибацид является эффективным в лечении и профилактике инфекционных осложнений у обожженных*

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Олейник Г.И., Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: G. Oleinyk, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

и в дозировке 500/500 мг каждые 12 часов показан в качестве лечебного средства при начальной и легкой степени воспалительного процесса в ране, а также для профилактики развития инфекционного осложнения у обожженных на протяжении 3–5 дней. Применение препарата в период ожогового шока и ожоговой токсемии позволяет купировать развитие инфекционных осложнений в ранах и быстрее подготовить больных к раннему оперативному лечению. Это подтверждает и проведение цитологических исследований мазков-отпечатков из ран в период лечения: отмечается его более благоприятное по сравнению с обычной терапией действие на репаративные процессы и морфологический (клеточный) состав ожоговых ран.

Ключевые слова: *ожоговая травма; нозокомиальная инфекция; Имибацид*

Введение

Общеизвестно, что все ожоги либо первично инфицированы, либо бактериальная обсемененность раны наступает уже в первые часы после травмы.

По данным различных авторов, микрофлора ожоговых ран представлена, как правило, ассоциациями условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

При этом наиболее часто выделяются ассоциации метициллинрезистентных стафилококков и продуцирующих β-лактамазы штаммов синегнойной палочки с энтерококками, протеем, кишечной палочкой, грибами, ацинетобактером [1]. Основными возбудителями ожоговой инфекции в настоящее время являются *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [2–4]. Наибольшую опасность представляют госпитальные штаммы микроорганизмов [5], обладающие высокой степенью резистентности к антимикробным препаратам [6].

Ожоговая травма также приводит к значимому нарушению иммунного ответа, что способствует возникновению и распространению инфекционного процесса. Основной причиной возникновения этого процесса является потеря защитного кожного барьера. Это приводит к сложным взаимодействиям про- и противовоспалительных цитокинов, которые усугубляют нарушения регуляции врожденных и адаптивных иммунных реакций.

Повышению риска инфицирования ожоговых пациентов способствуют ингаляционная травма, интубация, центральный венозный доступ, мочевые катетеры и, конечно же, длительная госпитализация.

Многократные исследования за последние десятилетия показали, что причиной смерти в 42–65 % случаев у ожоговых пациентов является инфекционный процесс. Эти данные подтверждает и Национальный отчет по ожоговой травме за 2016 год, в котором констатируется, что в 7 случаях из 10 наиболее частым осложнением у ожоговых больных является инфекционный процесс различной локализации. Необходимо помнить, что, как правило, в первые дни после травмы возникает инфекция кожи и мягких тканей, а в более поздние сроки — инфекционное поражение легких, мочевыводящих путей, крови. Особое беспокойство вызывают штаммы MDR *H.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* и MRSA *S.aureus*. Описаны также случаи резистентных к карбапенемам энтеробактерий [1, 4, 6].

Кроме непосредственной угрозы для жизни больного, имеющаяся инфекция значительно замедляет эпителизацию ожоговых ран, в том числе препятствуя своевременному оперативному лечению с целью восстановления кожного покрова, а также ведет к формированию гипертрофических и келоидных рубцов. Инфекция ожоговых ран при длительном существовании может осложняться генерализацией, развитием сепсиса, ведет к развитию системного воспалительного ответа, результатом которого может явиться полиорганная недостаточность и смерть [2–4, 8]. Факторами риска летальности при ожогах являются:

— неадекватная антибактериальная терапия (либо адекватная, но начало которой отсрочено более чем на 24 часа);

— имеющиеся MRSA (метициллинрезистентные) и MRSE (аминогликозид-устойчивые) штаммы микроорганизмов;

— шок;

— возраст (дети до 10 лет и взрослые старше 60 лет);

— бактериемия, пневмония, наличие сопутствующих заболеваний;

— не санированный первичный локус инфекции;

— продолжительность антибактериального лечения менее 14 дней.

Таким образом, одной из основных составляющих лечения больных с термической травмой является адекватная антибактериальная защита пациента.

Проведенные нами исследования микроорганизмов, выделяемых из ожоговых ран, с целью выявления основного возбудителя инфекции также показали ведущую роль стафилококков и синегнойной палочки как основных возбудителей инфекций у обожженных.

Системная антибактериальная терапия наряду с такими методами лечения, как терапия в абактериальной среде, своевременная хирургическая обработка или эксцизия ожоговой раны, иммунотерапия и иммунопрофилактика, энтеральное и парентеральное питание, и многими другими является важным методом борьбы с инфекцией ожоговой раны и инфекционными осложнениями ожоговой болезни. Рост количества полирезистентных штаммов микроорганизмов, высеваемых из ожоговых ран, в основном штаммов *P.aeruginosa* и *S.aureus*, обладающих высокой устойчивостью к большинству применяемых сегодня противомикробных средств, приводит к необходимости применения новых эффективных антибактериальных препаратов для борьбы с ожоговой инфекцией [1, 5, 9].

В последние годы одно из ведущих мест в системной антибактериальной химиотерапии различных инфекций принадлежит препаратам группы карбапенемов, обладающим широким спектром противомикробного действия, высокой степенью противомикробной активности, хорошей биодоступностью, способностью накапливаться в различных органах и тканях и создавать высокие концентрации в крови больных, превышающие максимальное потребление кислорода (МПК) для большинства возбудителей, присутствующих в ране при ожоговой травме. Особого внимания заслуживают карбапенемы второй группы, к которым относится имипенем/циластатин. Подобно другим бета-лактамам, имипенем ингибирует синтез клеточной стенки бактерии, связывая и инактивируя транспептидазу — фермент, известный как пенициллинсвязывающий белок. Таким образом, имипенем индуцирует формирование клеточной оболочки с последующим ее разрывом. Это позволяет уменьшить количество липополисахаридов, высвобождающихся при лизисе клеток бактерий.

Клиническая значимость данного эффекта была продемонстрирована у пациентов с урогенитальными нозокомиальными инфекциями. Это исследование показало, что применение имипенема/циластатина обеспечивает более быстрое снижение повышенной температуры (на 2–3 суток), снижение уровней бактериальных токсинов, а также нормализацию уровня провоспалительных цитокинов.

Механизм действия имипенема обеспечивает его активность в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий (кокков и бацилл). В то же время препарат не обладает активностью против *Micoplasma* spp., *Clamydia* spp., *Legionela* spp., а также метициллинустойчивых *Staphylococcus aureus*. В то же время ряд авторов [10, 11] доказывают в своих работах, что имипенем в 2–4 раза активнее по отношению к грамположительным бактериям по сравнению с меропенемом.

Бактерицидное действие имипенема развивается при концентрациях, превышающих его МПК, при этом дальнейшее повышение концентрации препарата не приводит к увеличению гибели микроорганизмов.

Важным условием для проявления бактерицидного действия препарата является поддержание его концентрации на уровне, превышающем значение МПК, поэтому при применении имипенема более важное значение имеет не величина разовой дозы, а кратность введения препарата.

В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что адекватный клинический и бактериологический эффекты при применении препарата могут быть достигнуты, если его концентрация в крови превышает значение МПК в течение 50 % временного интервала между введениями.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют, что на современном этапе при тяжелых нозокомиальных инфекциях принципиально важно назначение уже на первом этапе лечения адекватного режима антибактериальной терапии карбапенемами второй группы.

В представленной работе обобщен небольшой опыт применения в комплексной терапии обожженных препарата Имибацид (имипенема/циластатина).

Материалы и методы

Проанализированы результаты обследования и лечения 16 обожженных (3 женщины и 13 мужчин) в возрасте от 17 до 79 лет (средний возраст — 37,9 ± 4,0), у 6 из которых ожоги кожи сочетались с термоингаляционным поражением дыхательных путей. Общая площадь поражения у больных исследуемой группы составляла от 3 до 70 % поверхности тела, при этом площадь глубоких ожогов IIIБ–IV степени занимала от 1 до 40 % поверхности тела, у 4 больных были обширные поверхностные и пограничные инфицированные ожоги.

Распределение пострадавших по тяжести травмы представлено в табл. 1.

У 9 больных показанием к назначению карбапенемов, помимо раневой инфекции, служило наличие пневмонии, у 3 из них течение ожоговой болезни было осложнено развитием сепсиса, еще у одного больного диагностирован гнойный трахеобронхит.

Имибацид назначали по 500/500 мг 3 раза в сутки в/в капельно в виде продленной инфузии курсом от 14 до 21 дня в зависимости от тяжести течения инфекционного процесса. У одного больного препарат назначали в комбинации с лизенолидом, остальным обожженным другие антибактериальные препараты не назначали. У больных с токсемией и/или ожоговым шоком доза препарата составляла 1000/1000 мг 3 раза в сутки. Местное лечение проводили мазями на основе ПЭГ, содержащими антибактериальные препараты.

Для оценки эффективности Имибацида при лечении больных с инфекциями ожоговых ран и инфекционными осложнениями ожоговой болезни проводили комплексное клинико-лабораторное обследование по-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от тяжести травмы

Тяжесть травмы	Число больных, n (%)
Поверхностные ожоги II–III степени	4 (25)
Глубокие ожоги IIIБ–IV степени до 10 % поверхности тела	5 (31,2)
Глубокие ожоги IIIБ–IV степени 10–20 % поверхности тела	13 (18,8)
Глубокие ожоги IIIБ–IV степени более 20 % поверхности тела	4 (25)
Итого	16 (100)

страдавших. При этом оценивались общее состояние больных, характер температурной реакции, результаты физикальных методов обследования, данные биохимического анализа крови, клинических анализов крови и мочи, течение раневого процесса.

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе больных при наличии температуры тела не выше 38 °С после 6–9 инъекций препарата (на 2-е — 3-и сутки) она снижалась до нормы или субфебрильных показателей. При температуре выше 38–39 °С наблюдалось ее снижение до 37,5 °С на 3-и — 4-е сутки. При этом уменьшалось число эпизодов внезапного подъема температуры и ознобов, перепадов между утренней и вечерней температурой. В контрольной группе пострадавших, которые получали другие антибиотики (ампициллин, оксациллин, гентамицин, цефазолин, цефтриаксон, ципрофлоксацин и др.), нормализация субфебрильной температуры наступала на 3-и — 5-е сутки, а при обширных поражениях требовалось сочетание двух, иногда трех антибиотиков.

По результатам общих анализов крови в основной группе больных, при наличии ожогов с площадью поражения 10 % и более имели место признаки воспалительной реакции, 15–37 % палочкоядерных лейкоцитов, а в некоторых случаях — появление юных клеток, миелоцитов, токсической зернистости лейкоцитов от ++ до ++++. Обращало на себя внимание то, что у 7 пациентов исследуемой группы со средними и обширными ожогами на 4–5-е сутки с момента приема препарата отмечалось снижение тромбоцитов на 20–25 % от исходных данных, которое восстанавливалось на 9–12-е сутки. Количество лейкоцитов колебалось от 4,0 до 30,1 • 10^9. Начиная с 3–5-х суток от начала приема препарата отмечалась постепенная нормализация лейкоцитарной формулы, которая при ограниченных и необширных поражениях на 10–12-е сутки приходила к норме.

Одновременно со снижением температуры и нормализацией клинических показателей в анализах крови стабилизировалось общее состояние пациентов, улучшался сон и аппетит.

В контрольной группе изменения лейкоцитарной формулы и нормализация общего состояния наступали на 2–3 дня позже, чем в исследуемой группе.

Биохимические анализы крови и общие анализы мочи в обеих группах были в пределах нормы, не зависели от приема препарата и не изменялись.

В цитологических отпечатках у больных со свежими ожогами в течение 12–72 часов с момента поражения отмечались наличие нитей фибрина, единичные оболочки клеток, местами их скопления до 10 в поле зрения. Все клетки не содержали ядер и являлись элементами деструкции во время ожога. В некоторых отпечатках (на 3-и сутки после ожога) преобладали процессы некролиза, наличие сегментоядерных лейкоцитов с различной дегенерацией ядра, скопление микрофлоры, располагающейся внеклеточно. По мере формирования струпа и его высыхания получить отпечаток не представлялось возможным.

В тех случаях, когда Имибацид назначался больным с уже сформировавшимися гранулирующими ожоговыми ранами или при наличии воспалительной реакции вокруг ожогового струпа с обильным и/или умеренным серозно-гнойным отделяемым, в отпечатках отмечалось наличие лейкоцитов — от 1/4 поля зрения до сплошного скопления во всем поле зрения с преобладанием нейтрофилов. Большинство лейкоцитов были дегенеративно изменены, на фоне лейкоцитов — единичные макрофаги, полибласты, эритроциты у больных с гранулирующими кровоточащими ранами. Внеклеточно располагались кокки, палочки, а у двоих больных — еще и споры и мицелий гриба.

Уже на 3-и — 4-е сутки от начала применения препарата отмечен его терапевтический эффект: количество гнойного отделяемого из раны значительно уменьшилось, а к 7-м суткам оно полностью исчезало; вялые бледные грануляции становились чистыми, розовыми; уменьшалась интенсивность боли в ране. Одновременно улучшалось общее состояние больного, снижалась температура и тяжесть интоксикации, нормализовались сон и аппетит. Пациенты становились активными, пульс соответствовал температуре, значительно уменьшалось воспаление в области раны.

В мазках-отпечатках на 3-и — 4-е сутки отмечалось снижение количества клеточных элементов с преобладанием нейтрофилов, фагоцитоз незавершенный. В поле зрения — местами до 100 лейкоцитов, кокки и единичные палочки располагались внутриклеточно, но большая часть — внеклеточно, полибласты 2–5 — в поле зрения в разной стадии активности. Дегенеративные изменения — в цитоплазме единичных полибластов и единичных макроцитов. Значительное количество нитей фибрина, единичные фибробласты — в препарате. При длительно существующих ранах встречались единичные эозинофилы.

На 7–8-е сутки в отпечатках — небольшое количество нейтрофильных лейкоцитов (до 50) в поле зрения, микробы единичные, и все располагаются внутриклеточно. Фагоцитоз завершен. Фибробласты и макрофаги группами от 6 до 12–14, единичные клетки плоского эпителия, тонкие соединительнотканные волокна.

У больных контрольной группы даже на 10–12-е сутки в отпечатках сохранялся воспалительный тип цитограмм с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов, макрофаги встречались крайне редко, а фибробласты отсутствовали или были единичными, кокки и палочки располагались преимущественно внеклеточно, скоплениями.

Выводы

1. Как показали клинико-лабораторные наблюдения, Имибацид является эффективным в лечении и профилактике нозокомиальных инфекционных осложнений у обожженных.

2. В дозировке 500/500 мг каждые 8 часов препарат показан в качестве лечебного средства при начальной и легкой степени воспалительного процесса в ране, а также для профилактики развития инфекционных осложнений у обожженных на протяжении 14–21 дня.

3. Применение препарата в дозе 1000/1000 мг в период ожогового шока и ожоговой токсемии позволяет купировать развитие инфекционных осложнений в ранах и быстрее подготовить больных к раннему оперативному лечению. Это подтверждает и проведение цитологических исследований мазков-отпечатков из ран в период лечения: отмечается его более благоприятное по сравнению с обычной терапией действие на репаративные процессы и морфологический (клеточный) состав ожоговых ран.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Алексеев А.А., Яковлев В.П., Федоров В.Д., Крутиков М.Г. Инфекция у обожженных: вопросы патогенеза, профилактики и лечения. Хирургия. 1999. № 6. С. 4-9.

2. Белобородов В.Б. Проблема нозокомиальной инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии и роль карбапенемов. Клиническая фармакология и терапия. 1998. № 7(2). С. 13-16.

3. Крутиков М.Г., Бобровников А.Э., Лагвилава М.Г., Кашин Ю.Д., Гришина И.А. Опыт клинического применения при лечении инфекций ожоговых ран и инфекционных осложнений ожоговой болезни. Антибиотики и химиотерапия. 2000. Т. 45. № 7. С. 37-40.

4. Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Антибиотикопрофилактика в комбустиологии (обзор литературы). Комбустиология (электронный вариант). 2000. № 4.

5. Омельяновский В.В., Попова Ю.В. Антибиотики в стационаре — проблемы и пути решения. Педиатрия. 2001. № 1. С. 52-56.

6. Синопальников А.И., Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Антибактериальная терапия внебольничной и госпитальной пневмонии у взрослых. Российские медицинские вести. 1999. С. 13-27.

7. Huchon G., Woodhead M., Gialdroni-Grassi G. et al. Guidelines for management of adult community — acquired lower respiratory tract infections. Eur. Resp. J. 1998. Vol. 11. P. 986-991.

8. Lesseva M.I., Hadjiiski O.G. Staphylococcal infections in the Sofia bum center, Bulgaria. Bums. 1996. 22. 4. P. 279-282.

9. Magliacani G., Stella M., Calcagni M. Antimicrobial therapy problems in burn sepsis. Ann. Medit. Burns Club. 1994. 7(2). P. 84-87.

10. Pfaller M.A., Jones R.N. A review of the in vitro activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30,254 aerobic and anaerobic pathogens isolated worlg wide. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1977. 28. 157-163.

11. Fish D.N., Singletare T.J. Meropenem: a nev carbapenem antibiotic. Pharmacotherape. 1977. 17(14). 644-669.

Получено/Received 20.11.2019
Рецензировано/Revised 02.12.2019
Принято в печать/Accepted 15.12.2019

Олійник Г.І., Коршунов А.В.
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Досвід клінічного застосування Імібациду при опіковій травмі

Резюме. За даними різних авторів, мікрофлора опікових ран представлена зазвичай асоціаціями умовно-патогенних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. При цьому найбільш часто виділяються асоціації метицилінрезистентних стафілококів і бета-лактамазопродукуючих штамів синьогнійної палички з ентерококами, протеєм, кишковою паличкою, грибами, ацинетобактером. Основними збудниками опікової інфекції на сьогодні є *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*. Найбільшу небезпеку становлять госпітальні штами мікроорганізмів, що мають високий ступінь резистентності до антимікробних препаратів. Крім безпосередньої загрози для життя хворого, наявна інфекція значно уповільнює епітелізацію опікових ран, в тому числі перешкоджаючи своєчасному оперативному лікуванню з метою відновлення шкірного покриву, а також веде до формування гіпертрофічних і келоїдних рубців. Інфекція опікових ран при тривалому існуванні може ускладнюватися генералізацією, розвитком сепсису, веде до розвитку системної запальної відповіді, результатом якої може бути поліорганна недостатність і смерть. Системна антибактеріальна терапія поряд з такими методами лікування, як терапія в абактеріальному середовищі, своєчасна хірургічна обробка або ексцизія опікової рани, імунотерапія й імунопрофілактика, ентеральне і парентеральне харчування, і багатьма іншими є важливим методом боротьби з інфекцією опікової рани та інфекційними ускладненнями опікової хвороби. Зростання кількості полірезистентних штамів мікроорганізмів, що висіваються з опікових ран, в основному штамів *P.aeruginosa* і *S.aureus*, що мають високу стійкість до більшості використовуваних на сьогодні протимікробних засобів, призводить до необхідності застосування нових ефективних антибактеріальних препаратів для боротьби з опіковою інфекцією. Останніми роками одне з провідних місць в системній антибактеріальній хіміотерапії різних інфекцій належить препаратам групи карбапенемів, що мають широкий спектр антимікробної дії, високий ступінь протимікробної активності, хорошу біодоступність, здатність накопичуватися в різних органах і тканинах і створювати високі концентрації в крові хворих, що перевищують максимальне споживання кисню для більшості збудників опікової хвороби. Таким чином, наведені вище дані свідчать, що на сучасному етапі при тяжких інфекціях принципово важливим є призначення вже на першому етапі лікування адекватного режиму антибактеріальної терапії. У представленій роботі узагальнено невеликий досвід застосування в комплексній терапії обпечених препарату Імібацид. Проаналізовано результати обстеження та лікування 16 обпечених (3 жінки і 13 чоловіків) віком від 17 до 79 років (середній вік — 37,9 ± 4,0 року), у 6 з яких опіки шкіри поєднувалися з термоінгаляційним ураженням дихальних шляхів. Загальна площа ураження у хворих досліджуваної групи становила від 3 до 70 % поверхні тіла, при цьому площа глибоких опіків IIIБ–IV ступеня становила від 1 до 40 % поверхні тіла, у 4 хворих були великі поверхневі та пограничні інфіковані опіки. Як показали клініко-лабораторні спостереження, Імібацид є ефективним у лікуванні та профілактиці інфекційних ускладнень у обпечених і в до-

зуванні 500/500 мг кожні 12 год показаний як лікувальний засіб при початковому і легкого ступеня запальному процесі в рані, а також для профілактики розвитку інфекційного ускладнення в обпечених протягом 3–5 днів. Застосування препарату в період опікового шоку й опікової токсемії дозволяє купірувати розвиток інфекційних ускладнень у ранах і швидше підготувати хворих до раннього оперативного лікування. Це підтверджує і проведення цитологічних досліджень мазків-відбитків із ран у період лікування: відзначається його більш сприятлива порівняно зі звичайною терапією дія на репаративні процеси і морфологічний (клітинний) склад опікових ран.

Ключові слова: опікова травма; нозокоміальна інфекція; Імібацид

G.I. Oleinyk, A.V. Korshunov
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Clinical experience with Imibacid in burn injury

Abstract. According to various authors, the microflora of burn wounds is represented, as a rule, by associations of opportunistic Gram-positive and Gram-negative microorganisms. The associations of methicillin-resistant staphylococci and beta-lactamase-producing strains of *Pseudomonas aeruginosa* with enterococci, protea, *Escherichia coli*, fungi, and acinetobacter are most common. The main causative agents of burn infection are currently *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. The most dangerous are hospital strains of microorganisms that have a high degree of resistance to antimicrobial agents. In addition to the immediate threat to the patient's life, an existing infection significantly slows down the epithelization of burn wounds, including hindering timely surgical treatment to restore the skin, and also leads to the formation of hypertrophic scars and keloids. Infection of burn wounds with prolonged existence can be complicated by generalization, the development of sepsis, leads to a systemic inflammatory response, which can result in multiple organ failure and death. Systemic antibiotic therapy along with such methods as treatment in an abacterial environment, timely surgical treatment or excision of a burn wound, immunotherapy and immunoprophylaxis, enteral and parenteral nutrition, and many others, is an important method for the control of burn wound infection and infectious complications of burn disease. An increase in the number of multiresistant strains of microorganisms sown from burn wounds, mainly *P.aeruginosa* and *S.aureus* strains, which are highly resistant to most antimicrobials used today, necessitates the application of new effective antibacterial drugs to fight burn infection. In recent years, one of the leading places in systemic antibacterial chemotherapy for various infections belong to carbapenems, which have a wide spectrum of antimicrobial action, high degree of antimicrobial activity, good bioavailability, the ability to accumulate in various organs and tissues and create high concentrations in patients' blood that exceed the minimal inhibitory concentration for most burn pathogens. Thus, the above data indicate that at the present stage in severe infections, it is fundamentally important to prescribe an adequate regime of antibacterial therapy already at the first stage of treatment. The presented work summarizes the small experience of using Imibacid in comprehensive therapy of patients with burns. The results of examination and treatment of 16 individuals with burns (3 women and 13 men) aged 17 to 79 years (average age of 37.9 ± 4.0 years) were analyzed, in 6 of them skin burns were combined with thermo-inhalation damage to the respiratory tract. The total lesion area in patients of the study group ranged from 3 to 70 % of the body surface, while the area of deep burns degrees IIIB–IV was from 1 to 40 % of the body surface, 4 people had extensive superficial and borderline infected burns. Clinical and laboratory observations have shown that Imibacid is effective in the treatment and prevention of infectious complications in patients with burns and at a dose of 500/500 mg every 12 hours is indicated as a therapeutic agent for the initial and mild inflammatory process in the wound, as well as for the prevention of the development of infectious complications for 3–5 days. The use of the drug during the period of burn shock and burn toxemia makes it possible to control the development of infectious complications in wounds and prepare patients for early surgical treatment faster. This is also confirmed by cytological studies of imprint smears from wounds during treatment: a more favorable effect on reparative processes and the morphological (cellular) composition of burn wounds is noted compared with conventional therapy.

Keywords: burn injury; nosocomial infection; Imibacid

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ ®

УДК 616.24-008.4-036.11-018-053.2:616.15-07]-038-08 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196930

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

Рівень транстиретину сироватки крові та динаміка співвідношення транстиретину та С-реактивного протеїну в дітей із гострою гіпоксемічною дихальною недостатністю: поширеність порушень та вплив на результати лікування

Резюме. ***Актуальність.*** *Протеїндефіцитна мальнутриція — одне з поширених порушень нутритивного статусу, що впливає на клінічний стан, перебіг та прогноз захворювань у дітей.* ***Метою*** *цього дослідження було вивчити поширеність зниження рівня транстиретину (TTR), динаміку співвідношення «TTR/С-реактивний протеїн», тривалість госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії та рівень 28-денної летальності в дітей із гострою гіпоксемічною дихальною недостатністю.* ***Матеріали та методи.*** *Із травня 2018 р. по травень 2019 р. нами проведено проспективне когортне одноцентрове дослідження на клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ») серед пацієнтів віком 3–12 років. Рівень транстиретину та С-реактивного протеїну сироватки крові оцінювали в 1-шу (d_1), 3-тю (d_3), 5-ту (d_5), 7-му та 9-ту добу (d_7 та d_9). До дослідження були включені 19 пацієнтів. Ретроспективно всіх пацієнтів було розподілено на такі підгрупи: 1-ша підгрупа — діти з рівнем TTR понад 150 мг/л (відсутня мальнутриція), 2-га — рівень TTR сироватки крові 120–150 мг/л (легка мальнутриція), 3-тя — рівень TTR 80–100 мг/л (помірна мальнутриція), 4-та — рівень TTR менше 80 мг/л (тяжка мальнутриція).* ***Результати.*** *Установлено, що зниження рівня транстиретину нижче 150 мг/л було виявлено в 10 з 19 включених у дослідження пацієнтів (52,6 %) на етапі дослідження d_1, у 7 пацієнтів із 15 (46,7 %) — на етапі дослідження d_3, у 6 пацієнтів із 10 (60 %) — на етапі дослідження d_5 та в 3 пацієнтів із 4 (75 %) і 1 пацієнта з 4 (25 %) — на етапах дослідження d_7 та d_9 відповідно. У пацієнтів 1-ї підгрупи виявлено прогресивне зростання співвідношення транстиретину та С-реактивного протеїну впродовж дослідження з 2,83 на етапі дослідження d_1 до 13 та 31 на етапах дослідження d_5 та d_9 відповідно ($p = 0,12$ та $p = 0,06$ порівняно з етапом дослідження d_1). У пацієнтів 4-ї підгрупи дане співвідношення впродовж дослідження становило 0,53 на етапі дослідження d_1, на етапах дослідження d_5 та d_9 — 0,25 та 0,33 ($p = 0,72$ та $p = 0,56$ порівняно з етапом дослідження d_1). Частка 28-денної летальності серед пацієнтів 1-ї підгрупи становила 11,1 %. Усі пацієнти з 2-ї та 3-ї підгруп вижили. У 4-й підгрупі пацієнтів рівень летальності становив 42,9 % ($p = 0,18$ порівняно з 1-ю підгрупою пацієнтів). Тривалість госпіталізації серед пацієнтів 1-ї підгрупи становила 14,8 доби (12,5–19,7 доби); серед пацієнтів 4-ї підгрупи — 23,2 доби (19,1–29,5 доби) ($p = 0,11$).* ***Висновки.*** *Гострі порушення нутритивного статусу були верифіковані в 52,6 % пацієнтів із гіпоксемічною дихальною недостатністю при надходженні на лікування. У пацієнтів із тяжким нутритивним дефіцитом співвідношення транстиретину та С-реактивного протеїну було зниженим упродовж усього дослідження. Рівень 28-денної летальності в пацієнтів без гострих нутритивних порушень становив 11,1 %, у пацієнтів із гострим тяжким нутритивним дефіцитом — 42,9 % ($p = 0,18$).*

Ключові слова: *транстиретин; мальнутриція; гостра дихальна недостатність; діти*

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Філик Ольга Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: filyk_olha@meduniv.lviv.ua; конт. тел.: +38 (095) 510-78-96
For correspondence: Olha Filyk, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: filyk_olha@meduniv.lviv.ua; phone: +38 (095) 510-78-96

Вступ

Протеїндефіцитна мальнутриція — одне з поширених порушень нутритивного статусу, що впливає на клінічний стан, перебіг та прогноз захворювань у дітей [1, 3, 7, 8, 11]. Пацієнти з нутритивним дефіцитом довше перебувають у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) та на штучній вентиляції легень (ШВЛ), відлучення від ШВЛ у них є довготривалим та може супроводжуватися повторними епізодами інфекцій нижніх дихальних шляхів [1, 2, 6].

Оцінити нутритивний статус можна лабораторними й інструментальними методами. До лабораторних методів належить вимірювання рівня білків плазми крові (табл. 1). Проте за рівнем загального білка складно оцінити гостру нутритивну недостатність, оскільки період напіврозпаду альбуміну становить близько 20 днів. Для оцінки гострих порушень нутритивного статусу використовують вимірювання рівня трансферину та транстиретину сироватки крові, які мають період напіврозпаду 3 та 1 день відповідно.

Визначення рівня транстиретину є ключовим кроком оцінювання гострих порушень нутритивного статусу. Проте залишається нез'ясованим, коли використовувати та як інтерпретувати рівень транстиретину та його динаміку [7, 8, 10, 13], особливо серед пацієнтів із синдромом загальної відповіді організму на запалення (SIRS — systemic inflammatory responsive syndrome). Також варто згадати, що до сьогодні рівень транстиретину не включений у міжнародні керівництва з нутритивної терапії (ESPEN/ASPEN), проте даний показник вже включений до національних керівництв Польші, Італії, Великобританії та Франції з поданням його меж для встановлення легкої/середнього ступеня/тяжкої мальнутриції [11].

Базуючись на припущенні, що гострі порушення нутритивного статусу пацієнта, зокрема зміна пулу вісцерального білка транстиретину та співвідношення «транстиретин/С-реактивний протеїн» є поширеними та недостатньо діагностованими серед пацієнтів із гострою гіпоксемічною дихальною недостатністю, **метою** даного дослідження було вивчити поширеність зниження рівня транстиретину, динаміку співвідношення «транстиретин/С-реактивний протеїн», а також тривалість госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії та рівень 28-денної летальності залежно від рівня транстиретину сироватки крові серед таких пацієнтів.

Матеріали та методи

Із травня 2018 р. по травень 2019 р. нами проведено проспективне когортне одноцентрове дослідження на клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ») серед пацієнтів віком від 3 до 12 років. Протокол висновку біоетичної комісії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького № 1 від 30.01.2018 року. Клінічні дані, що публікуються в даній статті, є частиною результатів клінічного дослідження «Diaphragm ultrasound and trends in electrolyte disorders and transthyretin level as a method to predict ventilation outcome in children: the prospective observational cohort study»; ISRCTN84734652; https://doi.org/10.1186/ISRCTN84734652.

Критеріями включення в дослідження були: вік 3–12 років, клінічні та лабораторні ознаки гострої гіпоксемічної дихальної недостатності, що потребувала проведення інвазивної конвекційної ШВЛ (через інтубаційну трубку). Критеріями виключення з дослідження були: відмова законних представників пацієнта брати участь у дослідженні, повторне надходження пацієнта у ВІТ (пацієнти могли бути включені в дослідження лише один раз), термінальний стан пацієнта при надходженні, що впродовж однієї доби закінчився летально. Рівень транстиретину сироватки крові оцінювали в 1-шу (d_1), 3-тю (d_3), 5-ту (d_5), 7-му та 9-ту добу (d_7 та d_9).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою MS Excel 2017 з розрахунком середнього значення, стандартного відхилення, медіани (IQR — interquartile range).

Включення пацієнтів у дослідження (рис. 1) відбувалося так: упродовж часу дослідження у відділення було прийнято 22 пацієнти з гострою дихальною недостатністю, у 3 із них рівень транстиретину не визначали. Таким чином, до дослідження були включені 19 пацієнтів досліджуваної групи.

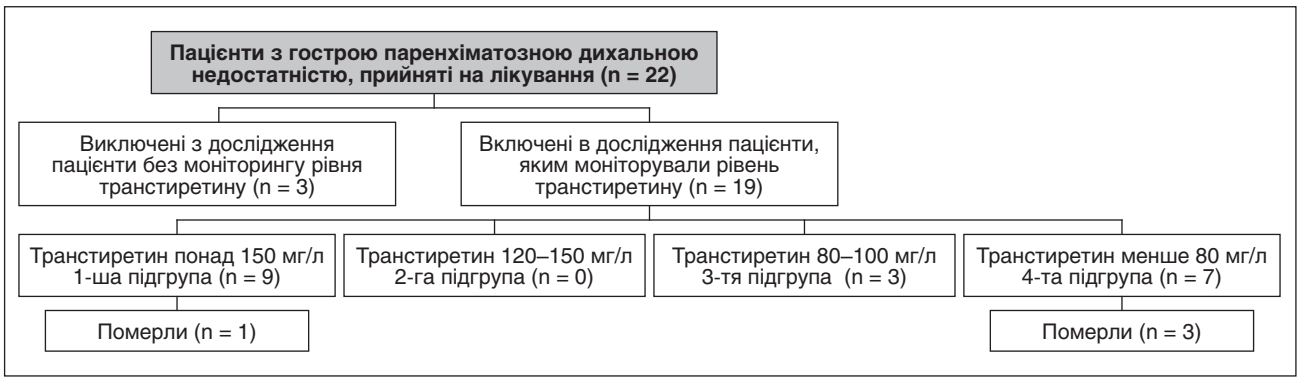


Рисунок 1. Діаграма надходження пацієнтів із гострою дихальною недостатністю на лікування та їх рух впродовж дослідження

Таблиця 1. Характеристика вісцеральних протеїнів як маркерів нутритивного статусу [15]

Протеїн	Молекулярна маса	Час напівжиття	Референтні значення
Альбумін	65 000	20 днів	3,30–4,80 г/дл
Трансферин	76 000	10 днів	0,16–0,36 г/дл
Преальбумін (транстиретин)	54 980	2 дні	16–35 мг/дл
Ретинолзв'язуючий протеїн	21 000	1/2 дня	3–6 мг/дл

Ретроспективно нами було розподілено всіх пацієнтів досліджуваної групи на такі підгрупи: 1-ша підгрупа — діти з рівнем транстиретину (TTR) понад 150 мг/л (відсутня мальнутриція); 2-га — рівень TTR сироватки крові 120–150 мг/л (легка мальнутриція); 3-тя — рівень TTR 80–100 мг/л (помірна мальнутриція); 4-та підгрупа — рівень TTR менше 80 мг/л (тяжка мальнутриція).

Результати

Основними причинами гострої дихальної недостатності в дітей, включених у дослідження, були: пневмонія — у 14 пацієнтів (73,7 %), перитоніт та пневмонія — у 3 (15,8 %), бронхолегенева дисплазія та пневмонія — у 2 (10,5 % відповідно) (табл. 2). Середній вік пацієнтів досліджуваної групи становив 62,2 ± 13,5 міс. До дослідження увійшли 11 хлопчиків та 8 дівчаток. Індекс маси тіла пацієнтів становив 14,5 ± 1,9 кг/м^2.

Ми проаналізували динаміку рівня транстиретину та встановили, що на етапі дослідження d_1 відмічено 9 пацієнтів 1-ї підгрупи (TTR понад 150 мг/л), не виявлено пацієнтів 2-ї підгрупи (TTR = 120–150 мг/л) та були 3 та 7 пацієнтів у 3-й (TTR = 80–100 мг/л) та 4-й (TTR менше 80 мг/л) підгрупах відповідно (рис. 2).

На етапі дослідження d_3 із 1-ї підгрупи один пацієнт перейшов у 2-гу підгрупу та двоє — в 4-ту, три пацієнти з 4-ї підгрупи перемістилися в 1-шу підгрупу. На етапі дослідження d_5 один пацієнт із 4-ї підгрупи перемістився в 1-шу підгрупу, проте вже на етапі d_7 знову потрапив у 4-ту підгрупу, двоє пацієнтів із 1-ї підгрупи перемістилися в 3-тю підгрупу, та вже на етапі дослідження d_7 ці ж пацієнти перемістилися в 4-ту підгрупу. На етапі дослідження d_9 залишалися пацієнти в 1-й підгрупі (n = 3) та в 4-й підгрупі (n = 1). Зважаючи на отриману нами динаміку руху пацієнтів упродовж дослідження за підгрупами залежно від рівня транстиретину, варто відзначити, що коливання кількості пацієнтів відбувалися переважно між 1-ю та 4-ю та між 1-ю та 3-ю підгрупами пацієнтів.

Нами було вивчено динаміку співвідношення «транстиретин/С-реактивний протеїн» у включених у дослідження пацієнтів 1-ї та 4-ї підгруп (рис. 3) та встановлено, що дане співвідношення становило в 1-й підгрупі пацієнтів на етапі дослідження d_1 2,83 ± 0,11; на етапах дослідження d_3, d_5, d_7 та d_9 поступово зростало до 5,25 ± 0,42, 13,0 ± 1,1, 28,0 ± 1,3 та 31,0 ± 0,9 відповідно. Рівень летальності в 1-й підгрупі пацієнтів становив 11,1 %, серед пацієнтів 4-ї

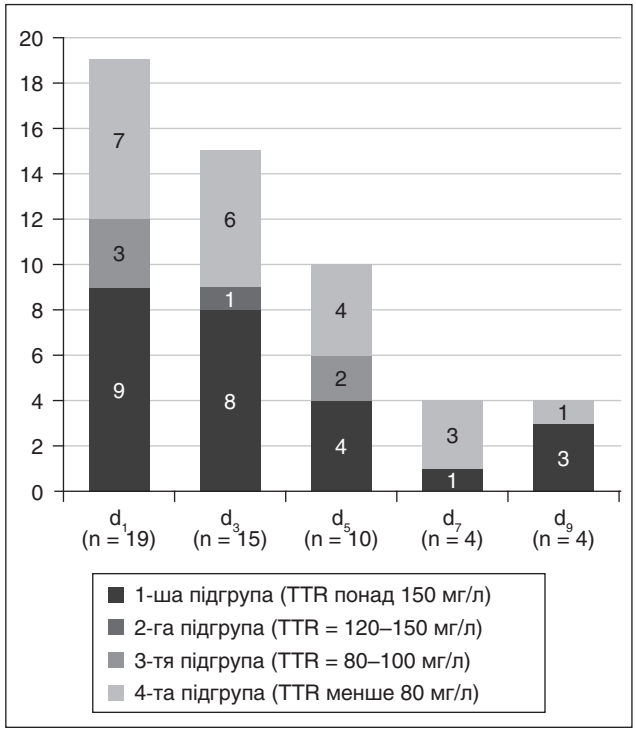


Рисунок 2. Структура розподілу пацієнтів за рівнем транстиретину на етапах дослідження

Таблиця 2. Клінічна та демографічна характеристика досліджуваної групи пацієнтів (n = 19)

Характеристика	Показник
Вік, міс. Mean ± SD (Mediana) Range	 62,2 ± 13,5 (72) 38–85
Стать Чол. Жін.	 11 8
Маса тіла, кг Mean ± SD Range	 18,8 ± 3,7 10,4–28,9
Ріст, см Mean ± SD Range	 90,1 ± 12,8 71–104
ІМТ, кг/м^2 Mean ± SD Range	 14,5 ± 1,9 11,2–17,4
Діагноз при надходженні на лікування, n (%)	
Пневмонія	14 (73,7)
Перитоніт та пневмонія	3 (15,8)
Бронхолегенева дисплазія та пневмонія	2 (10,5)

Примітка: SD — standart deviation.

підгрупи — 42,9 % (p = 0,18). Середня тривалість госпіталізації у ВАІТ серед пацієнтів 1-ї підгрупи була 14,8 доби (12,5–19,7 доби); тривалість ШВЛ становила 8,3 доби (7,9–11,1 доби).

Ми проаналізували динаміку співвідношення «транстиретин/С-реактивний протеїн» у померлих пацієнтів 4-ї підгрупи (n = 3) та встановили, що впродовж всіх етапів дослідження воно не перевищувало 0,5. Виявлено значні обернені кореляційні зв'язки між співвідношенням «транстиретин/С-реактивний протеїн» та тривалістю перебування у ВІТ (r = –0,76; p = 0,09) та між співвідношенням «транстиретин/С-реактивний протеїн» та тривалістю ШВЛ (r = –0,62; p = 0,18).

Рівень летальності в 1-й підгрупі пацієнтів становив 11,1 %, серед пацієнтів 4-ї підгрупи — 42,9 % (p = 0,18). Тривалість госпіталізації у ВАІТ серед пацієнтів 1-ї підгрупи була 14,8 доби (12,5–19,7 доби), тривалість ШВЛ становила 8,3 доби (7,9–11,1 доби). Тривалість госпіталізації у ВАІТ серед пацієнтів 4-ї підгрупи була 23,2 доби (19,1–29,5 доби), тривалість ШВЛ становила 17,6 доби (15,1–21,1 доби).

Обговорення

Це проспективне одноцентрове дослідження серед 19 пацієнтів віком 3–12 років із гострою гіпоксемічною дихальною недостатністю було розпочато, щоб вивчити поширеність зниження рівня транстиретину, динаміку співвідношення «транстиретин/С-реактивний протеїн» упродовж лікування пацієнтів у ВІТ, а також тривалість госпіталізації пацієнтів та рівень 28-денної летальності. Установлено, що зниження рівня транстиретину нижче 150 мг/дл було виявлено в 10 з 19 включених у дослідження пацієнтів (52,6 %) на етапі дослідження d_1, у 7 пацієнтів із 15 (46,7 %) на етапі дослідження d_3, у 6 пацієнтів із 10 (60 %) на етапі дослідження d_5 та в 3 пацієнтів із 4 (75 %) і 1 пацієнта з 4 (25 %) на етапах дослідження d_7 та d_9 відповідно.

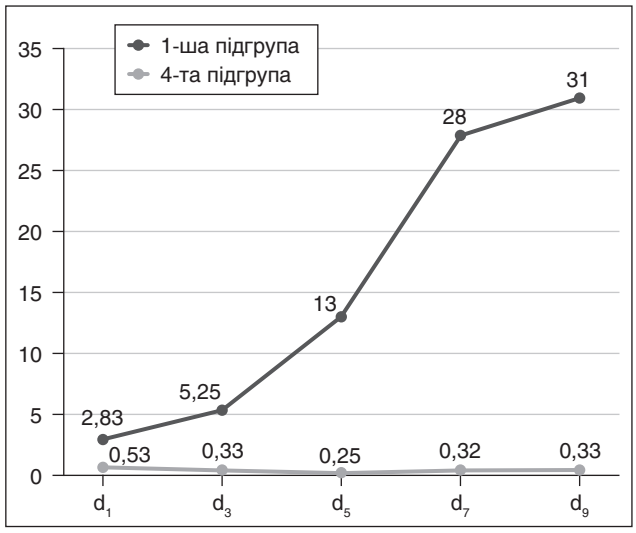


Рисунок 3. Динаміка співвідношення «транстиретин/С-реактивний протеїн» у пацієнтів 1-ї та 4-ї підгруп упродовж дослідження

У пацієнтів 1-ї підгрупи (рівень транстиретину при надходженні на лікування понад 150 мг/дл) виявлено прогресивне зростання співвідношення транстиретину та С-реактивного протеїну впродовж дослідження з 2,83 на етапі дослідження d_1 до 13 та 31 на етапах дослідження d_5 та d_9 відповідно (p = 0,12 та p = 0,06 порівняно з етапом дослідження d_1). У пацієнтів 4-ї підгрупи (рівень транстиретину при надходженні на лікування становив менше 80 мг/дл) співвідношення транстиретину та С-реактивного протеїну впродовж дослідження практично не змінювалося та становило 0,53 на етапі дослідження d_1, на етапах дослідження d_5 та d_9 — 0,25 та 0,33 (p = 0,72 та p = 0,56 порівняно з етапом дослідження d_1).

Найнижчим був рівень 28-денної летальності серед пацієнтів 1-ї підгрупи (рівень TTR при надходженні на лікування понад 150 мг/дл), що становив 11,1 %. Усі пацієнти з 2-ї та 3-ї підгруп вижили. У 4-й підгрупі пацієнтів рівень летальності був вищим порівняно з 1-ю групою та становив 42,9 % (p = 0,18).

У результаті аналізу тривалості госпіталізації у ВАІТ було встановлено, що серед пацієнтів 1-ї підгрупи вона становила 14,8 доби (12,5–19,7 доби), а серед пацієнтів 4-ї підгрупи суттєво зростала та становила 23,2 доби (19,1–29,5 доби) (p = 0,11).

До діагностичних критеріїв нутритивного дефіциту також включено абсолютну кількість лімфоцитів периферичної крові, оскільки лімфопенія є незалежним предиктором летальності в пацієнтів ВІТ. Крім того, ріст та вага є основними антропометричними показниками для нутритивної оцінки в дітей. Вони можуть бути конвертовані у швидкість росту за рік чи розглянені як номограми росту щодо віку або ваги щодо росту. Також використовують вимірювання товщини підшкірної жирової клітковини за товщиною шкірної складки й обвід плеча, ноги чи тулуба. Проте оцінювання складу тіла із застосуванням цих методів може бути причиною методологічних помилок. Золотим стандартом для визначення «сухої» маси тіла та вмісту жиру в організмі вважають рівень загального калію в організмі та загальної води організму, проте ці методи не є загальнодоступними [8].

Відомо, що нутритивний статус пацієнта впливає на короткотривалі та довготривалі результати лікування [4, 8]. Будь-яка інтенсивна терапія потребує індивідуальної адаптації її, незважаючи на стандартизацію та концепцію, що її підтримує [9]. Оцінювання нутритивного статусу дитини дає можливість фахово та цілеспрямовано проводити лікування нутритивного дефіциту. Показаннями до лікування вважають: зміни понад 2 стандартних відхилень від середнього значення для віку на номограмах «ріст щодо віку» та «вага щодо зросту» чи «вага щодо віку»; ріст щодо віку менше ніж 95 % від очікуваного; вага щодо росту менше ніж 90 % або понад 120 % від очікуваної; швидкість росту менше ніж 5 см/рік у дітей старше 2 років [8, 15].

Ще одним параметром оцінювання нутритивного статусу може бути індекс маси тіла. Доведено (для осіб

похилого віку), що саркопенія (зменшення м'язової маси) та різні підвиди саркопенічного ожиріння прогресують із віком, а індекс маси тіла не може бути єдиним інструментом для визначення доброго здоров'я та тим більше нутритивного статусу пацієнта [12]. Серед дітей, які пережили критичний стан, мали тяжку інфекцію, сепсис або ж септичний шок, у подальшому при відновленні харчування маса тіла прогресивно збільшується, а деякі з цих пацієнтів мають навіть надмірну масу тіла, проте вони можуть страждати від саркопенії, котра і буде предиктором несприятливого прогнозу для пацієнта при повторному надходженні на лікування [12].

Дослідження стверджують, що при недостатньому надходженні нутрієнтів або за неможливості їх засвоювати персистує продукція ендогенної енергії, що є максимальною лише впродовж перших 3–4 днів. Цей факт повинен враховуватися при інтеграції в план нутритивної терапії стратегії повільного нарощення харчування, оскільки повний об'єм харчування може призвести до перевантаження пацієнта. Золотим стандартом щодо калорійності харчування, беззаперечно, є непряма калориметрія. За її допомогою ми можемо оцінити те, як і коли потрібно змінювати калораж. Проте призначення оптимальної кількості протеїнів є тяжким для практичного вирішення питання, яке все ще не має єдиного рішення [9].

Теоретично з метою оцінювання нутритивного статусу можна використовувати рівень транспортних протеїнів, таких як альбумін та трансферин. Проте транстиретину надають перевагу, оскільки він більш точно допомагає оцінити нещодавній прийом їжі, аніж нутритивний статус загалом. Крім того, транстиретин є добрим маркером того, чи буде в пацієнта з мальнутрицією після початку харчування розвиватися рефідинг-синдром.

Транстиретин — це транспортний протеїн сироватки крові та цереброспінальної рідини, що зв'язує тироксин T_4 та ретинолзв'язуючий протеїн із ретинолом. Саме так він отримав свою назву «транспорт тироксину та ретинолу». Печінка виділяє транстиретин у кров, хоріоїдальне сплетення — в цереброспінальну рідину. Транстиретин був спочатку названий преальбуміном, оскільки він швидше рухається в гелі для електрофорезу. Ген, що відповідає за синтез транстиретину, розміщений у 18-й хромосомі.

Концентрація преальбуміну в сироватці крові менше 10 мг/дл асоційована з мальнутрицією. Основною перевагою преальбуміну порівняно з альбуміном в оцінюванні мальнутриції є його коротший час напіврозпаду (від 2 до 3 днів), що робить даний показник привабливим щодо визначення гострих порушень нутритивного статусу [4]. Крім того, рівень транстиретину не змінюється в пацієнтів із протеїнвтрачаючою ентеропатією. Рівень преальбуміну може зростати при нирковій дисфункції, терапії кортикостероїдами чи дегідратації, а також знижуватися під час фізіологічного стресу, інфекції, дисфункції печінки та гіпергідратації. Рівень преальбуміну є маркером стратифікації пацієнтів щодо ризику ускладнень та результатів лікування. Скринінгове визначення альбуміну повинно проводитися, коли виключено гострий запальний процес (С-реактивний протеїн не перевищує 15 мг/л). Рівень преальбуміну нижче 0,11 г/л асоціюється зі збільшенням рівня летальності та тривалості лікування, а зростання його менше як на 0,04 г/л/тиждень є індикатором неуспішної нутритивної терапії [14].

Транстиретин часто використовують у наукових дослідженнях [4, 5], проте ще рідко — в клінічній практиці багатьох країн, причинами вважаються брак відповідних доказів доцільності його моніторингу, низька специфічність та високе співвідношення «вартість/ефективність» [5, 11].

Якщо про те, що синтез транстиретину сповільнюється при білково-дефіцитних станах, широко відомо [9], то той факт, що він також пригнічується при цитокініндукованих запальних порушеннях, є менш відомим. Фактором ризику мальнутриції вважають і власне запалення, оскільки при цьому процесі синтезується значна кількість прозапальних цитокінів, зокрема TNF-α та IL-6, що призводять до зниження експресії генів, що відповідають за синтез транстиретину [13]. Транстиретин є тим показником, що інтегрує різні централізовані регуляторні механізми, які забезпечують рівновагу між накопиченням та розпадом білка, стаючи кінцевим показником ресурсів безжирової маси тіла [10]. Прийнято виокремлювати так звану «сіру зону» рівня транстиретину від 100 до 200 мг/л, що залежно від того, куди змінюється рівень транстиретину, дозволяє передбачати більш чи менш сприятливий результат лікування. Найкращого прогнозу захворювання можна досягти, якщо всі рішення щодо харчування, лікування та/чи хірургічної тактики призвели до зростання рівня транстиретину (що відображає зростання його синтезу). Деякі пацієнти можуть не мати відповіді на терапію і бути всередині «сірої зони», поєднуючи стабільно тяжкий стан із персистуючим рівнем транстиретину [12].

У випадках вираженого запального процесу в організмі пацієнта прийнято вважати рівень транстиретину не настільки показовим для визначення гострого нутритивного дефіциту [5, 11, 13]. У таких випадках на допомогу повинно прийти визначення співвідношення «транстиретин/С-реактивний протеїн». У нашому дослідженні пацієнти 4-ї підгрупи мали персистуючий низький рівень співвідношення «транстиретин/С-реактивний протеїн», що відображає виражену диспротеїнемію в них із неможливістю відновити позитивний азотистий баланс організму (нарощувати синтез транстиретину) на фоні постійно високого рівня показників запалення. Тому визначення даного співвідношення в пацієнтів зі стабільно тяжким станом повинне бути серійним, і такі пацієнти повинні лікуватися так інтенсивно й індивідуалізовано [9], аби досягти належного зростання рівня транстиретину, що забезпечить найкращий результат лікування.

Висновки

Гострі порушення нутритивного статусу були верифіковані в 52,6 % пацієнтів із гіпоксемічною дихальною недостатністю при надходженні на лікування. У пацієнтів із тяжким нутритивним дефіцитом співвідношення транстиретину до С-реактивного протеїну було зниженим упродовж усього дослідження. Рівень 28-денної летальності в пацієнтів без гострих нутритивних порушень становив 11,1 %, у пацієнтів із гострим тяжким нутритивним дефіцитом — 42,9 % (p = 0,18).

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

Список літератури

1. Wenji Wang, Yu Pan, Xiao Tang, Guihua Hao, Yingxin Xie, Shuai Ma, et al. Serum prealbumin and its changes over time are associated with mortality in acute kidney injury. Sci. Rep. 2017. 7. 41493. DOI: 10.1038/srep41493.

2. Schepens T., Dianti J. Diaphragm protection: what should we target? Curr. Opin. Crit. Care. 2019. 25:000-000. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000683.

3. Tsegaye B., Mekasha A., Genet S. Serum Transthyretin Level as a Plausible Marker for Diagnosis of Child Acute Malnutrition. Biochemistry Research International. 2017. Article ID 9196538. 6 p. https://doi.org/10.1155/2017/9196538.

4. Bharadwaj S., Ginoya S., Tandon P., Gohel T.D., Guirguis J., Vallabh H. et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. Gastroenterology Report. 2016. 4(4). P. 272-280. doi: 10.1093/gastro/gow013.

5. Keller U. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. J. Clin. Med. 2019. 8(6). 775. https://doi.org/10.3390/jcm8060775.

6. Verhulst S., Haan J., Toussaint M. Influence of Body Mass Index and Prealbumin Levels on Lung Function in Patients with Spinal Muscular Atrophy: A Pilot Study. J. Clin. Neuromuscul. Dis. 2019. 20(3). P. 137-138. doi: 10.1097/CND.0000000000000225.

7. Chourdakis M., Hecht C., Gerasimidis K., Joosten F.M.K., Karagiozoglou-Lampoudi T., Koetse A.H., Ksiazyk J., Lazea C., Shamir R., Szajewska H., Kolezko B., Hulst M.J. Malnutrition risk in hospitalized children: use of 3 screening tools in a large European population. The American Journal of Clinical Nutrition. 2016. 103(5). P. 1301-1310. https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110700.

8. Moti J.K. Sensitive measures of nutritional status in children in hospital and in the field. International Journal of Cancer. 1999. 78(S11). https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(1998)78:11+<2::AID-IJC3>3.0.CO;2-I.

9. Mette M.B., Claude P. Feeding should be individualized in the critically ill patients. Current Opinion in Critical Care. 2019. 25(4). P. 307-313. doi: 10.1097/MCC.0000000000000625.

10. Delliere S., Cynober L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? Clin. Nutr. 2017. 36(2). P. 364-370. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.004.

11. Dellière S., Neveux N., De Bandt J.-P., Cynober L. Transthyretin for the routine assessment of malnutrition: A clinical dilemma highlighted by an international survey of experts in the field. Clin. Nutr. 2018. 37(6 Pt A). P. 2226-2229. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.021. Epub 2018, Sep 25.

12. Ingenbleek Y. Transthyretin as A Biomarker of Sarcopenia in Elderly Subjects. Nutrients. 2019. 11(4). P. 895. doi: 10.3390/nu11040895.

13. Keller U. Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. J. Clin. Med. 2019. 8(6). P. 775. Published 2019, May 31. doi:10.3390/jcm8060775.

14. Becker P., Carney L.N., Corkins M.R., Monczka J., Smith E., Smith S.E., Spear B.A., White J.V. Academy of Nutrition and Dietetics; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). Nutr. Clin. Pract. 2015 Feb. 30(1). P. 147-61. doi: 10.1177/0884533614557642. Epub 2014, Nov 24.

15. Spiekerman A. Nutritional assessment (protein Nutriture). Anal. Chem. 1995. 67. P. 429-436. doi: 10.1021/ac00108a026.

Отримано/Received 20.10.2019
Рецензовано/Revised 23.11.2019
Прийнято до друку/Accepted 10.12.2019

Филык О.В.
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Уровень транстиретина сыворотки крови и динамика соотношения уровня транстиретина и С-реактивного протеина у детей с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью: распространенность нарушений и влияние на результаты лечения

Резюме. ***Актуальность.*** Протеиндефицитная мальнутриция — одно из самых распространенных нарушений нутритивного статуса, которое влияет на клиническое состояние, течение и прогноз заболеваний у детей. ***Целью*** данного исследования было изучить распространенность снижения уровня транстиретина (TTR), динамику соотношения «TTR/С-реактивный протеин», продолжительность госпитализации в отделении интенсивной терапии и уровень 28-дневной летальности у детей с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью. ***Материалы и методы.*** С мая 2018 г. по май 2019 г. нами проведено проспективное когортное одноцентровое исследование на клинической базе кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого (отделение анестезиологии с койками интенсивной терапии Львовской областной детской клинической больницы «ОХМАТДЕТ») среди пациентов в возрасте 3–12 лет. Уровень транстиретина и С-реактивного протеина сыворотки крови оценивали в 1-е (d_1), 3-и (d_3), 5-е (d_5), 7-е и 9-е сутки (d_7 и d_9). В исследование были включены 19 пациентов. Ретроспективно все пациенты были разделены на следующие подгруппы: 1-я подгруппа — дети с уровнем TTR более 150 мг/л (мальнутриция отсутствует), 2-я — уровень TTR сыворотки крови 120–150 мг/л (легкая мальнутриция), 3-я — уровень TTR 80–100 мг/л (умеренная мальнутриция), 4-я — уровень TTR менее 80 мг/л (тяжелая мальнутриция).

Результаты. Установлено, что снижение уровня транстиретина ниже 150 мг/л было обнаружено у 10 из 19 включенных в исследование пациентов (52,6 %) на этапе исследования d_1; у 7 пациентов из 15 (46,7 %) — на этапе исследования d_3; у 6 пациентов из 10 (60 %) — на этапе исследования d_5 и у 3 пациентов из 4 (75 %) и 1 пациента из 4 (25 %) — на этапах исследования d_7 и d_9 соответственно. У пациентов 1-й подгруппы в течение исследования обнаружен прогрессивный рост соотношения «транстиретин/С-реактивный протеин» с 2,83 на этапе исследования d_1 до 13 и 31 на этапах исследования d_5 и d_9 соответственно ($p = 0,12$ и $p = 0,06$ по сравнению с этапом исследования d_1). У пациентов 4-й подгруппы данное соотношение в течение исследования составило 0,53 на этапе исследования d_1, на этапах исследования d_5 и d_9 — 0,25 и 0,33 соответственно ($p = 0,72$ и $p = 0,56$ по сравнению с этапом исследования d_1). Доля 28-дневной летальности среди пациентов 1-й подгруппы составила 11,1 %. Все пациенты из 2-й и 3-й подгрупп выжили. В 4-й подгруппе уровень летальности составил 42,9 % ($p = 0,18$ по сравнению с 1-й подгруппой пациентов). Продолжительность госпитализации среди пациентов 1-й подгруппы составила 14,8 суток (12,5–19,7 суток), среди пациентов 4-й подгруппы — 23,2 суток (19,1–29,5 суток) ($p = 0,11$). ***Выводы.*** Острые нарушения нутритивного статуса были верифицированы у 52,6 % пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью при поступлении на лечение. У пациентов с тяжелым нутритивным дефицитом соотношение транстиретина и С-реактивного протеина было пониженным в течение всего исследования. Уровень 28-дневной летальности у пациентов без острых нутритивных нарушений составил 11,1 %, у пациентов с острым тяжелым нутритивным дефицитом — 42,9 % ($p = 0,18$).

Ключевые слова: транстиретин; мальнутриция; острая дыхательная недостаточность; дети

O.V. Filyk
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Blood serum transthyretin and the dynamics of transthyretin/C-reactive protein ratio in children with acute hypoxemic respiratory failure: prevalence of disorders and impact on outcomes

Abstract. ***Background.*** Protein-deficient malnutrition is one of the common disorders of nutritional status that affects the clinical condition, course and prognosis of diseases in children. The purpose of this study was to investigate the prevalence of transthyretin levels decreasing, the dynamics of the transthyretin/C-reactive protein ratio, duration of staying at the pediatric intensive care unit, and 28-day mortality rate in children with acute hypoxemic respiratory failure. ***Materials and methods.*** We complete the prospective single-centre cohort study (May 2018 — May 2019) at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Department of Anesthesiology and Intensive Care, Lviv Regional Children Hospital OCHMATDYT. We included the patients aged from 3 to 12 years old with acute respiratory failure on invasive mechanical ventilation. Serum transthyretin (TTR) level was evaluated on the day 1 (d_1), day 3 (d_3), 5 (d_5), 7 (d_7) and 9 (d_9). We included 19 patients in study results analysis. Patients were divided into the following subgroups: 1st subgroup — children with transthyretin levels over 150 mg/l (no malnutrition); 2nd subgroup — serum TTR level 120–150 mg/l (mild malnutrition); 3rd subgroup — TTR level 80–100 mg/l (moderate malnutrition); 4th subgroup — TTR level under 80 mg/l (severe malnutrition). ***Results.*** The transthyretin level below 150 mg/l was determined in 10 out of 19 patients included in the study results analysis (52.6 %) on d_1; in 7 patients out of 15 (46.7 %) on d_3; in 6 patients out of 10 (60 %) on d_5, in 3 patients out of 4 (75 %) and in one patient out of 4 (25 %) on d_7 and d_9, respectively. Our investigation reveals the increased ratio of transthyretin to C-reactive protein in the 1st subgroup of patients from 2.83 on d_1 to 13 and 31 on d_5 and d_9, respectively ($p = 0.12$ and $p = 0.06$ in comparison with d_1). In patients of the 4th subgroup this ratio was 0.53 at d_1; and 0.25 at d_5 and 0.33 at d_9 ($p = 0.72$ and $p = 0.56$ in comparison with d_1). The 28-day mortality rate in patients of the 1st subgroup was 11.1 %, in the 4th subgroup — 42.9 % ($p = 0.18$ compared to the 1st subgroup of patients). All patients of the 2nd and 3rd subgroups survived. The duration of staying at pediatric intensive care unit for the 1st subgroup of patients was 14.8 days [12.5; 19.7]; for the 4th subgroup of patients — 23.2 days [19.1; 29.5] ($p = 0.11$). ***Conclusions.*** Our study reveals the presence of acute nutritive disorders in 52.6 % of patients with hypoxemic respiratory failure at admission. The transthyretin/C-reactive protein ratio diminished during the study period in patients with severe malnutrition. The 28-day mortality rate in patients without acute nutritional disorders was 11.1 %, in patients with acute severe malnutrition — 42.9 % ($p = 0.18$).

Keywords: transthyretin; malnutrition; acute respiratory failure; children

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ ®

УДК 61:57:530.145 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196931

Михневич К.Г., Волкова Ю.В., Баранова Н.В., Науменко В.А., Долженко М.А.
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Реникса в медицине, или Критика механического внедрения физических принципов в биологию и медицину

Резюме. *В статье подвергается критике необоснованное внедрение принципов квантовой механики в биологию и медицину, а именно принципа квантования, принципа неопределенности Гейзенберга и принципа корпускулярно-волнового дуализма. Рассмотрено значение этих принципов в современной физике, затем описаны представления некоторых исследователей о том, как эти принципы могут быть использованы в биологии и медицине. Показано, что квантово-механические представления не могут играть существенной роли в биологической науке, за исключением случаев рассмотрения строения живых систем на субмолекулярном уровне. В конце статьи даются собственные представления авторов о соответствии биологических явлений некоторым квантово-механическим принципам. Принципу квантования соответствует дискретность живых систем, однако на этом соответствие заканчивается, поскольку живая система не является в отличие от квантов неделимой, ее структура известна, поэтому живая система не может быть названа элементарной в отличие от элементарных частиц, структура которых в настоящее время еще неизвестна. Принцип неопределенности корректно трансформирован Рашмером в принцип биологической неопределенности, заключающийся в невозможности точно предсказать поведение конкретной живой системы при внешних воздействиях (например, при введении медикаментов), а также в том, что неопределенностью состояния обладает не одна живая система, а их большая совокупность, что делает медицину как науку статистической, а как профессию — искусством. Корпускулярно-волновому дуализму можно привести в соответствие невозможность измерения параметров живой системы без влияния на них, а также биологическое явление, известное как «волны жизни».*

Ключевые слова: *квантово-биологическая теория; квантовая механика; принцип неопределенности; корпускулярно-волновой дуализм*

*Кулыгинъ. Въ какой-то семинаріи учитель написалъ на сочиненіи **«чепуха»**, а ученикъ прочелъ **«реникса»**…*

А.П. Чеховъ. «Три сестры»

Приведенная в эпиграфе цитата побудила физика А.И. Китайгородского написать целую книгу, которая так и называется: «Реникса» [1]. С того времени количество рениксы возрастает по закону, который предстоит еще открыть. Вероятно, эта проблема тревожит прогрессивных мыслителей давно, подтверждения чему находим в художественных произведениях. В известном фильме Макс Отто фон Штирлиц говорит Вальтеру Фридриху Шелленбергу: «Сейчас меня занимает проблема, как можно при помощи физической химии приостановить процесс оглупления масс». Вряд ли Ю. Семенов предполагал, насколько тонким и глубоким окажется юмор этой фразы к сегодняшнему дню.

«Человеку хочется верить в возможность чудесного, необычного... Его ни в малейшей степени не волнует, что возможность невероятного подкосила бы все естествознание, а значит — и весь фундамент, на котором строится жизнь... Беспредельность науки состоит не в том, что она способна переварить любую комбинацию событий... Не знаю, удастся ли переубедить верующих.

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Михневич Константин Георгиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицины неотложных состояний, анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, г. Харьков, 61022, Украина; факс: (057) 700-41-32; e-mail: k.mikhnevich@mail.ru; конт. тел.: +38 (068) 609-51-64
For correspondence: Konstantin Mikhnevich, PhD, Associate Professor at the Department of emergency medicine, anesthesiology and intensive care, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; fax: (057) 700-41-32; e-mail: k.mikhnevich@mail.ru; phone: +38 (068) 609-51-64

Но и для неверующих, и колеблющихся, и ищущих нужна духовная профилактика. Значит, надо писать *книгу*! (курсив наш)», — это цитата из предисловия к вышеупомянутой книге Китайгородского. Книгу мы писать не решились, а ограничились лишь статьей. Как сказал все тот же Китайгородский, «чтобы насмешить, объединять следует то, что обычно живет *раздельно*» (курсив наш). То, что сегодня встречается иногда в современной медицинской литературе, по Китайгородскому можно назвать «юмористической фантастикой».

Не все на свете, к сожалению (или к счастью?), возможно. Если думать наоборот (на свете возможно все), то открывается прямой путь к легковерию [1]. Такой путь (это уже наш взгляд) особенно опасен в двух областях человеческой деятельности: в науке и политике. Еще неизвестно, что на повседневную жизнь влияет больше. Мы присоединимся к Китайгородскому и не возьмем на себя смелость предсказывать открытия будущего. И мы вслед за ним все же рискнем утверждать, что существуют вещи, которые наука не откроет никогда. Все, что противоречит науке, несбыточно.

Когда-то правилом хорошего тона было высказывать следующую мысль: «Главные открытия совершаются на стыке наук». Несомненно, это всегда будет так. Однако современные способы реализации этой идеи иногда вызывают, мягко говоря, оторопь.

В процессе работы над проблемами, связанными с энергообменом в живых организмах, нам пришлось изучать литературу, посвященную, в частности, физическому описанию биологических процессов и явлений. Некоторые литературные источники повергли нас в изумление такой степени, что не обсудить их мы просто не смогли. Для критического анализа в данном сообщении мы выбрали три публикации весьма уважаемых и заслуженных авторов, поэтому (и не только поэтому) заранее просим рассматривать наш анализ не как злопыхательскую критику, а как попытку отделить зерна от плевел (Евангелие от Матфея, гл. 13, с. 24-30).

Если объединить то, что обычно живет раздельно, то будет смешно — повторим мысль Китайгородского. Именно этим и занимаются некоторые медики и биологи. Когда на страницах медицинской печати мы впервые встретили термин «квантовая биология», мы испытали, честно говоря, смесь недоумения, удивления и ощущения собственной по крайней мере необразованности. Оказывается, еще А.Л. Чижевский (1897–1964) предрекал появление такой науки: «...из квантовой физики и квантовой химии[1] должна будет родиться квантовая биофизика и квантовая биохимия, а из них — квантовая физиология, квантовая биология и, наконец, квантовая медицина...» [2]. Видимо, это предсказание является одной из причин, по которой некоторые исследователи любой ценой хотят механически вставить (именно вставить, а не ввести) физические принципы квантовой механики в биологию и медицину. Не в обиду этим исследователям будет сказано, но это напоминает известную фразу из «Свадьбы» А.П. Чехова: «Они хочут свою образованность показать и всегда говорят о непонятном». Впрочем, это наше собственное мнение, которое мы не навязываем, а лишь выносим на обсуждение, тем более что мир и его принципы устройства, несомненно, едины.

Какие же принципы квантовой механики не дают покоя некоторым медикам и биологам? На основании изучения только трех публикаций мы выделили три таких принципа: принцип квантования, принцип неопределенности Гейзенберга[2], трансформировавшийся в биологии в принцип неопределенности Рашмера (которого, кстати, трудно упрекнуть в стремлении копировать принципы физики в принципы биологии) [3], и принцип корпускулярно-волнового дуализма.

Сначала рассмотрим, что эти принципы, уже изучаемые в обычной современной средней школе, означают в современной физике.

Принцип квантования: материя в виде вещества (состоит из фермионов[3]) или поля (состоит из бозонов[4]) и энергия дискретны, то есть могут рождаться, перемещаться и передаваться строго определенными порциями — квантами. Кванты обладают в одних случаях (или при определенных условиях) свойствами частиц, в других — волн и в то же время не являются ни тем, ни другим. Это выражается в принципе корпускулярно-волнового дуализма. Абсолютно все тела обладают свойствами и частиц, и волн, но чем крупнее тело, тем менее значимы его волновые свойства и более значимы корпускулярные. Если физическое тело состоит из сотни молекул, то волновые свойства этого тела уже малы по сравнению со свойствами частицы. Если же взять тело человека, то неопределенность его координат в пространстве будет составлять порядка 10^{-70} его размеров [4]. Принцип корпускулярно-волнового дуализма неразрывно связан с принципом неопределенности Гейзенберга: нельзя одновременно одинаково точно измерить координаты частицы, ее импульс, энергию и время ее жизни, поскольку любой метод измерения изменяет измеряемый показатель.

Теперь попытаемся проследить, каким образом эти принципы квантовой механики пытаются «вставить» в биологические науки.

---

[1] Квантовая химия — странный, на наш взгляд, термин, поскольку химия занимается связями между атомами, а связи эти — электромагнитные (предмет изучения физики), и именно эти связи в том числе изучаются квантовой механикой, разделом физики.

[2] Согласно принципу Гейзенберга, нельзя с одинаковой точностью одновременно определить координаты и импульс (произведение массы на скорость) частицы (одной и той же!), а также ее энергию; любое измерение влияет на измеряемую величину.

[3] Фермионы — частицы с полуцелым спином (1/2, 3/2 и т.п.); в одной точке пространства могут одновременно находиться не более 2 фермионов, причем их спины должны быть направлены в противоположные стороны (быть антипараллельными). Последнее выражается принципом запрета Паули, который долго страдал от того, что не мог понять аномальный эффект Зеемана (благодаря этому эффекту был открыт спин электрона) [4].

[4] Бозоны — частицы с целым спином (0–2 и т.п.); в одной точке пространства могут одновременно находиться сколько угодно бозонов, благодаря чему они и могут образовывать классические поля.

В монографии Л.В. Усенко и Г.А. Шифрина [5] мы встречаем понятие биологического кванта. Как известно, квант (от лат. quantum — «сколько») — неделимая часть какой-либо величины. Авторы определяют биологический квант как отношение количества кислорода, перемещаемого по сосудам за одно сокращение миокарда, к массе тела. Мы нигде не встречали доказательства того, что количество кислорода, отправляемого миокардом в сосудистую систему за одно его сокращение, квантуется, то есть что нет некоего минимального количества кислорода, меньше которого миокард мог бы переместить по сосудам (теоретически это одна молекула, растворенная в плазме, но необходимо ли введение такого понятия именно в этом смысле?). Квант же массы настолько меньше массы человека, что в биологии об этом и говорить не приходится. Важность самого по себе понятия, обозначенного как биологический квант, сомнений не вызывает, но стоит ли присваивать этому понятию такой модный термин, ведь это может сбить с толку... Уж если и может что-то претендовать на роль кванта (энергетического) в живых системах (своеобразный аналог фотона), то это энергия, затрачиваемая на создание химической (точнее — электромагнитной) связи АДФ ~ Ф.

В этой же монографии вводится понятие энергодинамического кванта. Четкого определения этому понятию не дано, лишь указано, что, согласно Рубнеру (без ссылки), величина энергетического фонда человека (понятие также не определено) составляет 725 800 ккал/кг, что в 4 раза больше, чем у млекопитающих всех видов, имеющих одинаковый энергетический фонд (непонятно, почему у всех млекопитающих этот показатель одинаков и в 4 раза меньше, чем у человека, но если это так, то почему продолжительность жизни слона и человека примерно одинакова при столь различной массе; неужели основной обмен слона меньше, чем у человека? Если заняться арифметикой, то получится, что на всю жизнь среднего человека массой 70 кг отпущено $21{,}3 \times 10^4$ МДж энергии, что обеспечивает около 77 лет; цифра разумная, но странно обоснованная)[1].

Авторы дают объяснение того, почему у человека выше энергетический фонд: поддержание удельного биологического кванта у человека гарантируется более адекватными механизмами доставки кислорода и энергосубстратов. Это вызывает сомнения, хотя и не подкрепленные. Известно, однако, что многие млекопитающие в некоторых отношениях совершеннее человека и отстают от него только в отношении высшей нервной деятельности. Из школьного курса зоологии известно, что самым быстрым животным является гепард, который может развить скорость в 100 км/час за 2 с, то есть его ускорение достигает почти 14 м/с^2 ≈ 1,5 g! Если принять массу гепарда равной 55 кг (средняя масса гепардов), то за 2 с он достигает кинетической энергии в ≈ 21,2 кДж, что соответствует мощности в 10,6 кВт! Выдающиеся спортсмены развивают относительно долговременную мощность всего лишь до 400 Вт [6]. Максимальная скорость человека при беге, зафиксированная в Книге рекордов Гиннесса, составляет 44 км/час, и даже если она достигнута тоже за 2 с, то мощность такого разбега при массе 70 кг (вряд ли спринтер намного тяжелее) составит только 2,6 кВт. У кого же механизмы доставки энергосубстратов более совершенны? При введении данного понятия авторы ссылаются на Рубнера, немецкого физиолога и гигиениста (1854–1932), разработавшего теорию старения, основываясь на представлении о том, что количество потребленной организмом в течение жизни энергии предопределено генетически, причем весь энергетический фонд заложен уже в зиготе (?). Человеку Рубнер отпустил почему-то больше энергии, хотя способ определения заложенной в зиготе энергии не описан и остается неясным. На наш взгляд, не требуется специальных доказательств несостоятельности этой теории, хотя бы потому, что уровень развития генетики во время жизни Рубнера *a priori* не позволял обосновать данную теорию, да и теории предопределенности продолжительности жизни и старения сейчас основываются совсем на других фактах, хотя тоже генетически обусловленных.

В 2003 году вышла в свет монография коллектива авторов под тенденциозным названием «Квантово-биологическая теория» [7]. Из представленных данных об авторах монографии следует, что подавляющее большинство из них — уважаемые специалисты в разных областях биологии и медицины, и лишь несколько (до 5) — ученые, работающие в области физико-математических наук и информатики. Из трех рецензентов двое — медики и один — физик. Монография очень объемная (без малого 1000 страниц), поэтому ее анализ потребовал бы по меньшей мере такого же листажа. В связи с этим ограничимся лишь некоторыми замечаниями. В предисловии совершенно справедливо указано на то, что, «к сожалению, до настоящего времени нет единой теории» взаимодействия «биологических объектов с физическими факторами окружающей среды». От себя добавим, что нет также единой теории взаимодействия с физическими факторами окружающей среды литературных и музыкальных произведений (с произведениями изобразительного искусства дело обстоит проще — под влиянием физических факторов окружающей среды они портятся). В конечном итоге литературные и музыкальные произведения — без труда копируемая запись в виде символов соответствующих звуков (речи или музыкальных тонов), по которым эти звуки можно воспроизвести (или в голове читателя, или с помощью исполнителей, причем результат будет зависеть от конкретного читателя и конкретных исполнителей). Нужно ли искать связь между качествами 32 букв или 12 (с учетом полутонов) нот одной октавы и качеством произведения? А поиски именно такого рода связей и ведут авторы данной монографии.

[1] 725 800 000 кал/кг ≈ 3 041 102 000 Дж/кг (1 кал ≈ 4,19 Дж). При массе 70 кг это дает 3 041 102 000 × 70 ≈ $2{,}13 \times 10^{11}$ Дж. Основной энергообмен человека, то есть затраты энергии в полном покое, как известно, составляет около 1800 ккал/сут ≈ 7,524 МДж/сут. Значит, энергетического фонда хватит на $2{,}13 \times 10^{11}$ Дж/$7{,}524 \times 10^6$ Дж ≈ 28 000 сут., или на 28 000/365 ≈ 77 лет.

Например, во взятой наугад (сейчас принято говорить «рандомно» или «рандомизированно») главе 21 описываются эксперименты по подтверждению «возможности подмены изначально заданного фактора целенаправленным воздействием на развивающиеся биообъекты ЭМИ КВЧ[1], пропущенного через биологические матрицы». Под изначально заданным фактором, как можно понять из этой главы, имеется в виду генетическая информация, но что такое «биологическая матрица», из текста главы нам понять не удалось. Авторы статьи, с их слов, работают с низкоинтенсивным электромагнитным излучением мощностью не более 10 мВт/см^2, которое они называют нетепловым. Что такое нетепловое излучение, по мнению авторов, неясно. Электромагнитное излучение (и это известно любому прилежному школьнику) по длинам волн (от максимальной до минимальной) делится на радиоволны, инфракрасное (тепловое) излучение, видимый свет, ультрафиолетовое, рентгеновское и жесткое γ-излучение. Мощность в 10 мВт/см^2 можно обеспечить электромагнитным излучением любой длины волны. Другое дело, что энергия одного фотона (и что он может сделать, обладая этой энергией) определяется его частотой (корпускулярно-волновой дуализм и принцип неопределенности Гейзенберга в действии — E = hν!), что в начале XX века было доказано Эйнштейном при изучении фотоэффекта. Так что непонятно, фотонами какой энергии (частоты) пользовались авторы главы.

В библиографии к данной главе находим работу А.А. Гурвич (дочери А.Г. Гурвича) «Проблема митогенетического излучения как аспект молекулярной биологии», вышедшую в 1968 году. С тех пор данная теория неоднократно подвергалась критике, в частности из-за нестрогости экспериментов, при проведении которых не исключалось воздействие солнечного (эксперименты проводились при дневном свете) и космического излучения [8]. Физики, например, при изучении нейтринного излучения забирались глубоко под землю, чтобы исключить внешние влияния. Таким образом, не понятно, влияние чего на биологический объект изучено Гурвичем. Все, что относится к предмету изучения генетики, связано с информацией, и если уж электромагнитное излучение каким-то целенаправленным (!) образом воздействует на процессы копирования генетического материала, то оно тоже должно нести какую-то информацию, определенным образом модулирующую электромагнитное излучение (как, например, при радиопередаче). Подтверждения этому нам найти не удалось.

Квантование биологической энергии тоже вошло в сферу интересов авторов [7]. Вот как это понятие вводится в главе 1 монографии: «Взаимодействие ЭМИ и объектов биологической природы... требует введения новых понятий... С этой точки зрения возможно описание фотобиологических эффектов с позиции квантовой биологии — науки о взаимодействии электромагнитного поля и биологических объектов, позволяющей с помощью *математической схемы* (курсив наш) вычислять физически измеримые характеристики биологических явлений...». Этими характеристиками являются «масса, механическая объемная деформация и время воспроизведения деформации конкретного биологического объекта... В процессе теоретического изучения вопросов, а также аналитического рассмотрения происходящих в «живых» (*прим.:* кавычки авторские) объектах явлений установлено следующее соотношение указанных характеристик: $E = \Delta m \Delta x^2 / \Delta t^2$, где Δm — масса объекта, Δx — остаточная объемная деформация объекта, Δt — время деформации». Непонятен член Δm. Обычно знак Δ обозначает приращение (координаты x, времени t и т.д.), значит, масса при деформации изменяется? Но это уже релятивистские эффекты, вряд ли обнаруживаемые в биологии. С точки зрения единиц измерения, кстати, формула корректна, но возникает смутное подозрение (ничем, правда, не обоснованное с нашей стороны), что эта формула взята откуда-то из «сопромата».

Величина E называется авторами элементарной энергией клетки, или бионом. То есть, выходит, чтобы у клетки появилась элементарная энергия, клетку надо деформировать?! Если так, то как и насколько деформировать? Далее авторы делают серьезнейшую заявку на пересмотр понятий о «живом» (почему-то слово «живое» все время берется авторами в кавычки), вводя принципы квантовой биологии: «1) корпускулярно-волновой дуализм элементарных биологических объектов (даже физики не установили до сих пор, что же является элементарным объектом материи! — *ремарка наша*); 2) принцип неопределенности характеристик биологических объектов; 3) принцип дискретности в биологических объектах; 4) принцип дополнительности биологических объектов; 5) вероятность как свойство и категория, относящиеся к квантовой сущности биологических объектов» (цитата точная). Абсолютно все перечисленные принципы без изменений взяты из квантовой механики и механически (простите за каламбур) перенесены в биологию. За неимением пространства и времени предоставляем читателям самим поискать в литературе и Интернете значение этих принципов в квантовой механике.

Далее авторы задаются вопросом, где находится грань между «живыми» и «неживыми» объектами. Справедливо отмечается, что живое — такая же материя, как и неживое, и далее вопрошается: «...неужели нет таких объективных законов и закономерностей, которые бы описывали «поведение» «живых» материальных объектов с высокой степенью достоверности и вероятностью повторения? Видимо, эти законы есть, но нам они неизвестны, либо известна их малая часть». Вот здесь спорить с авторами невозможно. (Рискнем здесь представить свое представление о жизни: «Живое — это нечто, которое умеет сохранять и передавать своим порождениям информацию, потребляя для этого энергию, чтобы сохранять энтропию на минимальном уровне».)

[1] ЭМИ — электромагнитное излучение, КВЧ (как нам удалось понять) — коротковолновое излучение.

Но уже в следующем абзаце привлекаются де Бройль и Шредингер! Тот самый де Бройль, именем которого названа волна вероятности, связанная с элементарной частицей, и тот самый Шредингер, написавший свое знаменитое уравнение волновой функции (аналог второго закона Ньютона в квантовой механике). Да, де Бройль предположил, что не только фотоны (бозоны), но и все вещественные частицы (фермионы) обладают волновыми свойствами, причем для этого у него были основания. Вскоре это блестяще подтвердилось при изучении рассеяния электронов. Авторы данной главы монографии предполагают наличие волновых свойств и у элементарного биологического объекта — клетки (хотя вряд ли клетка может претендовать на звание элементарного объекта — ее строение неплохо известно, да и куда деть вирусы? Элементарные объекты — те, строение которых сегодня неизвестно). Однако пока ни интерференции, ни дифракции элементарных биологических объектов никто не описывал. Ну, а что касается Шредингера, то он, вероятно, очень удивился бы, узнав, что его волновую функцию начали применять в биологии. Само уравнение Шредингера, являющееся основным в квантовой механике (с определенными оговорками), авторы привести постеснялись, так мы это сделаем за них, приведя лишь один из его вариантов — общий:

$$-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2\Psi(x, t) + V(x) \cdot \Psi(x, t) = i\hbar\frac{\partial}{\partial t}\Psi(x, t),$$

где $\hbar$ — постоянная Планка, ∇ — оператор Лапласа, i — мнимая единица ($\sqrt{-1}$), $V(x)$ — потенциальная энергия частицы в силовом поле, в котором она движется, Ψ — искомая волновая функция. Это уравнение справедливо для любой волны Шредингера [9]. Желающие, дав волю фантазии, могут поискать соответствующие этим физическим переменным переменные биологические (мы не возьмем на себя смелость сделать это, так как, честно говоря, недостаточно хорошо для этого разбираемся в квантовой механике).

Следующее утверждение авторов главы монографии опять не вызывает возражений: «Прямая экстраполяция понятий квантовой механики на биологические объекты вряд ли может быть принята в однозначном виде». Осталось только последовать этому утверждению, но... Через несколько страниц, никак не связанных с вышеприведенными формулами и принципами квантовой механики и посвященных строению клетки, структура которой может деформироваться, авторы вдруг возвращаются к физике, вводя понятие остаточной деформации как отношение $\Delta V/\Delta S$ (в физической литературе такого расчета остаточной деформации мы не встретили), причем ΔV — объем биообъекта — «характеризует размеры объекта в системе координат (x, y, z, t) с учетом динамики процесса Δ, ΔS — площадь поверхности... объекта — характеризует форму объекта, Δx —механическая деформация объекта» (этого последнего члена и в соотношении-то нет!). Действительно, приращение объема тела «характеризует размеры объекта в системе координат (x, y, z, t)», что можно выразить и проще (дабы не уподобиться учителю философии из «Мещанина во дворянстве»), но вот что ΔS (приращение площади) характеризует форму объекта (объемного! трехмерного!) выглядит по меньшей мере странно.

Мы утомились сами и, по-видимому, утомили читателей, поэтому прекращаем анализ реликсы в медицинской литературе, не удержавшись, правда, от последней цитаты из все той же «Квантово-биологической теории». Авторы решили не ограничиваться квантовой механикой и привлекли в биологию теорию относительности Эйнштейна, по-своему отнесшись к знаменитой формуле $E = mc^2$ и посчитав одним из проявлений этого закона природы эффект Илизарова: «Первое свойство биологических объектов — это свойство изменять массу под воздействием дозированных напряжений (эффект Г.А. Илизарова)» [7]. Мы воздержимся от комментирования этого утверждения, отметив только то, что эффект Илизарова — чисто биологическое явление, имеющее отношение к квантовой механике и теории относительности только в том смысле, что не противоречит этим физическим принципам[1], хотя ими не объясняется (как и не объясняется законами физики движение кошки, учуявшей мышь, хотя и не противоречит им). Г.А. Илизаров сделал открытие, формула которого представлена им так: «Экспериментально и клинически установлено неизвестное ранее общебиологическое свойство тканей отвечать на возникающие в них дозированные напряжения, преимущественно напряжения растяжения, ростом и регенерацией, обусловленными стимуляцией процессов биосинтеза в тканях (эффект Илизарова)» [10][2]. Таким образом, масса деформируемой ткани увеличивается за счет целенаправленного привлечения массы потребляемых с пищей веществ, и этот процесс к вышеприведенной формуле $E = \Delta m\Delta x^2/\Delta t^2$ не имеет никакого отношения.

Идя подобным путем, можно, в принципе разработать квантовую социологию, квантовую политологию, квантовую лингвистику и даже квантовую философию. Остается лишь один вопрос: насколько это необходимо, удобно и плодотворно, какие задачи поможет решить? Удивляет то, что принципы теории относительности еще не попытались ввести в биологию (во всяком случае, осознанно). Наверное, потому, что эта теория все же относится к классической физике, являясь ее венцом.

Итак, по нашему глубокому убеждению, принципы квантовой механики в биологии и медицине выглядят чужеродными элементами. Но это вовсе не означает, что биологические объекты не подлежат изучению с помощью физических принципов. Только эти принципы надо использовать к месту. «Весь мир един и подчиняется — живой он или не живой — одним и тем же законам природы – законам строгим и неумолимым...» [1]. Строгие и неумолимые законы природы говорят, что квантовые эффекты в биологических объектах оказы-

[1] Пение, например, тоже основано на законах физики, но одни почему-то петь умеют, а другие — нет.

[2] Номер и дата приоритета: № 355 от 24 ноября 1970 г., дата регистрации: 15 сентября 1988 г.

ваются значимыми только на субмолекулярном уровне. Законы нужно не создавать, их нужно открывать. Создаваемые законы (например, в юриспруденции) на самом деле являются договорными правилами, соглашениями, которые к тому же могут меняться со временем. Еще не зафиксировано изменение законов природы со временем, хотя такая возможность и допускается.

Тем не менее мир действительно един. Принципам квантовой механики и стохастической физики можно поставить в соответствие ряд биологических явлений. На наш взгляд, эти соответствия можно отыскать в следующем.

Принцип квантования и дискретности. Да, жизнь дискретна, ибо все биологические единицы разделены между собой неживой материей, без которой и жизнь немыслима. Но вряд ли стоит биологические единицы называть квантами. Все же квант — это нечто неделимое, точнее — то, внутренняя структура чего на сегодня неизвестна, поэтому квант и называется элементарной частицей. Самих физиков обилие элементарных частиц уже не то что настораживает, а откровенно пугает. Что уж говорить о биологических частицах, многообразие которых на порядки превосходит многообразие квантов (что неудивительно, поскольку биологические единицы из этих квантов и состоят). Что касается квантования энергии в живых системах, то оно, конечно, связано с истинно квантовыми эффектами, поскольку энергия в биологических объектах запасается и хранится в виде электромагнитных (химических) связей. Повторим, что кванту энергии в живом организме можно поставить в соответствие наименьшую энергию химической связи (например, АДФ ~ Ф).

Разнообразие биологических объектов может быть поставлено в соответствие принципам неопределенности Гейзенберга и корпускулярно-волнового дуализма. В физике эти принципы означают примерно следующее: одна изолированная частица может находиться в разных состояниях с той или иной вероятностью. В отношении биологических единиц это выглядит иначе: одновременно существует множество однородных, то есть сходных по строению биологических единиц, находящихся в разных, но совершенно определенных состояниях (например, особи одного вида). Однако отдельные биологические единицы по-разному реагируют на совершенно одинаковые воздействия (например, на введение медикаментов), что превращает медицину в статистическую науку, с одной стороны, и в искусство — с другой. Практический врач (тоже подпадающий под действие закона биологической неопределенности) далеко не всегда объяснит, почему он поступил с данным пациентом именно так, а не иначе, и ему нет дела до того, что по статистике в 90 % случаев результат должен быть другим. Хороший врач «угадывает» каким-то образом (интуиция!), что его конкретный пациент входит как раз в оставшиеся 10 %[1]. Регуляция в биологических объектах (известно ли что-либо о регуляции в элементарных частицах?) имеет многофакторный нелинейный характер [11], то есть предсказать результат работы системы ауторегуляции в конкретном случае нельзя, можно лишь говорить о вероятности тех или иных конечных результатов, которую в эксперименте можно достаточно точно определить только при большом количестве исследований. Это и позволило Рашмеру ввести принцип биологической неопределенности [3]. Однако Рашмер не призывает описывать этот принцип с помощью уравнения Шредингера. К явлениям, соответствующим принципам неопределенности и корпускулярно-волнового дуализма, можно отнести и так называемые популяционные волны, или «волны жизни», — колебания численности организмов в природных популяциях (понятие введено русским биологом С.С. Четвериковым в 1905 году), причем эти колебания могут иметь разный период, зависящий от огромного количества факторов (из-за этого вряд ли когда-нибудь удастся написать уравнение «волн жизни», соответствующее уравнению Шредингера).

Проявления принципа биологической неопределенности можно проиллюстрировать и тем, что, измеряя некую величину, характеризующую биологический объект, мы ее изменяем: измеряя АД, мы временно прекращаем кровоток в плечевой артерии; измеряя давление в легочной артерии, мы временно прекращаем кровоток в ней; измеряя концентрацию того или иного вещества в крови, мы эту кровь извлекаем из организма и т.п. Совершенствование методов измерения в биологии и медицине идет, в частности, и по пути как можно меньшего влияния на измеряемую величину.

Как и все явления в мире, деформация тоже может быть описана с помощью классической физики или квантовой механики. Соотношение $\Delta V/\Delta S$, приведенное в «Квантово-биологической теории», действительно имеет большое значение, но совсем в ином смысле. Например, это важно в работе сосудистой системы, о чем мы уже писали [12]. Так, при спадении сосуда на фоне гиповолемии форма его сечения из круглой переходит в эллипсоидную, а при включении компенсации круглая форма сохраняется, но меняется радиус сосуда. Естественно, соотношение $\Delta V/\Delta S$ (то есть объем сосуда в отношении к площади поверхности его внутренних стенок) при этом меняется.

В заключение хотим сказать следующее. Мы выразили свое отношение к описанной проблеме и готовы к конструктивному обсуждению. Мы считаем, что исследование физических параметров биологических систем — перспективнейшее направление развития биологической науки (стык наук!). Но, проводя это направление в жизнь, необходимо перенять от физиков всю строгость их подходов (а то можно стать последователями Т.Д. Лысенко).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

[1] Трудно удержаться от цитирования М. Твена: «Есть ложь, наглая ложь и статистика».

Список литературы

1. Китайгородский А.И. Реникса. 2-е изд. Москва: Молодая гвардия, 1973. 192 с.

2. Чижевский А.Л. Вся жизнь. Москва: Сов. Россия, 1974. 208 с. URL: http://www.sakharov-center.ru/asfcd/auth/auth_page-se3d9.html?Key=22185&page=92. (дата звернення 20.10.2019).

3. Рашмер Р.Ф. Динамика сердечно-сосудистой системы: пер. с англ. М.А. Безносовой и Т.Е. Кузнецовой; под ред. Г.И. Косицкого. Москва: Медицина, 1981. 600 с.

4. Купер Л. Физика для всех: Пер. с англ. С.Н. Бреуса; под ред. Ю.А. Кравцова. Т. 2. Москва: Мир, 1974. 383 с.

5. Усенко Л.В., Шифрин Г.А. Интенсивная терапия при кровопотере. Днепропетровск: Новая идеология, 2007. 290 с.

6. Васильева В.В., Степочкина Н.А. Мышечная деятельность. В кн.: Руководство по физиологии. Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. Под ред. Б.И. Ткаченко. Ленинград: Наука, 1986. С. 335-365.

7. Квантово-биологическая теория: Монография. Под общ. ред. В.В. Бойко и М.А. Красноголовца. Харьков: Факт, 2003. 968 с.

8. Hollaender A., Claus W.D. An Experimental Study of the problem of mitogenetic radiation. Bulletin of the National Research Council. Washington, DC: National research council of the National academy of sciences, 1937.

9. Вихман Э. Квантовая физика: Учеб. рук-во; пер. с англ. Под ред. А.И. Шальникова и А.О. Вайсенберга. 3-е изд., испр. Москва: Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1986 (Берклеевский курс физики. Т. 4). 392 с.

10. Научные открытия России. (дата звернення: 20.10.2019).

11. Korner P.I. Circulatory homeostasis — role of reflex interactions. Proc. Australian Physiol. Pharmacol. Soc. 1979. № 10. P. 102-111.

12. Михневич К.Г., Волкова Ю.В., Хижняк А.А. Некоторые вопросы гидродинамики и энергетики циркуляторного и гемического звеньев системы транспорта кислорода (часть 2). Медицина неотложных состояний. 2017. № 5(92). С. 24-33.

Получено/Received 28.10.2019
Рецензировано/Revised 15.11.2019
Принято в печать/Accepted 06.12.2019

Михневич К.Г., Волкова Ю.В., Баранова Н.В., Науменко В.О., Долженко М.О.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ренікса в медицині, або Критика механічного впровадження фізичних принципів у біологію та медицину

Резюме. У статті піддається критиці необгрунтоване впровадження принципів квантової механіки в біологію та медицину, а саме принципу квантування, принципу невизначеності Гейзенберга і принципу корпускулярно-хвильового дуалізму. Розглянуто значення цих принципів у сучасній фізиці, потім описані уявлення деяких дослідників про те, як ці принципи можуть бути використані в біології та медицині. Показано, що квантово-механічні уявлення не можуть відігравати істотної ролі в біологічній науці, за винятком випадків розгляду будови живих систем на субмолекулярному рівні. У кінці статті даються власні уявлення авторів про відповідність біологічних явищ деяким квантово-механічним принципам. Принципу квантування відповідає дискретність живих систем, однак на цьому відповідність закінчується, оскільки жива система не є на відміну від квантів неподільною, її структура відома, тому жива система не може бути названа елементарною на відміну від елементарних частинок, структура яких сьогодні ще невідома. Принцип невизначеності коректно трансформовано Рашмером у принцип біологічної невизначеності, що полягає в неможливості точно передбачити поведінку конкретної живої системи при зовнішніх впливах (наприклад, при введенні медикаментів), а також у тому, що невизначеністю стану володіє не одна жива система, а їх велика сукупність, що робить медицину як науку статистичною, а як професію — мистецтвом. Корпускулярно-хвильовому дуалізму можна привести у відповідність неможливість вимірювання параметрів живої системи без впливу на них, а також біологічне явище, відоме як «хвилі життя».

Ключові слова: квантово-біологічна теорія; квантова механіка; принцип невизначеності; корпускулярно-хвильовий дуалізм

K.G. Mikhnevich, Yu.V. Volkova, N.V. Baranova, V.A. Naumenko, M.A. Dolzhenko
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Reniха in medicine, or Criticism of the mechanical implementation of physical principles in biology and medicine

Abstract. The article criticizes the unreasonable implementation of the principles of quantum mechanics in biology and medicine, namely, the principle of quantization, Heisenberg uncertainty principle, and the principle of wave-particle duality. The importance of these principles in modern physics is considered, then the ideas of some researchers on how these principles can be used in biology and medicine are described. It is shown that quantum-mechanical concepts cannot play a significant role in biological science, with the exception of cases of considering the structure of living systems at a submolecular level. At the end of the article, the authors present their own ideas about the correspondence of biological phenomena to some quantum-mechanical principles. The discreteness of living systems corresponds to the principle of quantization, but the correspondence ends there, since a living system is not indivisible, unlike quanta, its structure is known, therefore, a living system cannot be called elementary, in contrast to elementary particles, the structure of which is still unknown. The uncertainty principle is correctly transformed by Rushmer into the principle of biological uncertainty, which consists in the impossibility of accurate predicting the behavior of a particular living system under external influences (for example, with the introduction of medicines), and also in the fact that not one living system, but their large totality, has the uncertainty of state makes medicine statistical as a science, and as a profession it becomes an art. Wave-particle duality can be associated with the impossibility of measuring the parameters of a living system without affecting them, as well as the biological phenomenon known as the “waves of life”.

Keywords: quantum-biological theory; quantum mechanics; uncertainty principle; wave-particle duality

Оригінальні дослідження
Original Researches
МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

УДК 616.381-001.4-078-085:615.33](045) DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196932

Кришевський Ю.П.[1], Горошко В.Р.[2], Хитрий Г.П.[1]

[1] Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

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

Мікробіологічна структура та чутливість патогенної флори до антибіотиків у пацієнтів із пораненнями черевної порожнини

Резюме. ***Актуальність.*** *Від початку збройного конфлікту на сході України значно збільшилася актуальність лікування військовослужбовців із вогнепальними пораненнями черевної порожнини. Летальність після таких ушкоджень становить близько 31 %. Поранення, отримані під час бойових дій, забруднені та інфіковані з моменту поранення. Під час перебування хворого в стаціонарі та відділеннях інтенсивної терапії більше 10 діб на 50 % збільшується імовірність приєднання нозокоміальних штамів та може початися процес динамічної зміни збудників захворювання.* ***Метою*** *нашого дослідження було вивчити зміну мікробіологічної структури, чутливості та резистентності мікроорганізмів при пораненнях черевної порожнини.* ***Матеріали та методи.*** *Виконано ретроспективний аналіз 15 медичних карт стаціонарних хворих із пораненнями черевної порожнини і не менше як двома мікробіологічними посівами. Досліджувалися результати посівів та чутливості з рани черевної порожнини, мокроти та сечі, які було розподілено на 2 групи: перший посів та наступні з кожного середовища.* ***Результати.*** *Усі поранені чоловічої статі, середній вік яких становив 31,9 ± 10,4 року, середня тривалість стаціонарного лікування — 48,6 ± 31,4 ліжко-дня. У всіх хворих були поранення порожнистих органів черевної порожнини. Летальність становила 33 %. Виділено 106 культур мікроорганізмів. Отримані результати показали зміну видового та кількісного складу бактерій між першою та другою групами з кожного біологічного матеріалу, який забирався для мікробіологічного дослідження. Спостерігається кількісне переважання грамнегативної флори над грампозитивною у всіх середовищах першої та другої групи, окрім крові, де відмічається переважання грампозитивних мікроорганізмів. Виявлено появу нових збудників у наступних посівах, що характерні для нозокоміальної флори. Під час дослідження чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів спостерігаються переважання грамнегативних штамів над грампозитивними та тенденція до розширення резистентності в обох групах.* ***Висновки.*** *Динаміка мікробіологічної структури вказує на те, що причиною запального процесу в черевній порожнині є переважно грамнегативні збудники, меншою мірою — грампозитивні з вираженою стійкістю до антибіотиків. У подальшому відбувається приєднання внутрішньолікарняної флори, що має збільшену резистентність, у тому числі до резервних препаратів.*

Ключові слова: *поранення черевної порожнини; антибіотикорезистентність; антибіотикотерапія*

Вступ

Від початку збройного конфлікту на сході України значно збільшилася актуальність лікування військовослужбовців із вогнепальними пораненнями. Це зумовлено значною кількістю постраждалих, складністю лікування, великою кількістю ускладнень та інвалідизації [1]. У загальній структурі санітарних втрат поранені в черевну порожнину становлять від 2 до 8 % [2]. За даними I.A. Eriukhin, P.G. Alisov (1998 р.), летальність після таких поранень становить близько 31 %. Поранення, що отримані під час бойових дій, забруднені й інфіковані з моменту поранення, оскільки кулі й осколки не піддаються стерилізації перед пуском, а потрапивши в ціль, контамінований снаряд вносить бактерії в утворений ним рановий канал [3]. Окрім цього, під дією негативного тиску в тимчасовій порож-

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Кришевський Юрій Петрович, лейтенант медичної служби, Українська військово-медична академія, вул. Мельникова, 24, м. Київ, 04665, Україна; e-mail: kryshevskiy@gmail.com; конт. тел.: +38 (066) 507-50-82

For correspondence: Yurii Kryshevskyi, Lieutenant Medical Service, Ukrainian Military Medical Academy, Melnikova st., 24, Kyiv, 04655, Ukraine; e-mail: kryshevskiy@gmail.com; phone: +38 (066) 507-50-82

нині бактерії засмоктуються через вхідний і вихідний отвори рани. Наявність у черевній порожнині багатьох життєво важливих органів, специфіка їх анатомічної будови, судинної архітектоніки та іннервації, безпосередня близькість багатого умовно-патогенною флорою кишкового вмісту, наявність органів, які продукують надзвичайно активні ферменти, — все це при пораненні призводить до масивних внутрішніх кровотеч та швидкого розвитку абдомінального сепсису [4].

Гнійно-септичні ускладнення вогнепальних поранень розвиваються у 50–75 % випадків, потребують тривалої інтенсивної терапії, багатоетапного виснажливого лікування як для хворого, так і для медичного персоналу, спрямованого на боротьбу з наслідками поранення, та супроводжуються тяжкими ускладненнями [5–7]. Основну роль як провідного етіологічного фактора в розвитку інфекційних ускладнень у ранньому та пізньому післяопераційному періоді на органах черевної порожнини відіграють інфекційні збудники, превалювання яких може змінюватись [8].

Під час перебування хворого в стаціонарі та відділеннях інтенсивної терапії більше 10 діб на 50 % збільшується імовірність приєднання нозокоміальних штамів із резистентністю до антибактеріальних препаратів [9]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до антибіотиків загрожує зруйнувати основи охорони здоров'я, розроблені медициною впродовж останніх 50 років. Як результат ВООЗ оголосила антибіотикорезистентність однією з головних загроз для людства [10].

Мета: вивчити зміну мікробіологічної структури, чутливості та резистентності мікроорганізмів при пораненнях черевної порожнини.

Матеріали та методи

Виконано ретроспективний аналіз 15 медичних карт стаціонарних хворих із пораненнями черевної порожнини, отриманими внаслідок виконання бойових завдань під час проведення антитерористичної операції/операції об'єднаних сил, які доставлені на лікування у відділення реанімації та інтенсивної терапії для хірургічних хворих НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» у період із 2014 до 2018 р. До аналізу взято історії хвороб, в яких виконано не менше двох посівів у хворих із пораненнями черевної порожнини.

Досліджувалися результати мікробіологічних посівів із рани черевної порожнини, мокроти та сечі, які було розподілено на 2 групи: перший посів та наступні з кожного середовища. Усім хворим призначалося патогенетичне, етіотропне та симптоматичне медикаментозне і хірургічне лікування, що було спрямоване на компенсацію порушень гомеостазу внаслідок поранення. Антибактеріальна терапія призначалася емпірично до отримання результатів чутливості висіяних культур збудників та в подальшому коригувалася.

Бактеріологічне дослідження біологічного матеріалу, отриманого з ранової поверхні черевної порожнини, мокроти, сечі та крові, проводили за допомогою автоматизованої системи ідентифікації мікроорганізмів (Vitek 2 Biomerieux). Після морфологічної верифікації виконували визначення чутливості виділених штамів дискодифузійним методом з урахуванням госпітальної політики застосування антибактеріальних препаратів відповідно до рекомендацій EUCAST (Європейський комітет з тестування антимікробної чутливості). Видовий склад мікроорганізмів визначали в різні проміжки часу від моменту ушкодження.

Статистичну обробку виконано з використанням програмного забезпечення Microsoft Office Excel.

Результати та обговорення

Усі поранені були чоловічої статі, вік поранених становив від 19 до 49 років, середній вік — 31,9 ± 10,4 року. Тривалість стаціонарного лікування — від 18 до 141 ліжко-дня, середня тривалість — 48,6 ± 31,4. З інших лікувальних закладів на лікування надійшли: 12 (80 %) — із ВМКЦ Північного регіону, 2 (13,3 %) — з Обласної клінічної лікарні ім. Мечникова (м. Дніпро) та 1 (6,7 %) — м. Білої Церкви. Час між отриманням поранення й евакуацією до НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» у середньому становив 9,2 ± 15,0 дня. У 3 хворих причиною поранення була мінно-вибухова травма, 4 — вогнепальне кульове ушкодження і у 8 — вогнепальне осколкове поранення. У всіх хворих відмічалося поранення порожнистих органів черевної порожнини. Померло 5 (33,3 %) пацієнтів, у яких основними причинами смерті стали інфекційні ускладнення, розвиток сепсису та поліорганної недостатності.

Проаналізовані результати 121 зразка біологічного матеріалу, були виділені 106 культур мікроорганізмів. Виконувались посіви біологічного матеріалу рани та вмісту черевної порожнини, крові, мокроти, сечі. Отримані результати частоти висівання збудників відображені в табл. 1.

Першу групу становили 22 культури, що були виділені в поранених із першого посіву кожного біологічного матеріалу, другу групу — 84 культури мікробіологічного дослідження з наступних посівів.

Таблиця 1. Результати частоти висівання збудників під час мікробіологічного дослідження біологічного матеріалу у хворих із пораненнями черевної порожнини

Матеріал	Кількість заборів матеріалу	З них виділено культур	Частота висівання збудника з матеріалу, %
Виділення з ран	40	37	92,5
Мокрота	38	35	92,1
Сеча	22	20	90,9
Кров	21	14	66,6
Усього	121	106	87,6

Для оцінки зміни мікробіологічної структури проаналізовано результати першого та наступних посівів із рани черевної порожнини (рис. 1). Отримані результати засвідчили зміну видового та кількісного складу бактерій: появу *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Enterococcus* spp., які не спостерігалися в першому посіві, збільшення випадків появи *Kl. oxytoca*, *Acinetobacter* spp. і *E. coli* у наступних посівах порівняно з першим.

На рис. 2 поданий результат аналізу мікробіологічної структури посівів мокроти у хворих із пораненням черевної порожнини. Дані вказують на первинне висівання збудників, характерних для відділень реанімації й інтенсивної терапії, а саме *Acinetobacter* spp., *Ps. Aeruginosa,* з подальшою як появою інших видів грампозитивних збудників — *St. mitis*, *S. aureus*, так і збільшенням кількості випадків виділення грамнегативних бактерій — *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. і появою інших — *Enterobacter* spp., *Kl. pneumoniae*. Характерна контамінація мокроти грибками роду *Candida* з наступних посівів.

Аналіз мікробіологічної структури сечі (рис. 3) показав переважання виділення грамнегативних збудників, таких як *Citrobacter freundii*, *Pr. mirabilis*, *Ps. aeureginosa*, *Kl. pneumoniae*, над грампозитивними — *E. coli.* Наступні посіви відзначаються збільшенням кількості грамнегативних штамів — *Ps. aeruginosa* та появою нових — *Acinetobacter* spp., *Kl. oxytoca* і грампозитивних — *Enterococcus* spp., грибків роду *Candida*.

Результати мікробіологічної структури висівання крові на стерильність (рис. 4) першого посіву виявили таких збудників: *E. faecalis*, *S. epidermidis* та грибки

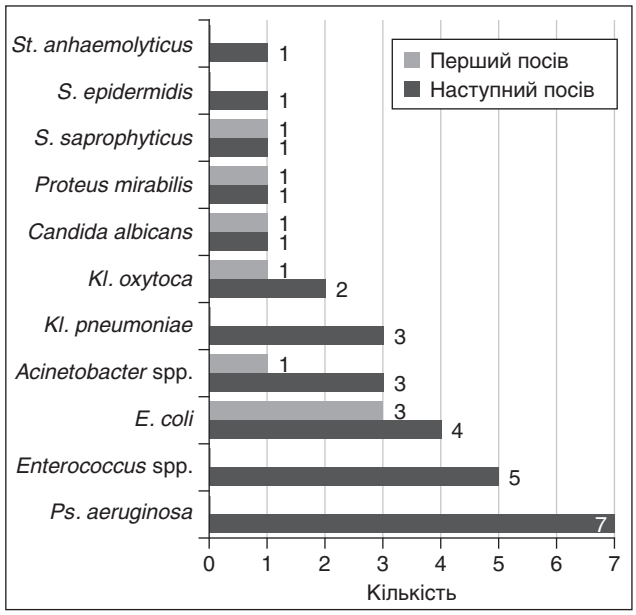


Рисунок 1. Мікробіологічна структура першого та наступних посівів із рани черевної порожнини

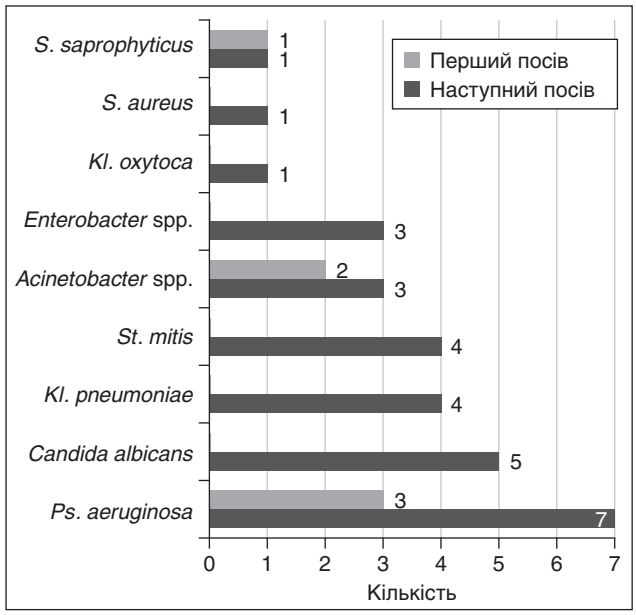


Рисунок 2. Мікробіологічна структура першого та наступних посівів із мокроти

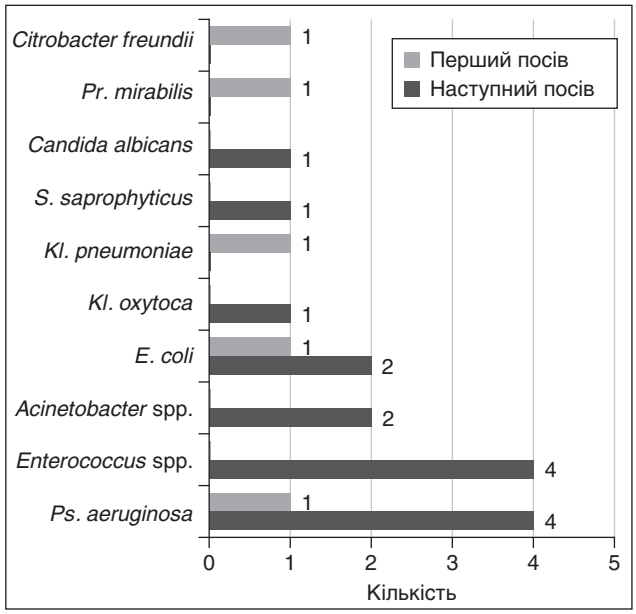


Рисунок 3. Мікробіологічна структура першого та наступного посівів сечі

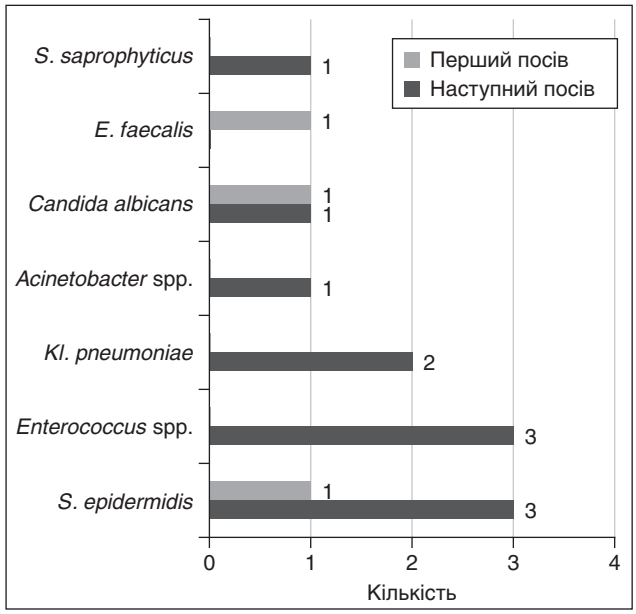


Рисунок 4. Мікробіологічна структура першого та наступного посівів крові

роду *Candida*. Із наступних посівів виділено грампозитивні *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis*, кількість яких збільшилася, грамнегативні *Enterococcus* spp., *Kl. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., які не висівалися під час перших досліджень. Наявне збільшення кількості виявлення грибків роду *Candida* та переважання грампозитивних збудників.

Вивчено чутливість виділених штамів до антибактеріальних препаратів (табл. 2). Чутливість грибків типу *Candida* не визначалася. Культури, що стійкі до більше ніж двох груп антибіотиків, є полірезистентними.

При першому посіві з рани черевної порожнини виділено 7 збудників, серед яких 1 (14,3 %) *S. saprophyticus* резистентний до оксациліну, чутливий до ванкоміцину і тайгецикліну, 1 (14,3 %) *Acinetobacter* spp. резистентний до цефалоспоринів III, IV поколінь, меропенему, аміноглікозидів II, III поколінь, фторхінолонів II покоління, ефективними були фосфоміцин, колістин, тайгециклін, три (42,3 %) *E. coli* резистентні до β-лактамних препаратів, 2 (28,6 %) чутливі до меропенему й амікацину та 1 (14,3 %) чутливий лише до тайгецикліну, 2 (28,6 %) штами (*Kl. oxytoca*, *Proteus mirabilis*) стійкі щодо β-лактамних антибіотиків, фторхінолонів II покоління, ефективними були меропенем та фосфоміцин.

Під час перших посівів із мокроти, сечі та крові знайдено 13 збудників, 6 (46,1 %) становили неферментативні грамнегативні бактерії (*Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), не чутливі до цефалоспоринів III, IV поколінь, аміноглікозидів II покоління, серед яких 2 (15,4 %) чутливі до фосфоміцину, 2 (15,4 %) — до колістину та 2 (15,4 %) резистентні до всіх тестованих антибіотиків. Ще 4 (30,8 %) грамнегативні штами (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Pr. mirabilis*, *Ps. aeruginosa*) не чутливі до β-лактамних препаратів, фторхінолонів II покоління, відносно клебсієли ефективність виявив тейкопланін, для інших препаратом вибору був фосфоміцин. Серед грампозитивних мікроорганізмів 1 (7,7 %) *S. saprophyticus* чутливий до всіх антибіотиків, 2 (15,4 %) ентерококи були стійкі щодо пеніцилінів, фторхінолонів, чутливі до ванкоміцину, лінезоліду, фосфоміцину.

Із наступних посівів черевної порожнини виділено 20 культур грамнегативної флори, серед яких 10 (50 %) входили до неферментативних грамнегативних бактерій і мали стійкість до цефалоспоринів III та IV поколінь та ципрофлоксацину, 1 культура (5 %) чутлива до цефаперазону/сульбактаму, 2 (10 %) — до меропенему, піперацилін-тазобактаму, 7 (35 %) — до амікацину і 3 (15 %) — до фосфоміцину та колістину. 10 (50 %) культур, до яких ввійшли *E. coli*, *Proteus mirabilis*, не чутливі до пеніцилінів, цефалоспоринів III покоління, фторхінолонів, гентаміцину, піперацилін-тазобактаму. Усі виділені *E. coli*, *Klebsiella* spp. та *Proteus mirabilis* резистентні до β-лактамних препаратів, аміноглікозидів II покоління, фторхінолонів II покоління, стійкі до пеніцилінів, у 5 (25 %) зберігалася чутливість до амікацину, в 4 (20 %) — до фосфоміцину і тайгецикліну, у 3 (15 %) — до меропенему. 2 (10 %) штами (*E. coli*, *Proteus mirabilis*) резистентні до всіх антибактеріальних препаратів.

При наступному посіві з рани черевної порожнини виділено 8 грампозитивних мікроорганізмів, серед яких 2 (25 %) ентерококи не чутливі до оксациліну і β-лактамних препаратів, серед яких 1 (12,5 %) резистентний до фторхінолонів та фосфоміцину, але чутливий до ванкоміцину і тайгецикліну. 6 (75 %) грампозитивних штамів чутливі до всіх досліджуваних антибіотиків.

З наступних посівів мокроти, крові та сечі виділено 30 грамнегативних культур, *Ps. aeruginosa* і *Acinetobacter* spp. становили 17 (56,6 %) штамів. 1 (3,3 %) синьогнійна паличка чутлива до всіх антибіотиків, відносно яких виконувалася перевірка чутливості, 16 (53,3 %) виявили стійкість до цефалоспоринів III, IV поколінь і меропенему, 2 (6,6 %) чутливі до піперацилін-тазобактаму, гентаміцину, ципрофлоксацину, 7 (23,3 %) чутливі до амікацину, 6 (20 %) — до колістину, 5 (16,6 %) — до фосфоміцину, 1 (3,3 %) — до тайгецикліну, 2 (6,6 %) — до тейкопланіну. Резистентними до всіх препаратів, на які виконувалася перевірка, були 2 (6,6 %) штами. Решта 13 (43,3 %) культур, в які входили *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. 12 (40 %), не чутлива до пеніцилінів, цефалоспоринів III покоління, 1 (3,3 %) культура *Enterobacter* чутлива до пеніцилінів, цефалоспоринів. 7 (23,3 %) штамів чутливі до меропенему і фосфоміцину, 8 (26,6 %) — до амікацину, ще 2 (6,6 %) — до колістину, тайгецикліну, та 2 (6,6 %) збудники (*Acinetobacter* spp. і *Ps. aeruginosa*) були резистентні до всіх антибактеріальних препаратів.

Серед 18 виділених грампозитивних мікроорганізмів із наступних посівів мокроти, сечі та крові 7 (38,9 %) виявилися оксацилінрезистентними, 7 (38,9 %) — чутливими до цефалоспоринів II покоління. Штами, що були не чутливі до оксациліну і цефалоспоринів, перевірялися на стійкість до ванкоміцину та лінезоліду, які були ефективними для 6 (33,3 %) штамів. Ентерококи виділено в 6 посівах, з яких 1 (5,5 %) чутливий до пеніцилінів та фторхінолонів, 5 (27,8 %) не чутливі до пеніцилінів та були досліджені на стійкість відносно ванкоміцину, лінезоліду і фосфоміцину, які виявилися ефективними для всіх вищевказаних збудників, 4 (22,2 %) стійкі щодо фторхінолонів. Один (5,5 %) *St. mitis* стійкий відносно всіх антибіотиків, до яких перевірялася чутливість.

Таблиця 2. Співвідношення полірезистентних штамів під час першого та наступних посівів, n (%)

	Черевна порожнина		Мокрота		Сеча		Кров	
	Гр+	Гр–	Гр+	Гр–	Гр+	Гр–	Гр+	Гр–
Перший посів	1 (100)	4 (66,6)	0 (0)	4 (60)	–	5 (100)	0 (0)	–
Наступні посіви	1 (12,5)	17 (85)	4 (44,4)	10 (66,6)	0 (0)	6 (66,6)	1 (14,2)	3 (100)

Висновки

Вивчивши динаміку мікробіологічної структури запального процесу в черевній порожнині, установили, що останній ініціюється одними мікроорганізмами, підтримується іншими, а закінчується перевагою найбільш патогенних штамів, серед яких переважають грамнегативні збудники, а також патогенні грибки, які значно зменшили чутливість до сучасних антибактеріальних препаратів.

При порівняльному аналізі збудників, виявлених у хворих із пораненнями черевної порожнини, виявлено переважання грамнегативної флори на початковому етапі та в подальшому з приєднанням нозокоміальних збудників.

Штами, що були виділені при першому посіві середовища, мають значну резистентність до антибактеріальних препаратів, яка не зменшується в наступних дослідженнях після приєднання внутрішньолікарняних збудників, що вказує на необхідність постійного періодичного контролю протимікробної терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Внесок авторів у підготовку статті: *Горошко В.Р., Хитрий Г.П.* — концепція і дизайн дослідження; *Кришевський Ю.П.* — збір, обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту, оформлення діаграм.

Список літератури

1. Гибало Р.В., Макаров Г.Г., Засуха А.В. та ін. Хірургічне лікування післяопераційних вентральних гриж у поранених із бойовою травмою живота. Проблеми військової охорони здоров'я. 2017. № 48. С. 81-88.

2. Трихліб В.І., Дуда О.К., Майданюк В.П.,. Ткачук С.І. Структура бойової травми залежно від характеру уражувальних факторів під час деяких сучасних локальних війн, військових конфліктів (огляд літератури). Семейная медицина. 2015. № 4. С. 63-70.

3. Лоскутов О.Є., Заруцький Я.Л. Сучасна концепція діагностики та лікування вогнепальних і мінно-вибухових поранень кінцівок. Ортопедия, травматология и протезирование. 2016. № 2. С. 5-9. DOI: 10.15674/0030-5987201625-9.

4. Линев К.А., Торба А.В. Тактика хирургического лечения огнестрельных ранений живота. Новости хирургии. 2016. № 1(24). С. 93-98. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.1.93.

5. Криштафор Д.А., Клигуненко Е.Н., Криштафор А.А. Сравнительная характеристика политравмы мирного времени и боевой травмы в стационаре III уровня. Медицина неотложных состояний. 2019. № 3(98). С. 127-133. DOI: 10.22141/2224-0586.3.98.2019.165490.

6. Хоменко І.П., Герасименко О.С., Єнін Р.В., Галушка А.М., Казмірчук А.П. Особливості хірургічного лікування вогнепальних поранень живота. Клінічна хірургія. 2018. № 9. С. 71-74. DOI: 10.26779/2522-1396.2018.09.71.

7. Хоменко І.П., Цема Є.А., Тертишний С.В., Шкляревич П.О. Динаміка мікробної контамінації вогнепальної рани під час комплексного хірургічного лікування. Хірургія України. 2018. № 1. С. 7-13.

8. Саволюк С.І., Гудзь М.А., Жмур А.А. Динаміка імунного статусу хворих на гнійний перитоніт. Галицький лікарський вісник. 2016. № 3(23). С. 31-34. DOI: 10.21802/gmj.2016.3.40.

9. Рощин Г.Г., Іванов В.І., Дорош В.М. Ризик розвитку нозокоміальної інфекції в постраждалих із тяжкою поєднаною абдомінальною травмою. Травма. 2015. № 4. С. 41-46.

10. Устойчивость к противомикробным препаратам [Электронний ресурс]. URL: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/ru/ (дата звернення: 25.11.2019).

Отримано/Received 15.10.2019
Рецензовано/Revised 27.10.2019
Прийнято до друку/Accepted 05.11.2019

Кришевский Ю.П.[1], Горошко В.Р.[2], Хитрый Г.П.[1]
[1] Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина
[2] Национальный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический госпиталь», г. Киев, Украина

Микробиологическая структура и чувствительность патогенной флоры к антибиотикам у пациентов с ранениями брюшной полости

Резюме. ***Актуальность.*** С начала вооруженного конфликта на востоке Украины значительно увеличилась актуальность лечения военнослужащих с огнестрельными ранениями брюшной полости. Летальность после таких повреждений составляет около 31 %. Ранения, полученные в ходе боевых действий, загрязнены и инфицированы с момента ранения. Во время пребывания больного в стационаре и отделениях интенсивной терапии более 10 суток на 50 % увеличивается вероятность присоединения нозокомиальных штаммов и может начаться процесс динамического изменения возбудителей заболевания. ***Целью*** нашего исследования было изучить изменение микробиологической структуры, чувствительности и резистентности микроорганизмов при ранениях брюшной полости. ***Материалы и методы.*** Выполнен ретроспективный анализ 15 медицинских карт стационарных больных с ранениями брюшной полости и не менее чем двумя микробиологическими посевами. Исследовались результаты посевов и чувствительности из раны брюшной полости, мокроты и мочи, которые были разделены на 2 группы: первый посев и последующие с каждой среды. ***Результаты.*** Все раненые мужского пола, средний возраст которых составил 31,9 ± 10,4 года, средняя продолжительность стационарного лечения — 48,6 ± 31,4 койко-дня. У всех больных отмечалось ранение полых органов брюшной полости. Летальность составила 33 %. Выделено 106 культур микроорганизмов. Полученные результаты показали изменение видового и количественного состава бактерий между первой и второй группами с каждого биологического материала, который брали для микробиологического исследования. Наблюдается количественное преобладание грамотрицательной флоры над грамположительной во всех средах первой и второй группы, кроме крови, где отмечается преобладание грамположительных микроорганизмов. Выявлено появление новых возбудителей в следующих посевах, характерных для нозокомиальной флоры.

Во время исследования чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам наблюдаются преобладание грамотрицательных штаммов над грамположительными и тенденция к расширению резистентности в обеих группах. ***Выводы.*** Динамика микробиологической структуры указывает на то, что причиной воспалительного процесса в брюшной полости являются преимущественно грамотрицательные возбудители, в меньшей степени — грамположительные с выраженной устойчивостью к антибиотикам. В дальнейшем происходит присоединение внутрибольничной флоры, которая имеет увеличенную резистентность, в том числе к резервным препаратам.

Ключевые слова: ранение брюшной полости; антибиотикорезистентность; антибиотикотерапия

Y.P. Kryshevskyi[1], V.R. Horoshko[2], G.P. Khytryy[1]
[1] Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine
[2] National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

Microbial structure and sensitivity of pathogenic flora to antibiotics in patients with woundings of abdominal cavity

Abstract. ***Background.*** Since the beginning of the armed conflict in the east of Ukraine, the relevance of the treatment of servicemen with gunshot wounds to the abdomen has increased significantly. Mortality after such injuries is about 31 %. Injuries received during the fighting are contaminated and infected from the moment of injury. During the staying of the patient in the hospital and the intensive care units for more than 10 days, the probability of joining nosocomial strains increases by 50 % and the possible process of dynamic change of pathogens may initiate. The study tested the change in microbiological structure, sensitivity and resistance of microorganisms to antibiotics in abdominal cavity wounds. ***Materials and methods.*** There was performed a retrospective analysis of medical record cases of 15 inpatients with abdominal injuries and at least two microbiological cultures. We studied the results of the sensitivity of cultures from abdominal wounds, sputum and urine, which were divided into 2 groups: the first culture and the next of each biological material. ***Results.*** All the wounded were male. The mean age was 31.9 ± 10.4 years, the mean duration of inpatient treatment was 48.6 ± 31.4 bed-days. All patients had injuries to the hollow organs of the abdominal cavity. The mortality rate was 33 %. One hundred and six samples of microorganisms were isolated. The results obtained showed a change in the species and quantitative composition of bacteria between the first and second groups of each biological material taken for the microbiological research. There is a quantitative predominance of gram-negative flora over gram-positive in all media of the first and second groups, except for blood, where the gram-positive microorganisms prevailed. The emergence of new pathogens typical for nosocomial flora was revealed in the next cultures. The study of the sensitivity of microorganisms to antibiotics revealed the prevalence of gram-negative strains over gram-positive ones and a tendency to the increased resistance in both groups. ***Conclusions.*** The dynamics of the microbiological structure indicates that the cause of the inflammatory process in the abdominal cavity is mainly gram-negative pathogens, less gram-positive, with pronounced antibiotic resistance. Further, nosocomial flora enjoins, which has increased resistance including to reserve antibiotics.

Keywords: abdominal wounds; antibiotic resistance; antibiotic therapy

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 617.51-001.4 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196933

Машин О.М.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Порівняння показників гемодинаміки й вентиляції при використанні різних методик анестезіологічного забезпечення лапароскопічної холецистектомії

Резюме. ***Актуальність.*** *Поширюється використання лапароскопічних оперативних втручань, у тому числі в осіб похилого віку з серйозними супутніми захворюваннями. Ретроспективне вивчення ускладнень, що мали місце при проведенні лапароскопічних оперативних втручань, продемонструвало, що абсолютна їх більшість не пов'язана з технікою операції, а обумовлена розвитком серцевих і легеневих порушень.* ***Мета:*** *оцінка ефективності та безпеки різних варіантів анестезіологічного забезпечення лапароскопічної холецистектомії на підставі дослідження динаміки основних гемодинамічних і вентиляційних параметрів гомеостазу у хворих у періопераційному періоді.* ***Матеріали та методи.*** *Обстежено 120 пацієнтів (середній вік — 50 (38–63) років), яким виконувались оперативні втручання з приводу жовчнокам'яної хвороби та гострого холециститу методом лапароскопічної холецистектомії. Хворі були розподілені на 3 групи дослідження. Група TIVA (n = 40) — тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВА) на основі пропофолу та фентанілу з інфузією гіпнотика через перфузор. Швидкість інфузії пропофолу за розробленою болюсно-інфузійною схемою 10–8–6; анестезіолог самостійно вибирав достатню, на його думку, швидкість інфузії пропофолу. Група SEVO (n = 40) — інгаляційна анестезія на основі севофлурану методом низького потоку та фентанілу. Група TCI (n = 40) — ТВА на основі пропофолу та фентанілу з інфузією гіпнотика за цільовою концентрацією за допомогою перфузора B. Braun perfusor space; анестезіолог не повинен був порушувати нижню (3,5 мкг/мл) і верхню (5,5 мкг/мл) межі цільових концентрацій препарату в ефекторних зонах (математична модель Shneider).* ***Результати.*** *Показники гемодинаміки в усіх групах мали закономірні коливання під час анестезіологічної підготовки пацієнтів на етапах інсуфляції вуглекислого газу в черевну порожнину та десуфляції. Внутрішньочеревний тиск у пацієнтів усіх груп не перевищував 10 мм рт.ст. Під час індукції в анестезію відмічалося зниження показників системної та центральної гемодинаміки. Так, показники середнього артеріального тиску порівняно з вихідними даними зменшувалися на 17,70 ± 2,33 %, особливо у пацієнтів групи TIVA (p < 0,001). Подібні зміни пов'язані з тим, що препарати, які використовувалися для індукції анестезії, знижували тонус симпатичної нервової системи, перерозподіляли обсяг циркулюючої крові в ємнісну судинну мережу, що сприяло зменшенню переднавантаження, а також за рахунок периферичної вазодилатації. На етапі інтубації також відзначалася зміна показників гемодинаміки за типом гіпердинамічної реакції, що було обумовлено симпатоадреналовою реакцією на ларингоскопію та інтубацію. Більш виражені зміни відзначалися в групі TIVA. Так, показники середнього артеріального тиску порівняно з попереднім етапом збільшувалися на 22,2 ± 2,9 % (p < 0,001). Співставлення змін показників гемодинаміки залежно від варіанту анестезіологічного забезпечення показало їх статистичну порівнянність (p > 0,05) і менш виражені коливання у групах TCI і SEVO, ніж у групі з тотальною внутрішньовенною анестезією (TIVA). Аналіз показників вентиляції легень та оксигенації (SaO_2, $EtCO_2$) в умовах пневмоперитонеуму показав їх стабільність та керованість у пацієнтів усіх груп. Випадків підвищення $EtCO_2$ більше 45 мм рт.ст. не виявлено, всі анестезії проводилися в умовах помірної гіпервентиляції. Водночас показники середнього тиску у дихальних шляхах були вірогідно вищими при застосуванні тотальної внутрішньовенної анестезії з цільовою концентрацією анестетика (група TCI) та при застосуванні тотальної внутрішньовенної анестезії (група*

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Машин О.М., ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: A.M. Mashin, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

TIVA), ніж при використанні інгаляційного анестетика. Це обумовлено бронходилатаційним ефектом севофлурану, проведенням низькопоточної інгаляційної анестезії. ***Висновки.*** *Порівняльні дослідження між групами мають незначні відмінності при використанні севофлурану та пропофолу за методом TCI як складової анестезіологічного забезпечення. Найкраща стабільність та передбачуваність змін гемодинаміки в інтраопераційному періоді були виявлені в групах із застосуванням інгаляційної низькопоточної анестезії севофлураном та інфузією пропофолу за цільовою концентрацією (TCI). Підвищений внутрішньочеревний тиск до 10 мм вод.ст. за рахунок карбоксіперитонеуму тривалістю до 1 години на умовах використання інгаляційного агента севофлуран методом низького потоку або при внутрішньовенній анестезії пропофолом не викликає суттєвих змін показників вентиляції й оксигенації та легко піддається корекції зміною налаштування параметрів вентиляції.*

Ключові слова: *холецистектомія; лапароскопія; інгаляційна анестезія; esCCO-моніторинг; анестезіологія*

Вступ

Сучасна хірургія прагне до зниження травматичності оперативних втручань. Однією з найбільш перспективних галузей сучасної хірургії, без сумніву, є відеоендоскопічна хірургія. Вперше в 1901 році G. Kelling виконав так звану целіоскопію собаці. Ввівши їй у черевну порожнину цистоскоп і накачавши через нього повітря, він зміг оглянути внутрішні органи тварини. В 1913 р. в Парижі з'явилися перші публікації, що стосуються техніки лапароскопії та показань до її виконання [1]. В 1944 р. в практику лапароскопії вводиться пневмоперитонеум. Великі технічні досягнення й особливо безпека методу призвели до використання діагностичної та лікувальної лапароскопії в гінекології починаючи з 1960-х рр. Однак, незважаючи на наявність явних переваг лапароскопічних оперативних втручань, є ціла низка особливостей, що обумовлюють розвиток ускладнень і потребують свого вирішення при забезпеченні анестезіологічної допомоги. Так, існують досить вагомі інтраопераційні потенційні небезпеки накладення пневмоперитонеуму вуглекислим газом, до яких відносяться розвиток гіпоксемії, дихального ацидозу, серцевих аритмій і, зрідка, циркуляторного колапсу [2]. Недоліки та ускладнення пневмоперитонеуму стали привертати увагу анестезіологів лише в кінці 1980-х років, коли в усьому світі різко зросла кількість ендохірургічних операцій. У недавно опублікованих статтях, що присвячені ролі анестезії при проведенні лапароскопічних холецистектомій, ці ускладнення були детально розібрані [3].

Останніми роками змінився спектр і тривалість цих операцій. Розширилися показання за рахунок впровадження нових технологій, у тому числі їх проведення в осіб похилого віку з серйозними супутніми захворюваннями.

Ретроспективне вивчення ускладнень, які мали місце при проведенні лапароскопічних оперативних втручань, продемонструвало, що абсолютна їх більшість не пов'язана з технікою операції, а обумовлена розвитком серцевих та легеневих порушень [4].

Для запобігання цьому необхідно, щоб анестезіолог і хірург чітко уявляли собі патофізіологічні механізми розвитку даних ускладнень, схему заходів щодо їх попередження та корекції, а також важливість узгодженості спільних дій.

Метою дослідження була оцінка ефективності та безпеки різних варіантів анестезіологічного забезпечення лапароскопічної холецистектомії на підставі дослідження динаміки основних гемодинамічних і вентиляційних параметрів гомеостазу у хворих у періопераційному періоді.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі відділення анестезіології КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» серед 120 пацієнтів фізичного статусу ASA I–II, яким виконувались оперативні втручання з приводу жовчнокам'яної хвороби та гострого холециститу методом лапароскопічної холецистектомії. Серед пацієнтів було 67 % жінок та 33 % чоловіків віком від 38 до 63 років (середній вік — 50 (38–63) років).

У випадковому порядку, визначеному безпосередньо в день операції за допомогою комп'ютера, хворі залежно від методу підтримання анестезії потрапляли в одну з трьох досліджуваних груп (з дотриманням принципу рівночисельності груп).

Перша група TIVA (n = 40) — тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВА) на основі пропофолу та фентанілу з інфузією гіпнотика через перфузор B. Braun perfusor compact (Німеччина), штучна вентиляція легень (ШВЛ) апаратом S/5 (Avance Datex-Ohmeda, Фінляндія) у режимі PCV + VG. Позитивний тиск в кінці видиху (PEEP) — 3 мм вод.ст. Швидкість інфузії пропофолу за розробленою болюсно-інфузійною схемою 10–8–6. Анестезіолог самостійно вибирав достатню, на його думку, швидкість інфузії пропофолу.

Друга група SEVO (n = 40) — інгаляційна анестезія на основі севофлурану методом низького потоку та фентанілу, ШВЛ апаратом S/5 (Avance Datex-Ohmeda) у режимі PCV + VG. PEEP — 3 мм вод.ст. Цільову концентрацію севофлурану вибирали відповідно до показників системи «Мультигаз» з оцінкою хвилинної альвеолярної концентрації і концентрації інгаляційного агента в кінці видиху.

Третя група TCI (n = 40) — ТВА на основі пропофолу та фентанілу з інфузією гіпнотика за цільовою концентрацією за допомогою перфузора B. Braun perfusor space (Німеччина), ШВЛ апаратом S/5 (Avance Datex-Ohmeda) у режимі PCV + VG. PEEP — 3 мм вод.ст.

Інфузію пропофолу проводили згідно з наступним алгоритмом, наближеним до рекомендацій компанії Astra Zeneca. Анестезіолог, якщо не виникало значних труднощів, не повинен був порушувати нижню (3,5 мкг/мл) і верхню (5,5 мкг/мл) межі цільових концентрацій препарату в ефекторних зонах (математична модель Shneider).

Усі виділені групи були статистично порівнянними за віковими і гендерними характеристиками ($p > 0,05$ при усіх порівняннях між групами).

Оцінку ефективності анестезіологічного захисту в усіх групах проводили на основі аналізу клінічних симптомів і змін основних показників гемодинаміки: частоти серцевих скорочень (ЧСС), рівнів систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) та середнього (Сер. АТ) артеріального тиску, насичення артеріальної крові киснем (SpO_2), показників серцевого викиду (esCCO) і ударного об'єму (SV) за допомогою монітора Vismo PVM-2701 (Nihon Kohden, Японія), $EtCO_2$ — за допомогою монітора S/5 Datex (Фінляндія), показники пікового (Ppeak) та середнього (Pmed) тиску у дихальних шляхах.

Результати анестезіологічного моніторингу фіксували на 7 етапах проведення оперативного втручання: початок (1), індукція (2), інтубація (3), інсуфляція (4), базис (5), десуфляція (6), екстубація (7).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою ліцензійного пакета Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США) (№ AGAR909E415822FA). З урахуванням закону розподілу кількісних даних з використанням критерію Шапіро — Уїлка застосовували параметричні або непараметричні характеристики і методи аналізу. У випадках нормального закону — середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m), 95% довірчий інтервал для середньої, критерій Стьюдента для залежних (T) вибірок. При відхиленні гіпотези про нормальний закон розподілу даних використовували: медіану (Me), міжквартильний розмах (25–75 %), критерій Вілкоксона (W). При множинному порівнянні трьох груп використовували параметричний дисперсійний аналіз ANOVA (F) і непараметричний — Краскела — Уоліса (KW-H), з наступним попарним порівнянням (Post-hoc). Вірогідність відмінностей відносних показників оцінювалась за критерієм згоди хі-квадрат Пірсона (χ^2) і двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Критичний рівень статистичної значимості (p) прийнятий < 0,05.

Результати та обговорення

Як видно з даних табл. 1–3, показники гемодинаміки (САТ, ДАТ, Сер. АТ, ЧСС) у всіх виділених групах мали закономірні коливання під час анестезіологічної підготовки пацієнтів, на етапах інсуфляції вуглекислого газу в черевну порожнину та десуфляції і були обумовлені наступними факторами. У відповідь на зниження переднавантаження і депонування крові в черевній порожнині при створенні карбоксіперитонеуму адаптивними реакціями системи кровообігу є підвищення загального периферичного судинного опору, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і контрактильности міокарда [5, 6].

Таблиця 1. Динаміка показників гемодинаміки у групі TIVA, M ± m або Me (25–75 %)

Показник	Етапи дослідження						
	Початок	Індукція	Інтубація	Інсуфляція	Базис	Десуфляція	Екстубація
САТ, мм рт.ст.	143,20 ± 2,62	112,00 ± 3,16$^{***, ###}$	145,70 ± 4,03$^{###}$	144,50 ± 3,09	134,2 ± 2,2$^{**, ##}$	122,60 ± 2,29$^{***, ###}$	138,80 ± 2,31$^{###}$
ДАТ, мм рт.ст.	83,50 ± 1,87	70,30 ± 1,99$^{***, ###}$	88,90 ± 2,73$^{###}$	93,50 ± 2,14***	86,50 ± 1,62$^{##}$	78,00 ± 1,50$^{*, ###}$	83,60 ± 1,84$^{#}$
Сер. АТ, мм рт.ст.	103,70 ± 1,56	86,00 ± 2,33$^{***, ###}$	108,2 ± 2,9$^{###}$	111,70 ± 2,43**	104,60 ± 1,48$^{#}$	94,40 ± 1,59$^{***, ###}$	103,70 ± 1,61$^{###}$
ЧСС, уд/хв	82,30 ± 2,15	89,30 ± 2,13$^{*, #}$	92,40 ± 2,25**	85,20 ± 2,15$^{##}$	83,40 ± 1,97	80,0 ± 1,8	85,30 ± 2,16$^{#}$
SV, мл	77,90 ± 1,39	72,80 ± 1,32$^{**, ##}$	79,10 ± 1,43$^{##}$	75,00 ± 1,24$^{#}$	74,30 ± 1,07*	75,60 ± 1,15	78,00 ± 1,15$^{#}$
CCO, л/хв	6,23 ± 0,19	6,09 ± 0,18	6,90 ± 0,21$^{**, ##}$	6,41 ± 0,21$^{#}$	6,03 ± 0,16$^{#}$	6,02 ± 0,15	6,39 ± 0,17
$EtCO_2$, мм рт.ст.	–	–	–	35,0 (34,0–37,0)	35,0 (35,0–35,5)	35,0 (35,0–35,5)	–
Ppeak, см вод.ст.	–	–	–	18,5 (16,5–20,0)	19,0 (18,0–20,0)	16,0$^{###}$ (15,0–18,0)	–
Pmed, см вод.ст.	–	–	–	8,0 (8,0–9,0)	8,0 (8,0–9,0)	8,0$^{###}$ (7,0–8,0)	–

Примітки: тут, а також у табл. 2, 3: вірогідні відмінності порівняно з початковим рівнем: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001; вірогідні відмінності порівняно з попереднім етапом: # — p < 0,05; ## — p < 0,01; ### — p < 0,001.

Таблиця 2. Динаміка показників гемодинаміки у групі SEVO, M ± m або Me (25–75 %)

Показник	Етапи дослідження						
	Початок	Індукція	Інтубація	Інсуфляція	Базис	Десуфляція	Екстубація
САТ, мм рт.ст.	138,80 ± 2,65	121,90 ± 2,99***, ###	139,60 ± 3,05###	144,60 ± 2,32	132,60 ± 1,85###	122,70 ± 2,18***, ###	134,70 ± 2,45###
ДАТ, мм рт.ст.	83,4 ± 1,7	78,50 ± 1,97	87,30 ± 2,32##	96,20 ± 1,85***, ##	88,20 ± 1,84##	77,30 ± 1,92*, ###	84,80 ± 2,06##
Сер. АТ, мм рт.ст.	102,70 ± 2,02	93,30 ± 2,09**, ##	104,00 ± 2,56##	113,7 ± 2,4***, ##	103,70 ± 1,58###	94,5 ± 1,6**, ###	101,70 ± 1,89##
ЧСС, уд/хв	77,40 ± 2,24	87,40 ± 2,16**, ##	89,70 ± 2,15***	81,50 ± 1,82##	82,70 ± 2,02	75,90 ± 1,89#	79,60 ± 2,04
SV, мл	80,30 ± 2,14	78,00 ± 1,84	83,10 ± 1,92#	79,10 ± 2,01	76,70 ± 1,84	76,40 ± 1,71	79,70 ± 1,64
СО, л/хв	6,29 ± 0,22	6,63 ± 0,21	7,24 ± 0,24**, #	6,35 ± 0,22##	6,26 ± 0,20	5,83 ± 0,18	6,27 ± 0,19
$EtCO_2$, мм рт.ст.	–	–	–	35,0 (35,0–37,0)	35,0 (35,0–35,5)	35,0 (35,0–36,0)	–
Ppeak, см вод.ст.	–	–	–	18,0 (16,5–20,0)	18,0 (18,0–20,0)	17,0### (15,0–18,0)	–
Pmed, см вод.ст.	–	–	–	8,0 (7,0–8,5)	8,0 (7,0–9,0)	7,0## (7,0–8,0)	–

Таблиця 3. Динаміка середніх показників гемодинаміки у групі TCI, M ± m або Me (25–75 %)

Показник	Етапи дослідження						
	Початок	Індукція	Інтубація	Інсуфляція	Базис	Десуфляція	Екстубація
САТ, мм рт.ст.	137,20 ± 2,55	124,30 ± 2,57***, ###	143,40 ± 2,84###	145,10 ± 2,37*	133,30 ± 2,33##	123,4 ± 2,62***, ##	133,3 ± 2,63##
ДАТ, мм рт.ст.	84,2 ± 1,4	79,60 ± 1,92	89,00 ± 2,04###	92,30 ± 2,11**	88,0 ± 1,8	78,1 ± 2,03*, ###	82,2 ± 2,01
Сер. АТ, мм рт.ст.	104,10 ± 1,83	95,90 ± 1,95**, ##	107,00 ± 2,16###	111,30 ± 1,64**	104,20 ± 1,74##	94,0 ± 1,98***, ###	101,0 ± 2,08#
ЧСС, уд/хв	82,80 ± 2,18	86,10 ± 2,13	90,40 ± 2,27*	82,10 ± 1,76##	82,30 ± 1,92	77,2 ± 2,26	80,9 ± 2,18
SV, мл	79,80 ± 1,64	75,90 ± 1,61*	82,90 ± 1,51##	79,8 ± 1,5	77,4 ± 1,4	78,9 ± 1,47	81,5 ± 1,49
СО, л/хв	6,60 ± 0,22	6,53 ± 0,20	7,41 ± 0,23*, ##	6,50 ± 0,18##	6,23 ± 0,17	6,10 ± 0,19	6,51 ± 0,21
$EtCO_2$, мм рт.ст.	–	–	–	35,0 (33,5–35,5)	35,0 (35,0–37,0)	35,0 (35,0–36,0)	–
Ppeak, см вод.ст.	–	–	–	18,0 (16,0–20,0)	18,0# (18,0–20,0)	16,5### (15,0–18,0)	–
Pmed, см вод.ст.	–	–	–	8,0 (8,0–9,0)	9,0 (8,0–9,0)	8,0### (7,0–9,0)	–

Так, G. Kelman та співавт. [7] показали, що при поступовому збільшенні внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) у пацієнтів на ШВЛ спостерігається зростання трансмуральної напруги волокон міокарда і зростання серцевого викиду, якщо ВЧТ не перевищував 18 мм рт.ст. При подальшому підйомі ВЧТ до 30 мм рт.ст. у тих же хворих прогресували тахікардія, артеріальна гіпотензія, зниження центрального венозного тиску (ЦВТ), серцевого викиду.

При підвищенні внутрішньочеревного тиску одночасно збільшується й об'єм циркулюючої крові. Збільшення об'єму циркулюючої крові обумовлено переміщенням крові з ємнісних судин внутрішніх органів, і при невеликому або помірному підвищенні внутрішньочеревного тиску можуть перш за все підвищуватися серцевий викид і середній артеріальний тиск [8]. Однак у деяких пацієнтів помірне підвищення ВЧТ призводить до зменшення серцевого індексу та підвищення системного судинного опору. При подальшому підвищенні ВЧТ об'єм циркулюючої крові розпочинає знижуватися, тому що зменшується венозне повернення. Це, в свою чергу, також призводить до зниження серцевого індексу [9]. У нашому дослідженні внутрішньочеревний тиск у пацієнтів усіх груп не перевищував 10 мм рт.ст. Під час індукції в анестезію відмічалося зниження показників системної та центральної гемодинаміки. Так, показники середнього артеріального тиску порівняно з вихідними даними зменшувалися на 17,70 ± 2,33 %, особливо у пацієнтів групи TIVA ($p < 0,001$) (табл. 1). Подібні зміни пов'язані з тим, що препарати, які використовувалися для індукції анестезії, знижували тонус симпатичної нервової системи, перерозподіляли обсяг циркулюючої крові в ємнісну судинну мережу, шо сприяло зменшенню переднавантаження, а також розвивалася периферична вазодилатація.

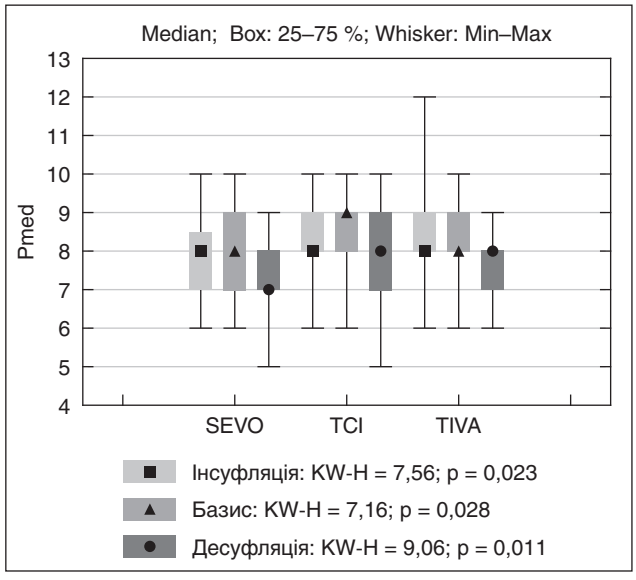


Рисунок 1. Порівняння динаміки середнього тиску в дихальних шляхах (Pmed) (Me (25–75 %)) у групах дослідження

На етапі інтубації також відзначалася зміна показників гемодинаміки за типом гіпердинамічної реакції, що було обумовлено симпатоадреналовою реакцією на ларингоскопію та інтубацію. Більш виражені зміни відзначалися в групі TIVA. Так, показники середнього артеріального тиску порівняно з попереднім етапом збільшувалися на 22,2 ± 2,9 % ($p < 0,001$).

Співставлення змін показників гемодинаміки залежно від варіанту анестезіологічного забезпечення показало їх статистичну порівнянність ($p > 0,05$) і менш виражені коливання у групах TCI і SEVO, ніж у групі з тотальною внутрішньовенною анестезією (TIVA).

Аналіз показників вентиляції легень та оксигенації (SaO_2, $EtCO_2$) в умовах пневмоперитонеуму показав їх стабільність та керованість у пацієнтів усіх груп (табл. 1–3). Випадків підвищення $EtCO_2$ більше 45 мм рт.ст. не виявлено, всі анестезії проводилися в умовах помірної гіпервентиляції. У зв'язку з тим, що абсолютна більшість лапароскопічних процедур виконується під загальною анестезією зі штучною вентиляцією легень, практично всі дослідники відзначають значне підвищення тиску в дихальних шляхах, особливо пікового [10].

Водночас показники Pmed були вірогідно вищими при застосуванні тотальної внутрішньовенної анестезії з цільовою концентрацією анестетика (група TCI) та при застосуванні тотальної внутрішньовенної анестезії (група TIVA), ніж при використанні інгаляційного анестетика (рис. 1). Це обумовлено бронходилатаційним ефектом севофлурану, проведенням низькопоточної інгаляційної анестезії [11]. Разом з тим слід зазначити, що підвищення Pmed та Ppeak носило помірний характер.

Відсутність випадків більш вираженого підвищення Ppeak свідчить про раціональний вибір параметрів ШВЛ і помірне підвищення ВЧТ.

Висновки

1. Порівняльні дослідження між групами мають незначні відмінності при використанні севофлурану та пропофолу за методом TCI як складової анестезіологічного забезпечення. Найкраща стабільність та передбачуваність змін гемодинаміки в інтраопераційному періоді були виявлені в групах з застосуванням інгаляційної низькопоточної анестезії севофлураном та інфузією пропофолу за цільовою концентрацією (TCI).

2. Підвищений внутрішньочеревний тиск до 10 мм вод.ст. за рахунок карбоксіперитонеуму тривалістю до 1 години на умовах використання інгаляційного агента севофлуран методом низького потоку або при внутрішньовенній анестезії пропофолом не викликає суттєвих змін показників вентиляції та оксигенації та легко піддається корекції зміною налаштування параметрів вентиляції в наркозній станції.

3. Порівнянність використання інгаляційного агента севофлуран та внутрішньовенного агента пропофол за цільовою концентрацією (TCI) дозволяє рекомендувати останню методику до широкого впровадження за рахунок відсутності необхідності у використанні дорогого обладнання інгаляційної анестезії.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення та аналіз розширеного анестезіологічного моніторингу компонентів анестезіологічного забезпечення глибини наркозного сну та рівня аналгезії з урахуванням різних методів анестезіологічного забезпечення.

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

Список літератури

1. Nagy A.G., Poulin E.C., Girotti M.J. History of laparoscopic surgery. Can. J. Surg. 1992. Vol. 35. P. 271-274.

2. Seed R.F., Shakespeare T.F., Muldoon M.J. Carbon dioxide hemostasis during anesthesia for laparoscopy. Anaesth. 1970. Vol. 25(2). P. 223-225

3. Cunningham A.J., Sorin J.B. Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. Anesth. Analg. 1993. Vol. 76. P. 1120-1124.

4. Loder W.A., Minnich M., Brotman S. Hemodynamic effects of laparoscopic cholecystectomy. American Surg. 1994. Vol. 60. P. 322-325.

5. Караваев Б.И., Головкин А.С., Стамов В.И. Применение методики транспищеводной эхо- и допплерографии для оценки изменений показателей гемодинамики при лапароскопических операциях. Вестник интенсивной терапии. 2006. № 3. С. 48-51.

6. Лебединский К.М. Мониторинг артериального давления. СПб., 2009.

7. Kelman G., Swapp G. Cardiac output and arterial blood gas tension during laparoscopy. Br. J. Anaesth. 1972. Vol. 44. P. 1155-1158.

8. Richardson J.D., Trincle K. Hemodynamic and respiratory alterations with increased intraabdominal pressure. J. Surg. Res. 1976. Vol. 20. P. 401-403.

9. Nesek-Adam V., Mrsić V., Smiljanić A. Pathophysiologic effects of CO_2-pneumoperitoneum in laparoscopic surgery. Acta Med. Croatica. 2007. Vol. 61(2). P. 165-170.

10. Puri J.D., Singh H. Ventilatory effects of laparoscopy under general anesthesia. J. Anesth. 1992. Vol. 68. P. 211-214.

11. Бутров А.В., Рыбина Д.М., Онегин М.А. Анестезия севофлураном при лапароскопических холецистэктомиях. Вестник интенсивной терапии. 2007. № 5. С. 11-12.

Отримано/Received 09.10.2019
Рецензовано/Revised 01.11.2019
Прийнято до друку/Accepted 20.11.2019

Машин А.М.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Сравнение показателей гемодинамики и вентиляции при использовании различных методик анестезиологического обеспечения лапароскопической холецистэктомии

Резюме. ***Актуальность.*** Все шире используются лапароскопические оперативные вмешательства, в том числе у лиц пожилого возраста с серьезными сопутствующими заболеваниями. Ретроспективное изучение осложнений, которые имели место при проведении лапароскопических оперативных вмешательств, продемонстрировало, что абсолютное их большинство не связано с техникой операции, а обусловлено развитием сердечных и легочных нарушений. ***Цель:*** оценка эффективности и безопасности различных вариантов анестезиологического обеспечения лапароскопической холецистэктомии на основании исследования динамики основных гемодинамических и вентиляционных параметров гомеостаза у больных в периоперационном периоде. ***Материалы и методы.*** Обследовано 120 пациентов (средний возраст — 50 (38–63) лет), которым выполнялись оперативные вмешательства по поводу желчнокаменной болезни и острого холецистита методом лапароскопической холецистэктомии. Больные были разделены на 3 группы исследования. Группа TIVA (n = 40) — тотальная внутривенная анестезия (ТВА) на основе пропофола и фентанила с инфузией гипнотика через перфузор. Скорость инфузии пропофола осуществлялась по разработанной болюсно-инфузионной схеме 10–8–6; анестезиолог самостоятельно выбирал достаточную, по его мнению, скорость инфузии пропофола. Группа SEVO (n = 40) — ингаляционная анестезия на основе севофлурана методом низкого потока и фентанила. Группа TCI (n = 40) — ТВА на основе пропофола и фентанила с инфузией гипнотика по целевой концентрации с помощью перфузора B. Braun perfusor space; анестезиолог не должен был нарушать нижнюю (3,5 мкг/мл) и верхнюю (5,5 мкг/мл) границы целевых концентраций препарата в эффекторных зонах (математическая модель Shneider). ***Результаты.*** Показатели гемодинамики во всех группах имели закономерные колебания во время анестезиологической подготовки пациентов на этапах инсуффляции углекислого газа в брюшную полость и десуффляции. Внутрибрюшное давление у пациентов всех групп не превышало 10 мм рт.ст. Во время индукции в анестезию отмечалось снижение показателей системной и центральной гемодинамики. Так, показатели среднего артериального давления по сравнению с исходными данными уменьшались на 17,70 ± 2,33 %, особенно у пациентов группы TIVA ($p < 0,001$). Подобные изменения связаны с тем, что препараты, которые использовались для индукции анестезии, снижали тонус симпатической нервной системы, перераспределяли объем циркулирующей крови в емкостную сосудистую сеть, что способствовало уменьшению преднагрузки, а также за счет периферической вазодилатации. На этапе интубации также отмечалось изменение показателей гемодинамики по типу гипердинамической реакции, что было обусловлено симпатоадреналовой реакцией на ларингоскопию и интубацию. Более выраженные изменения отмечались в группе TIVA. Так, показатели среднего артериального давления по сравнению с предыдущим этапом увеличивались на 22,2 ± 2,9 % ($p < 0,001$). Сопоставление изменений показателей гемодинамики в зависимости от варианта анестезиологического обеспечения показало их статистическую сопоставимость ($p < 0,05$) и менее выраженные колебания в группах TCI и SEVO, чем в группе с тотальной внутривенной анестезией (TIVA). Анализ показателей вентиляции легких и оксигенации (SaO_2, $EtCO_2$) в условиях пневмоперитонеума показал их стабильность и управляемость у пациентов всех групп. Случаев повышения $EtCO_2$ более 45 мм рт.ст. не обнаружено, все анестезии проводились в условиях умеренной гипервентиляции. В то же время показатели среднего давления в дыхательных путях были достоверно выше при применении

тотальной внутривенной анестезии с целевой концентрацией анестетика (группа TCI) и при применении тотальной внутривенной анестезии (группа TIVA), чем при использовании ингаляционного анестетика. Это обусловлено бронходилатирующим эффектом севофлурана, проведением низкопоточной ингаляционной анестезии. ***Выводы.*** Сравнительные исследования между группами имеют незначительные различия при использовании севофлурана и пропофола по методу TCI как составляющей анестезиологического обеспечения. Лучшая стабильность и предсказуемость изменений гемодинамики в интраоперационном периоде были обнаружены в группах с применением ингаляционной низкопоточной анестезии севофлураном и инфузии пропофола по целевой концентрации (TCI). Повышенное внутрибрюшное давление до 10 мм вод.ст. за счет карбоксиперитонеума продолжительностью до 1 часа при использовании ингаляционного агента севофлуран методом низкого потока или при внутривенной анестезии пропофолом не вызывало существенных изменений показателей вентиляции и оксигенации и легко поддавалось коррекции изменением настройки параметров вентиляции.

Ключевые слова: холецистэктомия; лапароскопия; ингаляционная анестезия; esCCO-мониторинг; анестезиология

A.M. Mashin
SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Comparison of hemodynamic and ventilation parameters using various methods of anesthesia for laparoscopic cholecystectomy

Abstract. Laparoscopic surgical interventions are increasingly being introduced, including in the elderly with serious concomitant diseases. A retrospective study of the complications that occurred during laparoscopic surgical interventions demonstrated that their absolute majority is not related to the technique of surgery, but is due to the development of cardiac and pulmonary disorders. The study aimed to assess the effectiveness and safety of various approaches to the anesthetic management of laparoscopic cholecystectomy, based on a study of the dynamics of the main hemodynamic and ventilation parameters of homeostasis in patients in the perioperative period. ***Materials and methods.*** One hundred and twenty patients (mean age 50 (38–63) years) who underwent surgical interventions for gallstone disease and acute cholecystitis using laparoscopic cholecystectomy were examined. Patients were divided into 3 study groups: TIVA group (n = 40) — total intravenous anesthesia (TIVA) based on propofol and fentanyl with hypnotic infusion through the perfusor. Propofol infusion rate was carried out according to the bolus-infusion scheme 10–8–6 developed. The anesthetist independently chose a sufficient, to his opinion, propofol infusion rate; SEVO group (n = 40) — inhalation anesthesia based on sevoflurane low flow and fentanyl; TCI group (n = 40) — TIVA based on propofol and fentanyl with hypnotic infusion at the target concentration using the B. Braun Perfusor Space; an anesthetist was not supposed to violate the lower (3.5 μg/ml) and upper (5.5 μg/ml) boundaries of the target concentrations in the effector zones (Shneider mathematical model). ***Results.*** The hemodynamic parameters in all groups had regular fluctuations during the anesthetic preparation of patients at the stages of carbon dioxide insufflation in the abdominal cavity and desufflation. Intra-abdominal pressure in patients of all groups did not exceed 10 mm Hg. During the induction of anesthesia, a decrease in systemic and central hemodynamics was noted. Thus, the average blood pressure compared with the initial level decreased by 17.7 ± 2.33 %, especially in patients of the TIVA group ($p < 0.001$). Such changes are due to the fact that the drugs used to induce anesthesia reduced the tone of the sympathetic nervous system, redistributed the volume of circulating blood to the capacitive vasculature, which helped to reduce preload, as well as due to the peripheral vasodilation. At the stage of intubation, there was also a change in hemodynamic parameters in the form of a hyperdynamic type of reaction, which was due to the sympathoadrenal reaction to laryngoscopy and intubation. More pronounced changes were noted in the TIVA group. Thus, the average blood pressure compared with the previous stage increased by 22.2 ± 2.9 % ($p < 0.001$). Comparison of changes in hemodynamic parameters depending on the variant of anesthetic management showed their statistical comparability ($p < 0.05$) and less pronounced fluctuations in the TCI and SEVO groups than in the group with total intravenous anesthesia. The analysis of lung ventilation and oxygenation (SaO_2, $EtCO_2$) in conditions of pneumoperitoneum showed their stability and controllability in patients of all groups. There were no cases of increased $EtCO_2$ over 45 mm Hg and all anesthesia were performed under moderate hyperventilation. At the same time, the medium airway pressure (Pmed) was significantly higher with total intravenous anesthesia with a target concentration of anesthetic (TCI group) and with total intravenous anesthesia (TIVA group) than with an inhaled anesthetic. This is due to the bronchodilation effect of sevoflurane, low-flow inhalation anesthesia. ***Conclusions.*** A comparative study showed insignificant differences when using sevoflurane and propofol according to the TCI. The best stability and predictability of hemodynamic changes in the intraoperative period was found in groups using inhaled low-flow anesthesia with sevoflurane and propofol infusion at the target concentration (TCI). Increased abdominal pressure up to 10 mm H_2O due to carboxyperitoneum lasting up to 1 hour when using the sevoflurane inhalation agent by the low-flow method or with intravenous anesthesia with propofol, it did not cause significant changes in ventilation and oxygenation parameters and was easily amenable to correction by changing the ventilation parameter settings.

Keywords: cholecystectomy; laparoscopy; inhalation anesthesia; esCCO-monitoring; anesthesiology

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 616-001:616.831-005.4 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196934

Семененко С.І., Семененко А.І., Поліщук С.С., Вознюк Л.А., Семененко О.М.
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Дослідження впливу ademолу на обмін монооксиду азоту в головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою

Резюме. ***Актуальність.*** *Високі концентрації оксиду азоту (NO) призводять до прогресування порушень мозкового кровообігу на фоні черепно-мозкової травми (ЧМТ). Одним із провідних молекулярних механізмів нейроцитопротекторної дії сучасних фармакологічних препаратів є їх коригувальний вплив на обмін NO.* ***Мета:*** *оцінити вплив ademолу порівняно з амантадином сульфатом на стан системи L-аргінін/NO в головному мозку щурів з ЧМТ.* ***Матеріали та методи.*** *Досліди проведено на щурах-самцях. Експериментальну модель тяжкої ЧМТ створювали із використанням пневматичного пістолета. Терапевтичну дію ademолу при ЧМТ оцінювали в дозі 2 мг/кг внутрішньовенно з інтервалом 2 р/добу протягом 8 діб. Як лікарський засіб для контрольної групи застосовували 0,9% NaCl в дозі 2 мл/кг, а препарат порівняння — амантадину сульфат — у дозі 5 мг/кг. Для визначення ефективності досліджуваних препаратів використовували рівень L-аргініну та сумарну активність NO-синтази.* ***Результати.*** *Порівняльний аналіз ефективності ademолу та амантадину сульфату на 8-му добу спостереження показав, що в групі тварин з ЧМТ, яким застосовували ademол, вміст L-аргініну в мозку був більшим на 112 % ($p < 0,05$), ніж в групі контролю. За цих умов сумарна активність NO-синтази в головному мозку була меншою на 26,6 % ($p < 0,05$) відносно нелікованих тварин з ЧМТ. Натомість у тварин, лікованих амантадином сульфатом, рівень L-аргініну в головному мозку був більшим на 72 % ($p < 0,05$), ніж в групі контрольної патології. При цьому сумарна активність NO-синтази в головному мозку була меншою на 15,4 % ($p < 0,05$).* ***Висновки.*** *Експериментальне моделювання травматичного ураження головного мозку супроводжувалось розвитком в його структурах пертурбацій в системі L-аргінін/NO-синтаза. Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок при ЧМТ є спроможність ademолу попереджувати виснаження в пошкодженому головному мозку запасів амінокислоти L-аргініну та гіперактивацію NO-синтази, причому за вказаним ефектом ademол перевершував амантадину сульфат ($p < 0,05$).*

Ключові слова: *черепно-мозкова травма; мозковий кровообіг; L-аргінін; NO-синтаза*

Вступ

Черепно-мозкову травму (ЧМТ) в медицині сьогодні називають «тихою епідемією» внаслідок зростання масштабів цієї проблеми, низької обізнаності стосовно її значущості та неповноти епідеміологічних даних [1]. Щорічно в світі понад 10 млн людей помирають або шпиталізуються в зв'язку з ЧМТ [2]. Тяжкі форми ЧМТ діагностують у 20–40 % хворих з ЧМТ, при цьому з кожним роком спостерігається тенденція до збільшення числа більш тяжких ушкоджень мозку [2, 3].

ЧМТ є основною та найпоширенішою причиною інвалідизації і смертності осіб віком 20–40 років, смертність від ЧМТ у 10 разів вище, ніж від серцево-судинних захворювань, і в 20 разів вище, ніж від злоякісних новоутворень [4, 5].

Велика кількість дослідників вважають, що основним механізмом розвитку ускладнень на фоні ЧМТ є порушення мозкової гемодинаміки [6–8]. Розвитку розладів судинної регуляції кровопостачання головного мозку на фоні ЧМТ сприяє накопичення вільнорадикальних форм кисню та оксиду азоту (NO), накопичення якого сприяє ураженню та розвитку некрозу нейронів. Провідна роль NO пов'язана з регулюванням судинного тонусу, а саме вазодилатацією, а також впливом на агрегацію та адгезію тромбоцитів. Таким чином, високі концентрації NO призводять до прогресування порушень мозкового кровообігу на фоні церебрального пошкодження [9, 10].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Семененко Святослав Ігорович, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна, e-mail: semenenkos1@rambler.ru; контактний тел.: +38 (067) 747-17-48.
For correspondence: Sviatoslav Semenenko, PhD, Associate Professor at the Department of clinical pharmacy and clinical pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: semenenkos1@rambler.ru; phone: +38 (067) 747-17-48.

Одним із провідних молекулярних механізмів нейроцитопротекторної дії сучасних фармакологічних препаратів є їх коригувальний вплив на обмін NO, зокрема на розвиток в тканинах головного мозку нітрозативного стресу [9]. Тому доцільним було дослідити вплив нового церебропротектора, а саме похідного адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (ademолу) на стан системи монооксиду азоту в головному мозку щурів при ЧМТ.

Мета: оцінити вплив похідного адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (ademолу) порівняно з амантадином сульфатом та 0,9% розчином NaCl на стан системи L-аргінін/NO в головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою.

Матеріали та методи

Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 160–190 г, які перебували у стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з «Загальними принципами роботи на тваринах», затвердженими I Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001), та Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 26.02.2006 р. Експериментальну модель ЧМТ викликали дією потоку вуглекислого газу під тиском, що створювали із використанням газобалонного пневматичного пістолета марки «Байкал МР-654К» (РФ, Іжевськ, № сертифікату РОСС RU МЖ03.В02518) та балонів вуглекислого газу (маса зрідженого CO_2 — 12 г) під тиском (Crosman, США, № серії 456739). Щурам в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг) після катетеризації стегнової вени та налагодження можливості здійснювати інфузію через інфузомат робили правобічну кістково-пластичну трепанацію черепа у проєкції середньої мозкової артерії, з діаметром отвору 5 мм^2. Після фіксації щура в положенні на животі вниз головою здійснювали постріл з фіксованої відстані (постріл впритул), кістковий фрагмент на окісті разом із апоневрозом повертали на місце і рану зашивали пошарово. Таким чином моделювалася ЧМТ тяжкого ступеня.

Терапевтичну дію ademолу (ademол, Дарниця, Україна, 10 ампул по 5 мл концентрацією 1 мг/мл) на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні дози 2 мг/кг внутрішньовенно (в/в). Лікування відбувалось шляхом повільної внутрішньовенної інфузії інфузоматом, яка тривала 2 год, 2 р/добу (через кожні 12 год) упродовж 8 діб. Лікування розпочинали через 1 год після моделювання патологічного стану. Псевдооперованих тварин піддавали всім втручанням (наркоз, розріз шкіри, кістково-пластична трепанація черепа), за виключенням маніпуляцій, які безпосередньо могли б призвести до травматичного ураження мозку, що нівелювало вплив травматичних умов експерименту. Їм також вводили еквівалентну кількість 0,9% розчину NaCl до дози ademолу. Як лікарський засіб для контрольної групи застосовували 0,9% розчин NaCl в дозі 2 мл/кг в/в у тому ж режимі, а у групі порівняння амантадину сульфат (ПК-Мерц, Merz Pharmaceuticals, Швейцарія, 200 мг/500 мл) на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні 5 мг/кг внутрішньовенно у тому ж режимі.

Рівень L-аргініну визначали за реакцією Сакагучі, яка включає утворення забарвленого комплексу аргініну з альфа-нафтолом в присутності гіпобромідy в лужному середовищі. Сумарну активність NO-синтази (КФ 1.14.13.39) встановлювали за кількістю утвореного нітрит-аніону (NO_2^-) після інкубації пост'ядерного супернатанту гомогенату мозку протягом 60 хв у середовищі, 1 мл якого містив 50 мМ KH_2PO_4-NaOH-буфер (pH 7,0), 1 мМ $MgCl_2$, 2 мМ $CaCl_2$, 1 мМ НАДФН, 2,2 мМ L-аргініну [11].

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Стьюдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта — за його відсутності, парний критерій Ť Вілкоксона — для визначення змін у динаміці всередині групи, кутове перетворення Фішера [12] — при обліку результатів в альтернативній формі (наявність або відсутність певної ознаки). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Вивчення можливих механізмів захисної дії похідного адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (ademолу) порівняно з 0,9% розчином NaCl та амантадину сульфатом (табл. 1) на травматично пошкоджений головний мозок у щурів показало, що у псевдооперованих тварин вміст L-аргініну коливався в діапазоні 58,9–64,2 нмоль/мг протеїну, а сумарна активність NO-синтази — 113–134 пмоль/хв на 1 мг протеїну. Станом на 8-му добу ЧМТ реєструвалось зниження запасів L-аргініну на 54,4 % ($p < 0,05$) та зростання сумарної активності NO-синтази в головному мозку щурів на 46,8 % ($p < 0,05$) порівняно з псевдооперованими тваринами. За цих умов рівень L-аргініну в мозку змінювався від 24,7 до 30,0 нмоль/мг протеїну, а сумарна активність NO-синтази була в межах 172–189 пмоль/хв на 1 мг протеїну.

Таблиця 1. Вплив курсової 8-денної інфузії ademолу й амантадину сульфату на стан системи L-аргінін/NO в головному мозку щурів із черепно-мозковою травмою (M ± m), n = 7

Групи тварин	Показник	
	L-аргінін, нмоль/мг протеїну	NO-синтаза, пмоль/хв на 1 мг протеїну
Псевдооперовані тварини + 0,9% розчин NaCl	60,8 ± 0,9	123,00 ± 3,28
ЧМТ + 0,9% розчин NaCl (контрольна патологія)	27,70 ± 0,79'	180,00 ± 2,78'
ЧМТ + ademол, 2 мг/кг в/в	58,80 ± 0,73', *, #	132,00 ± 1,65', *, #
ЧМТ + амантадину сульфат, 5 мг/кг в/в	47,70 ± 0,86', *	152,00 ± 3,06', *

Примітки: ' — p < 0,05 відносно псевдооперованих тварин; * — p < 0,05 відносно групи контрольної патології; # — p < 0,05 відносно амантадину сульфату.

Використання досліджуваних препаратів, таких як ademol та амантадину сульфат, на тлі ЧМТ попереджує виснаження в головному мозку запасів амінокислоти L-аргініну та гіперактивацію NO-синтази, причому за вказаним ефектом ademol значно випереджав амантадину сульфат (табл. 1). У групі тварин з ЧМТ, яким застосовували ademol, вміст L-аргініну в мозку був більшим на 112 % ($p < 0,05$), ніж в групі контрольної патології, і коливався в межах 57,2–61,8 нмоль/мг протеїну (P_5–P_{95}). За цих умов сумарна активність NO-синтази в головному мозку була меншою на 26,6 % ($p < 0,05$) відносно нелікованих тварин з ЧМТ і знаходилась в діапазоні 126–137 пмоль/хв на 1 мг протеїну (P_5–P_{95}). Натомість у тварин, лікованих амантадином сульфатом, рівень L-аргініну в головному мозку був більшим на 72 % ($p < 0,05$), ніж в групі контрольної патології, і коливався в межах 44,8–50,1 нмоль/мг протеїну (P_5–P_{95}). При цьому сумарна активність NO-синтази в головному мозку була меншою на 15,4 % ($p < 0,05$) відносно нелікованих тварин з ЧМТ і знаходилась в діапазоні 142–162 пмоль/хв на 1 мг протеїну (P_5–P_{95}).

Обговорення

ЧМТ характеризується пошкодженням тканин головного мозку, що супроводжується набряком головного мозку, підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру, розвитком посттравматичних когнітивних порушень. ЧМТ може спричиняти розвиток глутамат-індукованої цитотоксичності, активує вивільнення запальних цитокінів з клітин мозку (мікроглії, нейронів, астроцитів), активує оксидантний та нітрозативний стрес, що зрештою призводить до апоптозу чи некрозу клітин головного мозку [9, 13].

Експериментальне моделювання травматичного ураження головного мозку у щурів супроводжувалось розвитком в його структурах пертурбацій в системі L-аргінін/NO-синтаза.

Останніми роками обговорюється важлива роль в механізмах вторинного пошкодження головного мозку оксиду азоту. Джерелом NO (синтезованого з L-аргініну) у центральній нервовій системі (ЦНС) є NO-синтаза ендотеліоцитів (ендотеліальна синтаза — eNOS), нейроглії і астроцитів (нейрональна синтаза — nNOS). У багатьох дослідженнях продемонстровано, що у фізіологічних концентраціях NO виконує надзвичайно різноманітні функції в ЦНС: регулює не тільки системний артеріальний тиск, але і регіонарний тонус судин, контролює активність нейронів, регуляцію викиду нейромедіаторів тощо. Також NO відіграє ключову роль в механізмах формування пероксинітритів, які належать до найбільш потужних прооксидантів і, таким чином, можуть забезпечувати патогенетичні механізми розвитку посттравматичних порушень [9, 14].

Досліджено, що в гострому посттравматичному періоді ЧМТ інгібування eNOS на тлі високої активності iNOS погіршує кровопостачання та сприяє прогресуванню набряку головного мозку. При дослідженні мозку загиблих від ЧМТ встановлено, що рівень експресії iNOS різко наростає вже через 4–8 годин після забиття головного мозку, максимальна активність її реєструється через 24–48 годин і зберігається підвищеною ще 10 діб. Токсичну дію надлишку NO вчені пов'язують з порушенням мітохондріального окисного фосфорилювання, утворенням пероксинітриту та гіперактивацією ПОЛ, ковалентною модифікацією білків при взаємодії з їх SH-групами, пошкодженням ДНК, а також посиленням недостатності трофічного забезпечення головного мозку [9, 13–15].

Аналіз лікувальної ефективності ademolу на 8-му добу спостереження показав, що в групі тварин з ЧМТ, яким застосовували даний препарат, вміст L-аргініну в мозку був більшим на 112 % ($p < 0,05$), ніж в групі контролю, та сумарна активність NO-синтази в головному мозку була меншою на 26,6 % ($p < 0,05$) відносно нелікованих тварин з ЧМТ. Таким чином, серед нейроцитопротекторних властивостей ademolу слід виділити його здатність попереджувати розвиток нітрозативного стресу та збільшувати запаси амінокислоти L-аргініну в клітинах головного мозку за умов ЧМТ.

Висновки

1. Експериментальне моделювання травматичного ураження головного мозку у щурів супроводжувалось розвитком в його структурах пертурбацій в системі L-аргінін/NO-синтаза.

2. Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок при ЧМТ є спроможність ademolу попереджувати виснаження в пошкодженому головному мозку запасів амінокислоти L-аргініну та гіперактивацію NO-синтази, причому за вказаним ефектом ademol перевершував амантадину сульфат ($p < 0,05$).

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

Список літератури

1. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition Reviewed for evidence-based integrity and endorsed by the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons. September 2016/https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines for Management of Severe TBI 4th_Edition.pdf.

2. Majdan M., Plancikova D., Brazinova A., Rusnak M., Nieboer D., Feigin V., Maas A. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. Lancet Public Health. 2016 Dec. 1(2). e76-e83. doi: 10.1016/S2468-2667(16)30017-2.

3. Abou El Fadl M.H., O'Phelan K.H. Management of Traumatic Brain Injury: An Update. Neurosurg. Clin. N. Am. 2018. 29(2). 213-221.

4. Llompart-Pou J.A., Pérez-Bárcena J. Geriatric traumatic brain injury: An old challenge. Med. Intensiva. 2019. 43(1). 44-46.

5. Gardner R.C., Dams-O'Connor K., Morrissey M.R., Manley G.T. Geriatric Traumatic Brain Injury: Epidemiology, Outcomes, Knowledge Gaps, and Future Directions. J. Neurotrauma. 2018. doi: 10.1089/neu.2017.5371.

6. Семененко А.И. Оценка терапевтического эффекта 0,9% раствора NaCl по показателям церебральной гемодинамики при ишемии-реперфузии головного мозга крыс. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014. 3(47). 49-52.

7. Hatefi M., Behzadi S., Dastjerdi M.M., Ghahnavieh A.A., Rahmani A., Mahdizadeh F., Hafezi Ahmadi M.R., Asadollahi K. Correlation of Homocysteine with Cerebral Hemodynamic Abnormality, Endothelial Dysfunction Markers, and Cognition Impairment in Patients with Traumatic Brain Injury. World Neurosurg. 2017. 97. 70-79. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.080.

8. Семененко А.І., Кобеляцький Ю.Ю., Кондрацький Б.О., Семененко І.Ф. Особливості впливу деяких інфузійних розчинів на церебральну гемодинаміку при гострому ішемічному інсульті. Медицина невідкладних станів. 2016. 4(75). 118-121.

9. Uzan M., Tanriover N., Bozkus H. Nitric Oxide (NO) metabolism in the cerebrospinal fluid of patients with severe head injury: inflammation as a possible cause of elevated no metabolites. Surg. Neurol. 2001. 56(6). 350-356.

10. Ved R., Zaben M. Biomarkers for traumatic brain injury. 2018. 10. 855-852.

11. Гула Н.М., Косякова Г.В., Бердишев А.Г. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозотоциніндукованим діабетом. Укр. біохім. журн. 2007. 79(5). 153-158.

12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.

13. Werner C., Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. Br. J. Anaesth. 2007. 99. 4-9.

14. Schwarzmaier S.M., Terpolilli N.A., Dienel A., Gallozzi M., Schinzel R., Tegtmeier F., Plesnila N. Endothelial nitric oxide synthase mediates arteriolar vasodilatation after traumatic brain injury in mice. J. Neurotrauma. 2015. 32(10). 731-738.

15. Huang X., Wan D., Lin Y., Xue N., Hao J., Ma N., Pei X., Li R., Zhang W. Endothelial Progenitor Cells Correlated with Oxidative Stress after Mild Traumatic Brain Injury. Yonsei Med. J. 2017. 58(5). 1012-1017.

Отримано/Received 19.11.2019
Рецензовано/Revised 02.12.2019
Прийнято до друку/Accepted 14.12.2019

Семененко С.И., Семененко А.И., Полищук С.С., Вознюк Л.А., Семененко О.Н.
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Исследование влияния адемола на обмен оксида азота в головном мозге крыс с черепно-мозговой травмой

Резюме. ***Актуальность.*** Высокие концентрации оксида азота (NO) приводят к прогрессированию нарушений мозгового кровообращения на фоне черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Одним из ведущих молекулярных механизмов нейроцитопротекторного действия современных фармакологических препаратов является их корректирующее воздействие на обмен NO. ***Цель:*** оценить влияние адемола по сравнению с амантадином сульфатом на состояние L-аргинин/NO в головном мозге крыс с ЧМТ. ***Материалы и методы.*** Опыты проведены на крысах-самцах. Экспериментальную модель тяжелой ЧМТ создавали с использованием пневматического пистолета. Терапевтическое действие адемола при ЧМТ оценивали в дозе 2 мг/кг с интервалом 2 р/сутки в течение 8 суток. В качестве лекарственного средства для контрольной группы применяли 0,9% NaCl в дозе 2 мл/кг, а препарата сравнения — амантадина сульфат в дозе 5 мг/кг. Для определения эффективности исследуемых препаратов использовали уровень L-аргинина и суммарную активность NO-синтазы. ***Результаты.*** Сравнительный анализ эффективности адемола и амантадина сульфата на 8-е сутки наблюдения показал, что в группе животных с ЧМТ, которым применяли адемол, содержание L-аргинина в мозге было больше на 112 % ($p < 0,05$), чем в группе контроля. В этих условиях суммарная активность NO-синтазы в головном мозге была меньше на 26,6 % ($p < 0,05$) относительно нелеченых животных с ЧМТ. Зато у животных, леченных амантадином сульфатом, уровень L-аргинина в головном мозге был больше на 72 % ($p < 0,05$), чем в группе контрольной патологии. При этом суммарная активность NO-синтазы в головном мозге была меньше на 15,4 % ($p < 0,05$). ***Выводы.*** Экспериментальное моделирование травматического поражения головного мозга сопровождалось развитием в его структурах пертурбаций в системе L-аргинин/NO-синтаза. Одним из патогенетических механизмов защитного действия на головной мозг при ЧМТ является способность адемола предупреждать истощение в поврежденном мозге запасов аминокислоты L-аргинина и гиперактивацию NO-синтазы, причем по указанному эффекту адемол превосходил амантадина сульфат ($p < 0,05$).

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; мозговое кровообращение; L-аргинин; NO-синтаза

S.I. Semenenko, A.I. Semenenko, S.S. Polishchuk, L.A. Vozniuk, O.N. Semenenko
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Investigation of ademol effect on the exchange of nitrogen monoxide in the brain of rats with traumatic brain injury

Abstract. ***Background.*** High concentrations of nitric oxide (NO) lead to the progression of cerebral circulation disorders against a background of traumatic brain injury (TBI). One of the leading molecular mechanisms of the neurocytoprotective action of modern pharmacological agents is their corrective effect on NO metabolism. ***Purpose.*** To evaluate the effect of ademol compared with amantadine sulfate on the state of the L-arginine/NO system in the brain of TBI rats. ***Materials and methods.*** The experiments were performed on male rats. An experimental model of heavy TBI was created using a pneumatic gun. The therapeutic effect of ademol in TBI was evaluated at a dose of 2 mg/kg intravenously twice per day for 8 days. As a drug for the control group 0.9% NaCl at a dose of 2 ml/kg was used, and the comparison drug was amantadine sulfate at a dose of 5 mg/kg. To determine the effectiveness of the study drugs the level of L-arginine and the total activity of NO-synthases were used. ***Results.*** A comparative analysis of the efficacy of ademol and amantadine sulfate on the 8th day of observation showed that in the TBI group of animals treated with ademol, L-arginine content in the brain was higher by 112 % ($p < 0.05$) than in the control group. Under these conditions, the total activity of NO-synthase in the brain was lower by 26.6 % ($p < 0.05$) compared to untreated TBI animals. However, in animals treated with amantadine sulfate, the level of L-arginine in the brain was 72.0 % higher ($p < 0.05$) than in the control pathology group. The total activity of NO-synthase in the brain was lower by 15.4 % ($p < 0.05$). ***Conclusion.*** Experimental modelling of traumatic brain injury was accompanied by the development in its structures of perturbations in the L-arginine/NO-synthase system. One of the pathogenic mechanisms of the brain protective effect on TBI is the ability of ademol to prevent depletion of L-arginine amino acid reserves in the damaged brain and hyperactivation of NO-synthase, with ademol exceeding amantadine sulfate ($p < 0.05$).

Keywords: traumatic brain injury; brain circulation; L-arginine; NO-synthase

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ ®

УДК 618.39-036.3/.4-06:[616.857-07]-055.2"364" DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196935

Романенко І.Ю.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Головний біль напруження й мігрень у жінок із загрозливим перериванням вагітності: клініко-діагностичні аспекти

Резюме. ***Актуальність.*** *Загроза переривання вагітності (ЗПВ) — найпоширеніше ускладнення вагітності, що виникає в 15–20 % випадків триваючої вагітності. Головний біль (ГБ) — одна з частих скарг під час вагітності, поширеність ГБ у вагітних жінок досягає 35 %.* ***Мета дослідження:*** *вивчити поширеність і клінічні особливості головного болю напруження (ГБН) та мігрені у вагітних із ЗПВ в I і II триместрах, які проживають в Луганській області, для удосконалення лікувально-профілактичних заходів та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у таких жінок.* ***Матеріали та методи.*** *Обстежені 84 вагітні у I і II триместрах вагітності, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу ЗПВ в лікарнях, що розташовані в Луганській області (група I). Контрольну групу становили 47 вагітних жінок із необтяженим анамнезом та фізіологічним перебігом вагітності аналогічного гестаційного терміну та місця проживання (група II). Усім вагітним було проведено клініко-акушерське обстеження, для оцінки суб'єктивної вираженості ГБ використовувався метод візуально-аналогової шкали (ВАШ), для якісної характеристики ГБ — больовий опитувальник Мак-Гілла.* ***Результати.*** *Встановлено, що інтенсивність ГБН за ВАШ становила Me (Q1–Q3) = 3,40 (2,90–3,78) у групі I та 2,05 (1,43–3,05) — у групі II (p = 0,015). Інтенсивність мігрені за ВАШ становила Me (Q1–Q3) = 6,45 (4,30–7,18) і 5,15 (5,10–5,20) відповідно (p = 0,533). Пацієнти групи I більш емоційно описують свій ГБ та використовують більше дескрипторів для сенсорної й афективної характеристики ГБ. У вагітних групи I виявлено позитивний кореляційний зв'язок між віком та афективними характеристиками ГБН: індекс числа вибраних дескрипторів для афективної шкали (r = 0,590, p = 0,002), ранговий індекс болю для афективної шкали (r = 0,478, p = 0,018).* ***Висновки.*** *Поширеність ГБН серед вагітних із ЗПВ зустрічається в 1,92, мігрені — в 1,12 раза частіше порівняно із здоровими вагітними і становить 28,57 і 4,76% відповідно. У вагітних із ЗПВ показники інтенсивності за ВАШ ГБН в 1,66, мігрені — в 1,25 раза перевищували дані контрольної групи, медіанне значення інтенсивності ГБН було вірогідно вище.*

Ключові слова: *вагітність; загрозливе переривання вагітності; головний біль напруження; мігрень; візуально-аналогова шкала; больовий опитувальник Мак-Гілла*

Вступ

Загроза переривання вагітності (ЗПВ) — найпоширеніше ускладнення вагітності, що виникає в 15–20 % випадків триваючої вагітності і пов'язане з передчасними пологами та низькою масою тіла при народженні, прееклампсією, передчасним розривом плодових оболонок, відшаруванням плаценти [1, 2]. Передчасні пологи у короткостроковій перспективі є основною причиною смерті новонароджених і другою причиною смертності дітей віком до 5 років [3]. Оцінки, засновані на останніх даних із 107 країн, показують, що в 2014 році близько 10,6 % живонароджень у всьому світі (14,84 мільйона) були передчасними. Існують значні відмінності в показниках між країнами (8,7 % в Європі проти 13,55 % в Північній Африці) [4]. Незважаючи на успіхи у вивченні етіології, патогенезу, розробці різних методів діагностики і лікування загрози переривання вагітності, частота невиношування залишається стабільною [5, 6].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Романенко Ірина Юріївна, кандидат медичних наук, доцент, провідний науковий співробітник, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; тел.: +38 (050) 835-99-50, e-mail: iryna.romanenko@gmail.com
For correspondence: Iryna Romanenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Leading Researcher, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; phone: +38 (050) 835-99-50, e-mail: iryna.romanenko@gmail.com

Затяжні збройні конфлікти створюють не тільки політичні, правові, соціально-економічні проблеми, формують міграційні потоки населення, але й впливають на соматичне та психічне здоров'я людей. Жінки, залучені в збройний конфлікт, часто знаходяться під впливом травмуючих подій і щоденних стресів з ризиком підвищеного рівня психічних розладів; вагітність сама собою є критичним етапом у розвитку особистості жінки. Вагітні дуже сприйнятливі до різних впливів навколишнього середовища. Під час вагітності психічне благополуччя виражається в здатності майбутньої матері адекватно проявляти свою поведінку, регулювати свій психічний стан, адаптуючись до умов кризової ситуації [7].

Головний біль (ГБ) — це одна з найбільш актуальних проблем сучасного суспільства. Поодинокі епізоди короткочасного ГБ відчуває практично кожна людина, а у 46 % дорослого населення він виникає систематично [8]. У дослідженні Global Burden of Disease Survey 2015 ГБ визнаний третім за поширеністю розладом і сьомим серед причин інвалідності в усьому світі [9]. Первинний ГБ зустрічається значно частіше і становить 95–98 % усіх форм цефалгій. Головний біль напруження (ГБН) і мігрень (М) є найпоширенішими видами первинного ГБ — 30–78 і 15 % відповідно [10].

ГБ — одна з частих скарг під час вагітності, поширеність головного болю у вагітних жінок досягає 35 % [11–14]. За даними багатьох авторів, на сьогодні ГБН не корелює з будь-якими несприятливими наслідками вагітності [15, 16]. Мігрень на даний час є встановленим чинником ризику розвитку прееклампсії і може впливати на ризик розвитку ішемічного інсульту під час вагітності. Діагностична пильність повинна бути підвищена за наявності гіпертонічних розладів, симптомів «червоних прапорців» для виключення вторинного головного болю [17–20].

Дослідження показують поступове зниження середньої інтенсивності і тривалості ГБ протягом вагітності [21, 22]. У середньому у 25 % пацієнтів з М продовжують спостерігатися напади під час вагітності, при цьому гіперемезія, патологічний перебіг вагітності і менструальна мігрень перед вагітністю пов'язані з відсутністю поліпшення [18, 23]. Дані досліджень не демонструють відмінностей в частоті або перебігу М у першовагітних і повторновагітних жінок [23, 24].

Мета дослідження: вивчити поширеність і клінічні особливості головного болю напруження та мігрені у вагітних із загрозливим перериванням вагітності в I і II триместрах, які проживають в Луганській області, для удосконалення лікувально-профілактичних заходів і профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у таких жінок.

Матеріали та методи

Були обстежені 84 вагітні в I і II триместрах вагітності, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу ЗПВ в лікарнях Луганської області в 2015–2017 роках (група I). Контрольну групу (група II) становили 47 вагітних жінок із необтяженим анамнезом і фізіологічним перебігом вагітності аналогічного гестаційного терміну та місця проживання. Перед початком обстеження кожна досліджувана підписала інформовану згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування й обробку персональних даних. Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Критеріями включення в основну групу були наявність симптомів загрозливого переривання вагітності, терміни гестації, відповідні I і II триместрам вагітності.

Спостереження та клінічне обстеження жінок проводилося відповідно до рекомендацій, викладених у наказах МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та від 03.11.2008 № 624 «Клінічний протокол «Невиношування вагітності». Усім вагітнім було проведено комплексне обстеження, що включало, крім клініко-акушерського дослідження, заповнення пацієнткою спеціально розробленої карти комплексного обстеження.

Використовувався метод візуально-аналогової шкали (ВАШ), який дозволяє оцінити суб'єктивну вираженість ГБ, вказавши її ступінь на прямій лінії довжиною 10 см, кінці якої відповідають крайнім ступенями інтенсивності болю («відсутність болю» на одному кінці, «нестерпний біль» — на іншому) [25].

Для якісної характеристики ГБ використовувався больовий опитувальник Мак-Гілла, який складається з 78 прикметників (дескрипторів), які розбиті на 3 класи. Перший клас (13 пунктів) дає можливість оцінити сенсорну характеристику болю. Другий клас (6 пунктів) характеризує біль на психоемоційному рівні. Третій клас (1 пункт) являє собою вербальну шкалу характеру болю. При заповненні опитувальника пацієнт вибирає слова, що відповідають його відчуттям в даний момент, в будь-якому з 20 підкласів (не обов'язково в кожному). Кожне вибране слово має числовий показник, що відповідає порядковому номеру слова в підкласі. Підрахунок зводиться до визначення двох показників:

1) індекс числа вибраних дескрипторів (ІЧВД), який представляє кількість (суму) вибраних слів;

2) ранговий індекс болю (РІБ) — сума порядкових номерів дескрипторів у підкласах. Показники були розраховані для сенсорної та афективної шкал окремо.

Евалюативна шкала за своєю суттю є вербальною шкалою рейтингів, в якій вибране слово відповідає певному рівню [26].

Статистична обробка даних проводилася з використанням програми SPSS 17.0 и Microsoft Excel for Windows (2013). Нормальність розподілу даних кількісного типу визначали за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Оцінювалися вірогідні відмінності за допомогою непараметричного теста Манна — Уїтні для

незалежних вибірок, проводився аналіз рангових кореляцій за Спірменом. Дані наведені у вигляді Me (Q1–Q3), де Me — медіана, Q1 — 25-й квартиль, Q3 — 75-й квартиль. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати та обговорення

Середній вік жінок основної групи становив 26,00 (22,00–33,00), контрольної — 27,00 (24,00–32,00) року (p = 0,808). Переважна більшість жінок перебувала у зареєстрованому шлюбі — 71 (84,52 %) і 39 (82,98 %) відповідно. Найбільше число пацієнток спостерігалося у віці 20–30 років (55 (65,48 %) і 34 (72,34 %) особи відповідно), тобто серед активної та працездатної частини населення (рис. 1).

Індекс маси тіла (ІМТ) становив 22,27 (20,57–24,64) і 21,83 (20,05–25,95) кг/м^2 відповідно (p = 0,750). Кількість жінок із ІМТ ≥ 26 — 14 (16,67 %) і 9 (19,15 %) відповідно. Середній вік менархе в основній групі — 13,00 (12,00–14,00), у контрольній — 13,00 (12,00–14,00) року. Соматична захворюваність вагітних представлена хворобами дихальних шляхів (15 (17,86 %) і 6 (12,77 %) жінок відповідно), вказівки на захворювання сечовивідних шляхів були у 8 (9,52 %) і 2 (4,26 %), гіперплазія щитоподібної залози I–II ступеня, еутиреоз відзначалися в 10 (11,91 %) і 2 (4,26 %), поліноз — у 9 (10,71 %) і 4 (8,51 %) пацієнток відповідно.

Вагітність була першою у 44 (52,38 %) і 25 (53,19 %) жінок відповідно. Пологи в анамнезі — у 35 (41,67 %) і 19 (40,43 %), штучні аборти — у 22 (26,19 %) і 14 (29,79 %), мимовільні аборти — у 6 (7,14 %) і 2 (4,26 %), аборт, що не відбувся, — у 9 (10,71 %) і 2 (4,26 %) осіб відповідно.

Про наявність хоча б одного епізоду головного болю під час вагітності повідомили 28 (33,33 %) жінок групи I і 9 (12,77 %) — групи II (p = 0,084). Найбільш поширеним типом ГБ в обох групах, як і в популяції в цілому, був ГБН, що зафіксований у 24 (28,57 %) пацієнток основної групи та у 7 (14,89 %) — контрольної (p = 0,077), мігрень без аури була відповідно у 4 (4,76 %) і 2 (4,26 %) жінок (p = 0,894). Діагнози встановлені відповідно до діагностичних критеріїв Міжнародної класифікації головного болю (3-тя редакція) [10]. Інтенсивність ГБН за ВАШ в основній групі була вірогідно вище і становила Me (Q1–Q3) = 3,40 (2,90–3,78) у групі I та 2,05 (1,43–3,05) — у групі II (p = 0,015). Інтенсивність мігрені за ВАШ вірогідно не відрізнялась і становила Me (Q1–Q3) = 6,45 (4,30–7,18) і 5,15 (5,10–5,20) відповідно (p = 0,533).

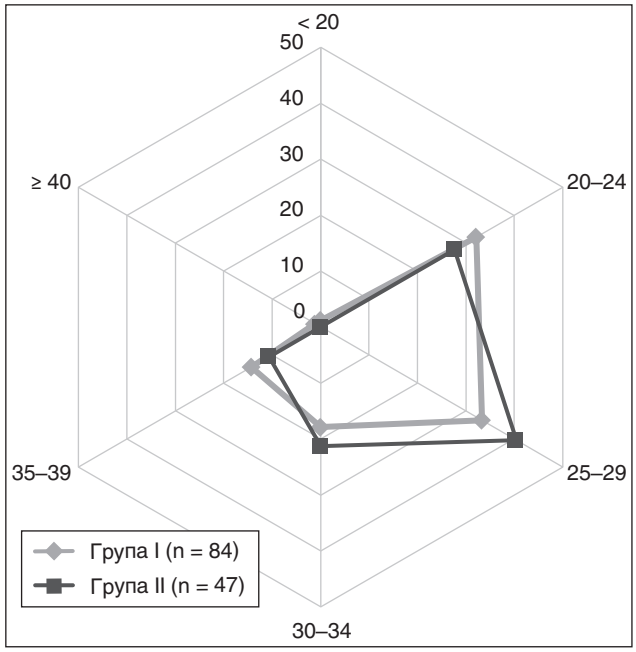


Рисунок 1. Розподіл обстежених жінок за віком (%)

За даними больового опитувальника Мак-Гілла, у пацієнтів I та II групи зустрічались такі дескриптори ГБН: стискаючий — в 11 (45,83 %) і 2 (28,57 %), що тягне — у 10 (41,67 %) і 3 (42,86 %), що давить — у 9 (37,50 %) і 3 (42,86 %), що викручує — у 8 (33,33 %) і 2 (28,57 %), що ниє — у 13 (54,17 %) і 3 (42,86 %), що пронизує — у 5 (20,83 %) й 1 (14,29 %), що стомлює — у 8 (33,33 %) й 1 (14,29 %), що вимотує — у 4 (16,67 %) й 1 (14,29 %) відповідно. ГБ викликав тривогу у 16 (66,67 %) і 2 (28,57 %), пригнічував — у 5 (20,83 %) й 1 (14,29 %), дратував — у 3 (12,50 %) й 1 (14,29 %), злив — у 2 (8,33 %) й 1 (14,29 %), знесилював — у 9 (37,50 %) й 1 (14,29 %) особи відповідно. Біль як перешкоду сприймали 11 (45,83 %) і 5 (71,43 %) жінок відповідно, як досаду та страждання — відповідно 5 (20,83 %) і 2 (8,33 %) пацієнтки групи I. Біль як слабкий оцінювали 11 (45,83 %) і 5 (71,43 %), як помірний — 9 (37,50 %) і 2 (28,57 %) особи відповідно, як сильний — 4 (17,65 %) обстежені основної групи.

Для характеристики мігренозного ГБ пацієнтки групи I та II використовували такі дескриптори: пульсуючий — 3 (75,00 %) і 1 (50,00 %), подібний електричному розряду — 1 (25,00 %) й 1 (50,00 %), гострий — 3 (75,00 %) і 2 (100,00 %), колючий — 2 (50,00 %) й 1 (50,00 %), що розпирає — 2 (50,00 %) й 1 (50,00 %), що стомлює — 2 (50,00 %) і 2 (100,00 %), що пригнічує — 3 (75,00 %) й 1 (50,00 %), супроводжується нудотою — 5 (100,00 %) й 1 (50,00 %), знесилює — у 3 (75,00 %) і 2 (100,00 %) випадках відповідно. Головний біль викликав тривогу у 3 (75,00 %), страх — в 1 (25,00 %), дратував — в 1 (25,00 %), злив — в 1 (25,00 %), вимотував — 3 (75,00 %) осіб групи I. Біль як страждання сприймали 2 (50,00 %), як перешкоду — 1 (25,00 %), як мучення — 1 (25,00 %) пацієнтка групи I. Біль як помірний оцінювали 3 (75,00 %) й 1 (50,00 %), як сильний — 1 (25,00 %) й 1 (50,00 %) обстежена відповідно.

Пацієнти групи I порівняно з групою II більш емоційно описують свій ГБ та використовують більше дескрипторів для сенсорної та афективної характеристики ГБ. Так, для сенсорної характеристики 6 і більше дескрипторів (із 13 можливих) в групі I використовували 10 (41,47 %) жінок із ГБН та 2 (50 %) — з мігренню, у контрольній групі — не зафіксовано; для характеристики болю на психоемоційному рівні за даними афективної шкали 4 та більше дескрипторів (із 6 можливих) використовували 9 (37,50 %) та 2 (50,00 %) особи відповідно, у контрольній групі — не зареєстровано; за евалюативною шкалою інтенсивність ГБ як сильний від-

Таблиця 1. Результати тестування за опитувальником Мак-Гілла

Показники					
	Індекс числа вибраних дескрипторів, Me (Q1–Q3)		Ранговий індекс болю Me (Q1–Q3)		Евалюативна шкала Me (Q1–Q3)
	Сенсорний	Афективний	Сенсорний	Афективний	
Група I, ГБН	5,00 (5,00–6,00)*	4,00 (4,00–5,00)*	9,00 (4,00–10,75)	7,50 (6,00–8,00)*	2,00 (1,25–2,00)
Група I, М	6,50 (6,00–9,25)	6,00 (6,00–6,00)	12,50 (12,00–13,75)	8,50 (8,00–12,00)	2,50 (2,00–3,00)
Група II, ГБН	4,00 (2,50–4,75)	2,00 (2,00–2,00)	4,50 (2,50–5,75)	2,00 (2,00–2,75)	1,00 (1,00–1,75)
Група II, М	4,50 (4,00–5,00)	3,00 (3,00–3,00)	5,00 (4,00–6,00)	3,00 (3,00–3,00)	2,50 (2,00–3,00)

Примітка: рівень істотності відмінності — p < 0,01 при порівнянні пацієнтів груп I і II.

значали 4 (16,67 %) й 1 (25,00 %) пацієнтка відповідно, у контрольній групі — 1 (25,00 %) вагітна з М.

Міжгрупове порівняння за допомогою тесту Манна — Уїтні виявило в групі I вірогідно більш високі показники больового опитувальника Мак-Гілла стосовно ГБН: ІЧВД для сенсорної шкали (p = 0,024), ІЧВД для афективної шкали (p = 0,000), РІБ для афективної шкали (p = 0,000) порівняно з групою II (табл. 1).

У групі I у пацієнтів з ГБН був виявлений статистично значущий кореляційний зв'язок між віком та ІЧВД для афективної шкали (r = 0,590, p = 0,002), РІБ для афективної шкали (r = 0,478, p = 0,018).

У нашому дослідженні ми виявили, що серед вагітних групи I поширеність ГБН і М становить 28,57 і 4,76 % відповідно, що збігається з даними дослідження MIGRA, даними B. Raffaelli із співавт. [11, 24].

Поширеність ГБН серед вагітних із ЗПВ перевищує дані контрольної групи, хоча статистично не підтверджено. Механізм ГБН не зовсім ясний, однак відомі фактори, що сприяють його розвитку. Провідне значення надається емоційним порушенням. Можна припустити, що наявність загрозливого переривання вагітності негативно впливає на психоемоційний стан жінки і є стресорним фактором, що впливає на складні патогенетичні механізми формування ГБН.

Ми не виявили значного впливу паритету на перебіг ГБ під час вагітності. Інтенсивність ГБН за ВАШ в основній групі була вірогідно вище, показники інтенсивності мігрені вірогідно не відрізнялись.

Пацієнти групи I порівняно з групою II більш емоційно описують свій ГБ та використовують більше дескрипторів для сенсорної та афективної характеристики ГБ, що підтверджує думку про вагітних із ЗПВ як одну із уразливих груп населення, залученого до збройного конфлікту. Виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок між афективними показниками ГБН та показником віку в основній групі.

Висновки

Поширеність ГБН серед вагітних із ЗПВ зустрічається в 1,92, мігрені — в 1,12 раза частіше порівняно із здоровими вагітними і становить 28,57 і 4,76 % відповідно. У вагітних із ЗПВ показники інтенсивності за ВАШ ГБН в 1,66, мігрені — в 1,25 раза перевищували дані контрольної групи, медіанне значення інтенсивності ГБН було вірогідне вище.

Антенатальне вивчення клінічних проявів ГБ у вагітних із симптомами ЗПВ дозволить індивідуалізувати підхід до ведення та своєчасно розробити в разі потреби корегуючи та реабілітаційні заходи, які будуть сприяти благополучному завершенню вагітності та впливати на здоров'я матері та її потомства.

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

Список літератури

1. Ahmed S.R., El-Sammani Mel-K., Al-Sheeha M.A., Aitallah A.S., Jabin Khan F., Ahmed S.R. Pregnancy outcome in women with threatened miscarriage: a year study. Mater. Sociomed. 2012. 24(1). 26-8. doi: 10.5455/msm.2012.24.26-28.

2. Weiss J.L., Malone F.D., Vidaver J., Ball R.H., Nyberg D.A., Comstock C.H. et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004 Mar. 190(3). 745-50. doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.023.

3. Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet. 2012. 379. 2151-2161. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1.

4. Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.-B., Lumbiganon P., Petzold M., Hogan D. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014, a systematic review and modelling analysis. Lancet Glob. Health. 2018. 7. e37-e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.

5. Blencowe H., Cousens S., Chou D., Oestergaard M., Say L., Moller A.B. et al. Born too Soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod. Health. 2013. 10(1). S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.

6. Chang H.H., Larson J., Blencowe H., Spong C.Y., Howson C.P., Cairns-Smith S. et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. Lancet. 2013. 381(9862). 223-234. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61856-X.

7. Keren M., Keren N., Eden A., Tsangen S., Weizman A., Zalsman G. The complex impact of five years of stress related to life-threatening events on pregnancy outcomes: a preliminary retrospective study. Eur. Psychiatry. 2015 Feb. 30(2). 317-21. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.10.004.

8. Lyngberg A.C., Rasmussen B.K., Jorgensen T., Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. Eur. J. Epidemiol. 2005. 20(3). 243-249. doi: 10.1007/s10654-004-6519-2.

9. GBD 2015. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016. 388(10053). 1545-602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.

10. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013. 33(9) 629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.

11. Raffaelli B., Siebert E., Körner J., Liman T., Reuter U., Neeb L. Characteristics and diagnoses of acute headache in pregnant women — a retrospective cross-sectional study. J. Headache Pain. 2017. 18(1). 114. doi: 10.1186/s10194-017-0823-1.

12. Maggioni F., Alessi C., Maggino T., Zanchin G. Headache during pregnancy. Cephalalgia. 1997. 17. 765-769. doi: 10.1046/j.1468-2982.1997.1707765.x.

13. Melhado E.M., Maciel J.A., Guerreiro C.A. Headache during gestation: evaluation of 1101 women. Can. J. Neurol. Sci. 2007. 34. 187-192. doi: 10.1017/s0317167100006028.

14. Negro A., Delaruelle Z., Ivanova T.A., Khan S., Ornello R., Raffaelli B. et al. Headache and pregnancy: a systematic review. J. Headache Pain. 2017. Oct 19. 18(1). 106. doi: 10.1186/s10194-017-0816-0.

15. Dixit A., Bhardwaj M., Sharma B. Headache in pregnancy: a nuisance or a new sense? Obstet. Gynecol. Int. 2012. 697697. doi: 10.1155/2012/697697.

16. Karli N., Baykan B., Ertas M., Zarifoglu M., Siva A., Saip S. et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a gross-sectional population-based survery in 2,600 women. J. Headache Pain. 2012. 13. 557-65 doi: 10.1007/s10194-012-0475-0.

17. Adeney K.L., Williams M.A., Miller R.S., Frederick I.O., Sorensen T.K., Luthy D.A. et al. Risk of preeclampsia in relation to maternal history of migraine headaches. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2005. 18(3). 167-172. doi: 10.1080/14767050500260566.

18. Contag S.A., Mertz H.L., Bushnell C.D. Migraine during pregnancy: is it more than a headache? Nat. Rev. Neurol. 2009. 5. 449-456. doi: 10.1038/nrneurol.2009.100.

19. Wabnitz A., Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. Cephalalgia. 2015. 35. 132-139. doi: 10.1177/0333102414554113.

20. Burch R. Headache in Pregnancy and the Puerperium. Neurol. Clin. 2019 Feb. 37(1). 31-51. doi: 10.1016/j.ncl.2018.09.004.

21. Aegidius K., Zwart J.A., Hagen K., Stovner L. The effect of pregnancy and parity on headache prevalence: the head-HUNT study. Headache. 2009. 49(6). 851-859. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01438.x.

22. Marcus D.A., Scharff L., Turk D. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum. Headache. 1999. 39(9). 625-632. doi: 10,1046/j.1526-4610.1999.3909625.x.

23. Sances G., Granella F., Nappi R.E., Fignon A., Ghiotto N., Polatti F. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. Cephalalgia. 2003. 23(3). 197-205. doi: 10,1046/j.1468-2982.2003.00480.x.

24. Kvisvik E.V., Stovner L.J., Helde G., Bovim G., Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. J. Headache Pain. 2011. 12. 443-51. doi: 10.1007/s10194-011-0329-1.

25. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M., Rosseland L.A., Romundstad L., Breivik Hals E.K. et al. Assessment of pain. Br. J. Anaesth. 2008. 101(1). 17-24. doi: https://doi.org/10.1093/bja/aen103.

26. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain. 1975. 1(3). 277-299. doi: 10.1016/0304-3959(75)90044-5).

Отримано/Received 14.11.2019
Рецензовано/Revised 02.12.2019
Прийнято до друку/Accepted 13.12.2019

Романенко И.Ю.
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина

Головная боль напряжения и мигрень у женщин с угрожающим прерыванием беременности: клинико-диагностические аспекты

Резюме. ***Актуальность.*** Угроза прерывания беременности (УПБ) — самое распространенное осложнение беременности, возникающее в 15–20 % случаев продолжающейся беременности. Головная боль (ГБ) — одна из частых жалоб во время беременности, распространенность ГБ у беременных женщин достигает 35 %. ***Цель исследования:*** изучить распространенность и клинические особенности головной боли напряжения (ГБН) и мигрени у беременных с УПБ в I и II триместрах, проживающих в Луганской области, для усовершенствования лечебно-профилактических мероприятий и профилактики акушерских и перинатальных осложнений у таких женщин. ***Материалы и методы.*** Обследованы 84 беременных в I и II триместрах беременности, которые находились на стационарном лечении по поводу УПБ в больницах, расположенных в Луганской области (группа I). Контрольную группу составили 47 беременных женщин с неотягощенным анамнезом и физиологическим течением беременности аналогичного гестационного срока и места проживания (группа II). Всем беременным было проведено клинико-акушерское обследование, для оценки субъективной выраженности ГБ использовался метод визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), для качественной характеристики ГБ — болевой опросник Мак-Гилла. ***Результаты.*** Установлено, что интенсивность ГБН по ВАШ составила Me (Q1–Q3) = 3,40 (2,90–3,78) в группе I и 2,05 (1,43–3,05) — в группе II (p = 0,015). Интенсивность мигрени по ВАШ составила Me (Q1–Q3) = 6,45 (4,30–7,18) и 5,15 (5,10–5,20) соответственно (p = 0,533). Пациенты группы I более эмоционально описывают свою ГБ и используют больше дескрипторов для сенсорной и аффективной характеристики ГБ. У беременных группы I выявлена положитель-

ная корреляционная связь между возрастом и аффективными характеристиками ГБН: индекс числа выбранных дескрипторов для аффективной шкалы (r = 0,590, p = 0,002), ранговый индекс боли для аффективной шкалы (r = 0,478, p = 0,018). ***Выводы.*** Распространенность ГБН среди беременных с УПБ встречается в 1,92, мигрени — в 1,12 раза чаще по сравнению со здоровыми беременными и составляет 28,57 и 4,76 % соответственно. У беременных с УПБ показатели интенсивности по ВАШ ГБН в 1,66, мигрени — в 1,25 раза превышали данные контрольной группы, медианное значение интенсивности ГБН было достоверно выше.

Ключевые слова: беременность; угрожающее прерывание беременности; головная боль напряжения; мигрень; визуальная аналоговая шкала; болевой опросник Мак-Гилла

I.Yu. Romanenko
Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Tension-type headache and migraine in women with threatened miscarriage: clinical and diagnostic aspects

Abstract. ***Background.*** The threatened miscarriage is the most common pregnancy complication that occurs in 15–20 % of cases of ongoing pregnancy. Headache is one of the most common complaints during pregnancy; the prevalence of headaches in pregnant women reaches 35 %. ***The aim*** of this work was to study the prevalence and clinical features of tension-type headache and migraine in pregnant women with threatened miscarriage in the first and second trimesters, living in the Luhansk region, to improve treatment and prophylactic measures and prevent obstetric and perinatal complications in them. ***Materials and methods.*** The study included 84 pregnant women who were hospitalized for threatened miscarriage to the centers, located in the Luhansk region (group I). The control group consisted of 47 pregnant women with non-complicated obstetric anamnesis and physiological course of pregnancy with similar gestational period and place of residence (group II). Clinical obstetric examination was carried out, the subjective severity of headache was determined by visual analogue scale, the McGill pain questionnaire was used to characterize the headache. ***Results.*** It was found that the intensity of headache according to the visual analogue scale was Me (Q1–Q3) = 3.40 (2.90–3.78) in group I and 2.05 (1.43–3.05) in group II (p = 0.015). The intensity of migraine according to the visual analogue scale was Me (Q1–Q3) = 6.45 (4.30–7.18) and 5.15 (5.10–5.20), respectively (p = 0.533). The patients of group I more emotionally describe their headache and use more descriptors for sensory and affective characteristics of headache. In pregnant women of group I, a positive correlation was found between the age and affective characteristics of tension-type headache: the number of descriptors selected for the affective scale (r = 0.590, p = 0.002), pain rating index for the affective scale (r = 0.478, p = 0.018). ***Conclusions.*** Tension-type headaches among pregnant women with threatened miscarriage occur 1.92 more often compared to the healthy pregnant women, migraines — 1.12 times more often and make up 28.57 and 4.76 %, respectively. According to the visual analogue scale, the intensity of tension-type headache in pregnant women with threatened miscarriage was 1.66 higher than in the control group, and the severity of migraine — 1.25 times higher, the median value of tension-type headache intensity was significantly higher.

Keywords: pregnancy; threatened miscarriage; tension-type headache; migraine; visual analogue scale; McGill pain questionnaire

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

УДК 616-06

DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196936

Шмидт Е.Ю.[1], Прилуцкая Е.Ю.[1, 2], Грицай А.О.[1, 2]

[1] *Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина*

[2] *Харьковская клиническая больница на железнодорожном транспорте № 1, филиал «Центр охраны здоровья» акционерного общества «Украинская железная дорога», г. Харьков, Украина*

Расслаивающая аневризма аорты как одна из ведущих причин летальности при синдроме Марфана на примере клинического случая

Резюме. *Синдром Марфана наряду с другими наследственными заболеваниями соединительной ткани занимает второе место среди причин аневризмы аорты. Прогноз пациентов с аневризмой аорты зависит от ранней диагностики и, соответственно, раннего хирургического лечения. В нашей статье представлен клинический случай пациентки с поздно диагностированным синдромом Марфана, осложнившимся к моменту диагностики расслоением аневризмы аорты и впоследствии (на фоне нестабильных цифр артериального давления) — разрывом восходящего отдела аорты.*

Ключевые слова: *синдром Марфана; наследственные заболевания соединительной ткани; аневризма аорты; расслоение аорты; разрыв аневризмы аорты*

Введение

Синдром Марфана (СМ) — редко встречающееся заболевание соединительной ткани, которое в 70–85 % случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу [1, 2], а в 25 % обусловлено спонтанными мутациями в гене [3], имеет распространенность приблизительно 1 случай на 5000 населения [4] и встречается с одинаковой частотой у представителей обоих полов и всех рас [5, 6].

СМ наряду с другими наследственными заболеваниями соединительной ткани стоит на втором месте среди причин, вызывающих аневризму аорты (АО) [4, 7, 8], которая из-за большой вероятности расслоения и разрыва является ведущим фактором, определяющим прогноз у пациентов с СМ [3, 9–11].

Для диагностики СМ используются так называемые Гентские критерии [12, 13], согласно которым (в последнем пересмотре 2010 года) ключевую роль играет наличие расширения (или расслоения) корня аорты и эктопии хрусталика [14]. Также учитывается наличие семейного анамнеза и внешних характерных для СМ признаков [14, 15].

Течение аневризматического расширения аорты, как правило, имеет прогрессирующий характер и в большинстве случаев при отсутствии своевременного оперативного вмешательства [16, 17] заканчивается летальным исходом. Средняя выживаемость пациентов в подобных случаях составляет 40 лет [9, 11, 18].

Прогноз обычно хуже у женщин [16], что связано с атипичной или бессимптомной манифестацией [3, 9, 19]. Именно это и приводит к поздней диагностике АО, часто на стадии, уже осложнившейся расслоением аорты, или на стадии очень обширного поражения аорты, что обусловливает невозможность успешного хирургического вмешательства [18, 20]. Наш клинический случай демонстрирует важность своевременной постановки диагноза СМ.

Клинический случай

14.03.2011 г. в кардиологическое отделение Харьковской железнодорожной больницы поступила пациентка А., 33 лет, с жалобами на чувство дискомфорта в грудной клетке, головную боль, чувство учащенного сердцебиения, повышение артериального давления (АД).

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Шмидт Елена Юрьевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации, Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, площадь Свободы, 4, г. Харьков, 61022, Украина; e-mail: shmidt@karazin.ua, тел. +38 (096)121 67 96
For correspondence: Olena Shmidt, Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: shmidt@karazin.ua, phone: +38 (096)121 67 96
Full list of author information is available at the end of the article.

Во время объективного осмотра выявлены: астенический тип телосложения (масса тела 65 кг, рост 180 см, индекс массы тела 20,1 кг/м^2), воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника, гипоплазия скул. Перкуторно над легкими — ясный легочный звук, аускультативно — везикулярное дыхание. При аускультации сердца тоны ритмичные, акцент II тона на аорте, систолический шум на верхушке. Пульс 88 уд. в 1 мин. АД 140/100 мм рт.ст. Со стороны других органов и систем патологических симптомов не отмечалось. Из анамнеза жизни выяснилось, что отец пациентки умер в возрасте 33 лет от разрыва аорты. В клинико-биохимических показателях отклонений от нормы обнаружено не было. На электрокардиограмме (ЭКГ) был зарегистрирован правильный синусовый ритм, неполная блокада правой ножки пучка Гиса (рис. 1). При эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании выявлено: пролапс митрального клапана 1,3 см, митральная регургитация I ст., диффузная дилатация аорты, EF 77 %.

Учитывая характерный габитус пациентки, ее наследственный анамнез и данные ЭхоКГ (а именно — наличие дилатации аорты), был заподозрен синдром Марфана, для уточнения состояния дилатированной аорты пациентка была направлена на компьютерную томографию (КТ). Получены следующие данные КТ (рис. 1): расслоение нисходящей грудной аорты, начинающееся непосредственно дистальнее устья левой подключичной артерии и распространяющееся на брюшную и общие подвздошные артерии; истинный диаметр просвета около 25 % от общего диаметра аорты; устья общей печеночной, селезеночной, верхней брыжеечной артерий на передней стенке истинного просвета. Аплазия чревного ствола. S-образная сколиотическая деформация позвоночника. Птоз правой почки.

Таким образом, учитывая все полученные данные (анамнестические, данные физикального осмотра и данные инструментальных методов), был поставлен диагноз: синдром Марфана. Аневризма аорты, тип III по Дебейки, тип B по Стенфорду. Пролапс митрального клапана III степени. Нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана и направлена на консультацию в Вильнюсский кардиохирургический центр для решения вопроса о возможности хирургического лечения патологии аорты.

Пациентка проконсультирована в Вильнюсском кардиохирургическом центре, где повторно были проведены ЭхоКГ и КТ грудной и брюшной аорты. При КТ выявлены признаки расслоения грудной и брюшной части нисходящей аорты с истинными и ложными просветами. Дилатация грудной и брюшной частей нисходящей аорты. На уровне бифуркации инфраренальной аорты видны признаки пристеночного тромбоза. Таким образом, диагноз был подтвержден, однако оперативное лечение не было показано в связи с масштабностью диссекции. Рекомендовано продолжать консервативное лечение для коррекции частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД. Для контроля состояния аневризмы рекомендовано повторное проведение КТ через 6 месяцев.

В период с 2012 по 2018 г. пациентка ежегодно была госпитализирована в кардиологическое отделение для коррекции АД и оценки состояния аневризмы. Отрицательной динамики по результатам КТ не регистрировалось. Начиная с 2014 года стали беспокоить перебои в работе сердца, нестабильность цифр АД. На ЭхоКГ диагностирована гипертрофия миокарда левого желудочка, при проведении холтеровского мониторирования — частые желудочковые экстрасистолы. Выставлен диагноз: синдром Марфана с признаками расслоения аневризмы аорты (грудной отдел — бифуркация, тип II по Дебейки). Пролапс митрального клапана III ст. с митральной регургитацией I–II ст. Артериальная гипертензия II ст., 2-я стадия. Гипертензивное сердце. Желудочковая экстрасистолическая аритмия. СН I ст., II ФК по NYHA. Проведена коррекция терапии. Очередное ухудшение состояния отмечалось в июле 2019 г., когда на фоне повышения АД до 170/100 мм рт.ст. усилились

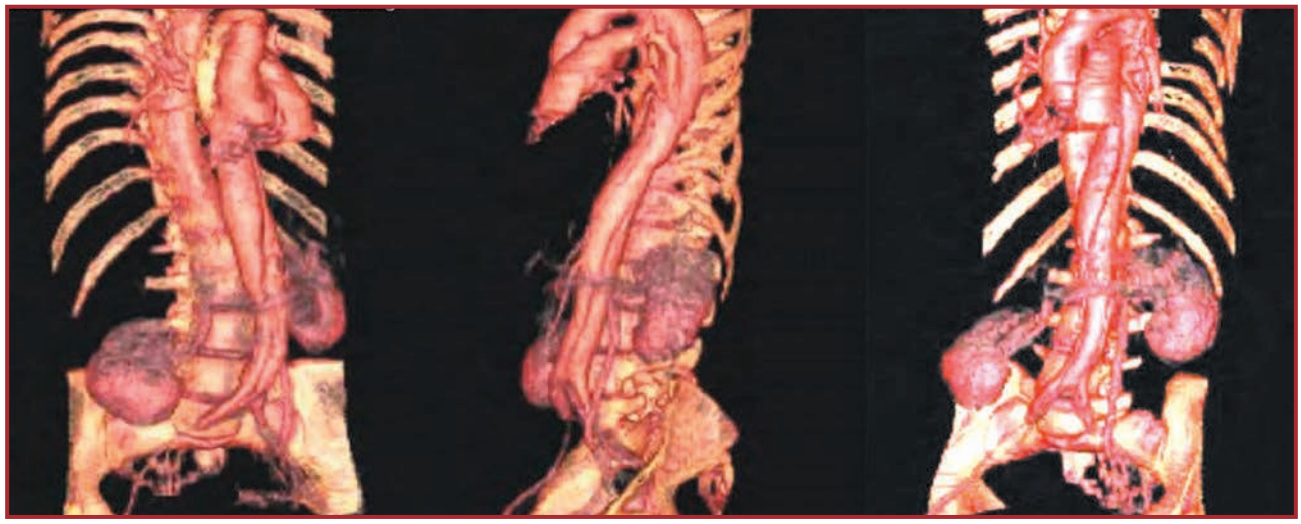


Рисунок 1. Компьютерная томография аорты и подвздошных артерий на 4-срезовом спиральном томографе Aquilion TOSHIBA с толщиной среза 3 мм, контрастирование: Omnipaq 350 — 100,0 болюсно, постпроцессинг с применением программ реконструкции MPR, SSD, MIP, VRT

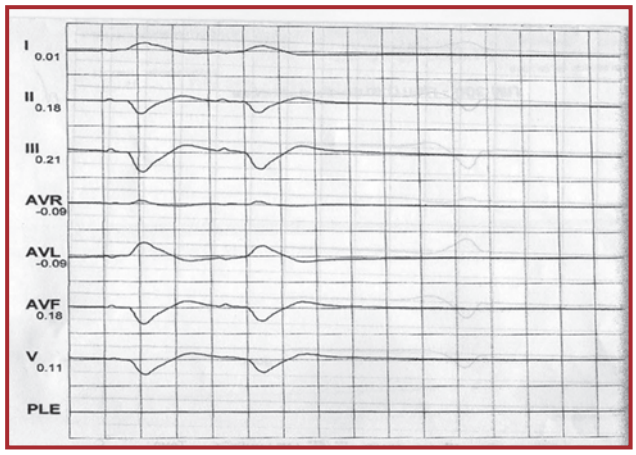


Рисунок 2. ЭКГ-мониторинг: идиовентрикулярный ритм, переходящий в асистолию

жалобы на перебои в работе сердца, отрицательной динамики по данным лабораторных и инструментальных исследований не выявлено. После соответствующей терапии с целевыми цифрами АД 120/80 мм рт.ст. пациентка была выписана.

Через месяц после выписки (август 2019 г.) в 15:10 пациентка была экстренно госпитализирована в кардиореанимационное отделение с жалобами на боли за грудиной, между лопатками и в нижних отделах живота, одышку, слабость, головокружение, перебои в работе сердца. На момент поступления состояние крайне тяжелое. АД 70/40 мм рт.ст., ЧСС 100 уд/мин. Кожные покровы бледные, влажные, холодные. Тоны сердца глухие, акцент II тона над аортой. Систолический шум на верхушке и в точке Боткина — Эрба. На ЭКГ: ритм синусовый, частая желудочковая экстрасистолия. На УЗИ сердца: уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Аневризма корня аорты. Дилатация восходящего отдела аорты. Признаки расслоения корня аорты, восходящего отдела аорты (на протяжении 65–70 мм). Нельзя исключить частичный отрыв (отслоение) правой коронарной створки аортального клапана. Аортальная регургитация I ст., нерезкая дилатация полости левого предсердия. В 17:05, несмотря на проводимую терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось, усилились признаки острой сердечной недостаточности, наступила остановка эффективного кровообращения и дыхания, был зафиксирован идиовентрикулярный ритм с переходом в асистолию (рис. 2). Реанимационные мероприятия успеха не имели.

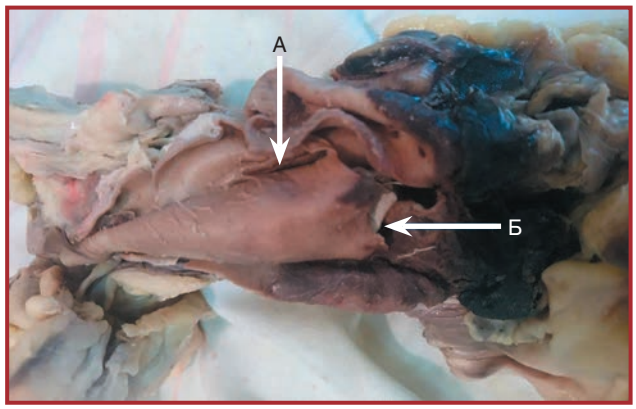


Рисунок 3. Макропрепарат восходящей части аорты: А — отслоение адвентиции от tunica media; Б — линия разрыва аорты

При патологоанатомическом исследовании выставлен заключительный диагноз: синдром Марфана. Расслаивающая аневризма аорты (тип 1А), острое течение. Гипертоническая болезнь с концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка. Осложнение: разрыв интимы в восходящей части аорты с расслоением адвентициальной оболочки до уровня грудного отдела аорты (рис. 3) и прорывом крови в плевральную полость. Гемоторакс правосторонний (200 мл). Острая сердечно-легочная недостаточность. Отек легких. Острое малокровие внутренних органов. Сопутствующий диагноз: хронический глубокий неактивный гастрит без атрофии желез.

Выводы

Ранняя диагностика СМ с последующим мониторингом пациентов способствует своевременному выявлению таких серьезных осложнений, как аневризма аорты, что позволяет вовремя назначить кардиохирургическую коррекцию, тем самым улучшив прогноз в данной группе пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Благодарность. Авторы выражают благодарность заведующей кафедры пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, кандидату медицинских наук Марии Сергеевне Брынза за ценные советы и рекомендации по оформлению статьи.

Список литературы

1. Фищенко Я.В. Синдром Марфана (обзор литературы). Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2013. № 1. С. 66-72. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Votip_2013_1_18 (дата звернення: 14.11.2019).

2. Жураєв Р.К. Синдром Марфана: еволюція діагностичних критеріїв. Український медичний часопис. 2012. № 1. С. 98-102. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2012_1_27 (дата звернення: 14.11.2019).

3. Erbel R., Aboyans V., Boileau C. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2014. Vol. 35. № 41. P. 2873-2926. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281. PubMed PMID: 25173340.

4. Pearson G.D., Devereux R., Loeys B. et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in

Marfan syndrome and related disorders. Circulation. 2008. Vol. 118. № 7. P. 785-791. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783753. PubMed PMID: 18695204; PubMed Central PMCID: PMC2909440.

5. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M. et al.; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. № 23. P. 2915-2957. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq249. PubMed PMID: 20801927.

6. You W., Hong Y., He H. et al. TGF-β mediates aortic smooth muscle cell senescence in Marfan syndrome. Aging (Albany NY). 2019. Vol. 11. № 11. P. 3574-3584. DOI: https://doi.org/10.18632/aging.101998. PubMed PMID: 31147528; PubMed Central PMCID: PMC6594817.

7. Клеменов А.В., Суслов А.С. Наследственные нарушения соединительной ткани: современный подход к классификации и диагностике (обзор). Современные технологии в медицине. 2014. Т. 6. № 2. С. 127-137. URL: http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2014/2/1065 (дата обращения: 12.11.19).

8. Groenink M., Lohuis T.A., Tijssen J.G. et al. Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. Heart. 1999. Vol. 82. № 4. P. 499-504. PubMed PMID: 10490568; PubMed Central PMCID: PMC1760285.

9. Кузьмичев Д.Е., Чирков С.В., Ильина М.П., Вильцев И.М. К вопросу диагностики аневризмы грудной части аорты. Проблемы экспертизы в медицине. 2013. № 3(51). С. 40-43. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-diagnostiki-anevrizmy-grudnoy-chasti-aorty/viewer (дата обращения: 12.11.2019).

10. Грознова О.С., Калачанова Е.П., Леонтьева И.В., Ржевская П.Е. Тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы у больного с синдромом Марфана. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 60(2). С. 95-99. DOI: http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-116-119.

11. Von Kodolitsch Y., Rybczynski M., Vogler M. et al. The role of the multidisciplinary health care team in the management of patients with Marfan syndrome. J. Multidiscip. Healthc. 2016. Vol. 9. P. 587-614. Review. PubMed PMID: 27843325; PubMed Central PMCID: PMC5098778.

12. Pearson G.D., Devereux R., Loeys B. et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. Circulation. 2008. Vol. 118. № 7. P. 785-791. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783753. PubMed PMID: 18695204; PubMed Central PMCID: PMC2909440.

13. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A. et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation. 2010. Vol. 121. № 13. P. e266-369. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d4739e. PubMed PMID: 20233780.

14. Aubart M., Gazal S., Arnaud P. et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. Eur. J. Hum. Genet. 2018. Vol. 26. № 12. P. 1759-1772. DOI: 10.1038/s41431-018-0164-9. PubMed PMID: 30087447; PubMed Central PMCID: PMC6244213.

15. Марковский В.Д., Сорокина И.В., Калужина О.В. и др. Расслаивающая аневризма аорты у пациента с синдромом Марфана (наблюдение из практики врача-патологоанатома). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. Т. 13. № 4(44). С. 206-210. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2013_13_4_53 (дата обращения: 19.11.2019).

16. Von Kodolitsch Y., De Backer J., Schüle H. et al. Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. Appl. Clin. Genet. 2015. Vol. 8. P. 137-155. DOI: http://dx.doi.org/10.2147/TACG.S60472. Review. PubMed PMID: 26124674; PubMed Central PMCID: PMC4476478.

17. Магомедов М.П., Гаджиев А.Н., Шихабидов Н.Р. и др. Расслоение аорты, осложненное спинальным ишемическим инсультом. Медицинский вестник МВД. 2016. Т. 82. № 3. С. 25-28. URL: http://www.ormvd.ru/pubs/105/came-out-no-3-2016-volume-lxxxii-the-scientific-practical-journal-medical-bulletin-of-the-ministry-o/ (дата обращения: 14.11.2019).

18. Сухарева Г.Э. Сердечно-сосудистые осложнения синдрома Марфана у детей Крымского региона. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64. № 1. С. 116-119. DOI: http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-116-119.

19. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б., Земцовский Э.В. Активность трансформирующего фактора роста β у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью. Педиатр (Санкт-Петербург). 2019. Т. 10. № 1. С. 49-56. DOI: https://doi.org/10.17816/PED10149-56.

20. De Beaufort H.W.L., Trimarchi S., Korach A. et al. Aortic dissection in patients with Marfan syndrome based on the IRAD data. Ann. Cardiothorac. Surg. 2017. Vol. 6. № 6. P. 633-641. DOI: http://dx.doi.org/10.21037/acs.2017.10.03. PubMed PMID: 29270375; PubMed Central PMCID: PMC5721116.

Получено/Received 19.11.2019
Рецензировано/Revised 03.12.2019
Принято в печать/Accepted 12.12.2019

Information about authors

O.Y. Shmidt, assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V.N. Karazin Kharkiv National University, 4, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, e-mail: shmidt@karazin.ua; ORCID iD: http://orcid.org/0000-0001-7997-362X

K.Y. Prylucka, doctor of functional diagnostics Kharkiv railway clinical hospital № 1 of branch «Health center» of the joint-stock company «Ukranian Railway», 5, Balakireva prov., Kharkiv, Ukraine. Assistant of the Department of general and clinical pathology, V.N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, e-mail: pryluckaja21031983@gmail.com; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-4555-3245

A.O. Gritsay, head of the pathology department Kharkiv railway clinical hospital № 1 of branch «Health center» of the joint-stock company «Ukranian Railway», 5, Balakireva prov., Kharkiv, Ukraine. Assistant of the Department of general and clinical pathology, V.N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, e-mail: agritsay2016@gmail.com; ORCID iD: https//orcid.org/0000-0002-9293

Шмідт О.Ю.[1], Прилуцька К.Ю.[1, 2], Гріцай А.О.[1, 2]
[1] Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна
[2] Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1, філія «Центр охорони здоров'я» акціонерного товариства «Українська залізниця», м. Харків, Україна

Розшаровуюча аневризма аорти як одна з вагомих причин летальності при синдромі Марфана на прикладі клінічного випадку

Резюме. Синдром Марфана поряд з іншими спадковими захворюваннями сполучної тканини посідає друге місце серед причин аневризми аорти. Прогноз пацієнтів з аневризмою аорти залежить від ранньої діагностики та, відповідно, раннього хірургічного лікування. У нашій статті подано клінічний випадок пацієнтки з пізно діагностованим синдромом Марфана, що був ускладнений на момент діагностики розшаруванням аневризми аорти і в подальшому (на тлі нестабільних цифр артеріального тиску) — розривом висхідного відділу аорти.

Ключові слова: синдром Марфана; спадкові захворювання сполучної тканини; аневризма аорти; розшарування аорти; розрив аневризми аорти

O.Yu. Shmidt[1], K.Yu. Prylutska[1, 2], A.O. Gritsay[1, 2]
[1]V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine
[2]Kharkiv Clinical Railway Hospital 1, Branch "Healthcare Center" of Joint Stock Company "Ukrzaliznytsia", Kharkiv, Ukraine

Aortic dissection as one of the leading causes of death in Marfan syndrome: a clinical case

Abstract. Marfan syndrome, along with other hereditary connective tissue diseases, is the second most common cause of aortic aneurysm. The prognosis of patients with aortic aneurysm depends on early diagnosis and, consequently, early surgical treatment. This article presents a clinical case of late diagnosed Marfan syndrome that was complicated by aortic dissection and subsequently (on the background of unstable blood pressure) — by rupture of the ascending aorta.

Keywords: Marfan syndrome; hereditary connective tissue diseases; aortic aneurysm; aortic dissection; ruptured aneurysm

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ ®

УДК 616-001.85:616-092:616-082 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196937

Ехалов В.В., Хоботова Н.В., Криштафор Д.А.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Повешение: патофизиологические и клинические аспекты, маршрут пострадавшего (клиническая лекция)

Резюме. *Странгуляционная асфиксия — острое нарушение проходимости дыхательных путей за счет прямого сдавления трахеи, сосудов и нервных стволов шеи. При этом быстро нарастают гипоксемия и гиперкапния, возникают глубокие нарушения мозгового кровообращения и гипоксическая/аноксическая энцефалопатия. В Украине повешение является самым частым способом самоубийства, летальность при котором может достигать 70 %. Объем повреждений и прогноз зависят от длительности странгуляции, материала и подвижности петли, расположения узла и странгуляционной борозды, а также механизма повешения — с рывком, быстро или медленно. В статье рассматриваются патофизиологические изменения и их клинические проявления в зависимости от перечисленных факторов, а также алгоритмы оказания первой помощи на догоспитальном этапе и схемы последующего обследования и лечения в стационаре. Странгуляционная асфиксия сопровождается полиорганной недостаточностью с развитием смешанного или метаболического ацидоза, гиперлактатемии, гиперкалиемии, воспалительной реакции, возможностью развития рабдомиолиза, цитолитического синдрома, острого повреждения почек, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Она может сопровождаться травмами шейного отдела позвоночника, трахеи и гортани, размозжением мышц шеи, разрывами шейных артерий, повреждением спинного и продолговатого мозга, внутренними кровоизлияниями. Мероприятия первой помощи включают освобождение из петли, иммобилизацию шейного отдела позвоночника, экстренную оксигенацию, противосудорожную, противоотечную, инфузионную терапию, профилактику миоглобинурийного нефроза, при необходимости — сердечно-легочную реанимацию и/или антиаритмическую терапию. На госпитальном этапе проводятся инструментальные исследования, при необходимости — искусственная вентиляция легких, задействуются профильные специалисты в зависимости от преобладающей патологии. Посиндромная терапия возникающих нарушений может включать лечение острого респираторного дистресс-синдрома и пневмонии, ДВС-синдрома, хирургические вмешательства на шейном отделе позвоночника, назначение негемоглобиновых переносчиков кислорода, противоотечную, диуретическую, противосудорожную терапию, коррекцию нарушений кислотно-основного и водно-электролитного баланса, а также ноотропную терапию для лечения постгипоксической/постаноксической энцефалопатии. Пациентам, имеющим странгуляционную травму в результате суицидальной попытки, после завершения курса лечения должна быть обеспечена психиатрическая помощь.*

Ключевые слова: *обзор; повешение; странгуляционная асфиксия*

В доме повешенного не говорят о веревке.

Мигель Сервантес де Сааведра, начало XVII века

Научно-практическая новизна. В доступных специальных литературных источниках по теме «странгуляционная асфиксия» преобладают материалы посмертной судебно-медицинской экспертизы, в то же время недостаточно внимания уделено патогенезу, диагностике и оказанию медицинской помощи таким пострадавшим. На основании отечественных и зарубежных научно-исследовательских работ, личного теоретического и клинического опыта мы разработали алгоритм диагностики и медицинской помощи на этапах маршрута пострадавшего с различными вариантами странгуляционной асфиксии с уровня гражданских спасателей до этапа специализированной помощи.

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Ехалов Василий Витальевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: sesualiy@gmail.com
For correspondence: Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com

Определение. ***Странгуляционная асфиксия (СА)*** — один из видов острого нарушения проходимости дыхательных путей, возникающий при прямом сдавлении трахеи, сосудов и нервных стволов шеи. Характерными для этого вида асфиксии являются быстро растущие гипоксемия и гиперкапния, глубокие нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу, гипоксическая/аноксическая энцефалопатия.

Актуальность темы и статистические данные. В развитых странах повешение составляет 5 % всех травм, а с учетом других типов странгуляционной асфиксии в ряде стран составляет до 10 % всех случаев травм (до 2,5 % всех летальных исходов в результате травмы).

По количеству суицидальных попыток на 100 000 населения в мире лидирует Гайана (44,2), второе место занимает КНДР (38,5), третье — Южная Корея (28,9), четвертое — Шри-Ланка (28,8), пятое — Литва (28,2), Россия — 12-е место (19,5), Украина — 24-е (16,8) среди 172 стран мира. В Австралии показатель на сто тысяч граждан — 11, а в Великобритании — 10,9.

Наиболее распространенной причиной попытки самоубийства было влияние алкоголя (31 %), за которым следовали домашняя ссора (18 %), хронические заболевания (9 %) и неудача в экзаменах (7 %). У 31 % пациентов не было выявлено никаких причин. Показатели самоубийств особенно высоки среди самых уязвимых групп, которые подвергаются дискриминации: беженцы и мигранты, лесбиянки, гомосексуалисты, бисексуалы, транссексуалы и интерсексуалы, психически больные, а также заключенные.

ВОЗ полагает, что количество суицидальных попыток среди взрослого населения более чем в двадцать раз превышает число реализованных самоубийств. Мужчины совершают суицид в 3–4 раза чаще, чем женщины.

На сегодняшний день лишь немногие страны включили предотвращение самоубийств в число своих приоритетов и лишь 28 стран сообщили о наличии национальной стратегии по предотвращению самоубийств. Украинское правительство внедрило несколько программ по борьбе против суицидов, но они недостаточно эффективны. В 2010 году в Верховной Раде Украины был инициирован законопроект «О концепции государственной политики предотвращения злоупотреблений алкоголем», авторы которого мотивировали его тем, что в нетрезвом состоянии пребывали не менее половины украинских убийц на момент совершения преступления и около 40 % самоубийц.

В структуре суицидальных попыток повешение составляет в России 84,3 %, в Великобритании на него приходится 58 % самоубийств у мужчин и 43 % — у женщин, в Австралии — 54,4 %, в Украине, Литве, Беларуси, Казахстане и Туркменистане — 54,5 %, в Индии — 28 и 43 % (40 % суицидальных попыток совершается с использованием пестицидов), в Соединенных Штатах — 23 % (46 % суицидов — огнестрельные ранения по причине доступности стрелкового оружия).

Лишь небольшая доля (около 10 % случаев) самоповешения происходит в контролируемой среде больниц, тюрем и полиции; остальные осуществляются в социуме. Среди суицидальных попыток в психиатрических отделениях странгуляционная асфиксия составляет 75 %.

В последние годы исследователи все чаще обсуждают проблему возможного недоучета официальной статистикой числа попыток самоповешения за счет необоснованного отнесения их к категории так называемых «повреждений с неопределенными намерениями» (рубрики Y10–Y34 Международной классификации болезней и причин смерти).

К группам риска получения травм и гибели в результате повешения принято относить детей, которые недавно научились стоять и ходить, подростков, а также лиц в возрасте от 30 до 40 лет. Криминальное повешение и повешение с целью казни, которое законодательно принято в некоторых странах, в настоящее время составляют незначительную часть таких смертей.

Женщины гораздо чаще становятся жертвами удушения руками, чем мужчины. Однако в структуре покушений на убийство этот вид странгуляционной асфиксии составляет всего лишь 8,6 %. Несмертельное ручное удушение, вероятно, недооценивается, особенно в условиях насилия со стороны интимного партнера. Распространенность явлений сексуальных самоубийств достоверно не изучена. Оценки ученых по этому поводу весьма приблизительны. Американские социологи допускают, что в США ежегодно может быть от 200 до 1000 смертей на фоне асфиксиофилии.

Летальность вследствие попытки самоубийства через повешение составляет около 70 %; большинство (80–90 %) из тех, кто попадает в больницу с сохраненным кровообращением, выживают.

Типичное повешение (полное) — пережатие органов шеи петлей под силой тяжести тела, когда ноги не касаются опоры:

— медленное;

— с рывком.

Атипичное повешение (неполное) — сжатие органов шеи петлей под силой тяжести тела в положении на коленях, сидя, лежа, при фиксировании головы и шеи в отверстиях меньшего диаметра или над опорой. **Постуральная асфиксия** — разновидность неполного повешения, возникающая вследствие сдавления органов шеи при фиксации головы над опорой.

Удушение механическое — сжатие шеи руками, удавкой.

Странгуляционная асфиксия может быть **фатальной** или **нефатальной**.

Незавершенное повешение — патологическое состояние, когда пациента доставляют в лечебное учреждение живым.

Удушение определяется как асфиксия путем перекрытия кровеносных сосудов и/или дыхательных путей шеи в результате внешнего давления на область шеи. Ряд зарубежных авторов считают, что определение «удушение» не должно использоваться как синоним термина «повешение».

Выделяют три основные категории удушения:

— повешение;

— лигатурное удушение;

— удушение руками.

Различие между этими тремя понятиями объясняется причинами внешнего сдавления шеи: стягивающая полоса, напрягаемая гравитационным весом тела или его части; стягивающая полоса, обеспечиваемая силой, отличной от веса тела (лигатурное удушение); внешнее сдавление руками, предплечьями и т.п. (удушение руками).

Повешение при падении с высоты (с рывком) не является типичной формой странгуляционной асфиксии и не является подтипом удушения. Смерть в этих случаях связана с вывихом верхних шейных позвонков, а не с асфиксией. Фактически травмы спинного мозга практически отсутствуют при типичном повешении или удушении, они наиболее часто встречаются при повешении с рывком.

Когда термин «повешение» используется надлежащим образом, за исключением падения с высоты, существуют только три возможных механизма смерти:

— перекрытие кровеносных сосудов шеи;

— сжатие дыхательных путей;

— вагусное торможение при раздражении барорецепторов в каротидном синусе и теле сонной артерии.

Широкодоступные и наиболее часто используемые лигатуры при суицидальных попытках: веревка, ремни, элементы одежды, сари, постельное белье; точки крепления лигатуры: балки, перила, крючки, дверные ручки и деревья. Если странгуляция носит эротический характер, то материал петли обычно мягкий, атравматичный. Удушение электрическим проводом обычно бывает результатом несчастного случая или производственной травмы (очень редко). Для удавления могут использоваться другие предметы, например, спинка стула или развилка дерева.

Гаррота — приспособление, предназначенное для удушения противника, состоящее на табельном вооружении войск специального назначения, механизм для казни (применение запрещено Ассоциацией международного права в 1974 году).

Примером повешения при помощи различных методов и устройств могут служить китайская «клетка для повешения», английская «длинная капля», «вертикальный джеркер» (upright jerker, использовался для осуществления казней в США в XIX и в начале XX века, выведен из употребления в 1930 году).

Факторы риска странгуляционной асфиксии:

— психические заболевания и психотические реакции;

— уголовное преступление;

— ненадлежащий надзор за младенцами, детьми младшего возраста, недееспособными лицами;

— алкогольное или наркотическое опьянение;

— сексуальные извращения (псевдоповешение, асфиксиофилия, скарфинг);

— несчастные случаи на производстве, в транспорте и в быту — когда в подвижные части механизмов попадают концы шарфов, косынок, галстуков, тесемок и т.п. (довольно редко).

Процесс умирания от странгуляционной асфиксии разделяют на 4 стадии (каждая из них длится несколько секунд или минут).

Для *I стадии* характерны сохранение сознания, глубокое и частое дыхание с участием всей вспомогательной мускулатуры, прогрессирующий цианоз кожи, тахикардия, повышение артериального и венозного давления.

Во *II стадии* сознание утрачивается, дыхание становится редким, наблюдается двигательное возбуждение, повышенный тонус мышц, возможны судороги, прикусывание языка, кровоизлияния в склеры и конъюнктивы глаз. Лицо одутловатое, багрово-цианотичного цвета, шейные вены набухшие, отмечаются носовое кровотечение, выделение изо рта розовой пены, непроизвольные мочеиспускание и дефекация, эякуляция, выталкивание слизистой пробки из канала шейки матки. На ЭКГ — изменения, характерные для острой гипоксии.

В *III стадии* — остановка дыхания продолжительностью от нескольких секунд до 1–2 минут (терминальная пауза).

В *IV стадии* агональное дыхание переходит в апноэ, наступает клиническая смерть.

Механизмы поражения при странгуляционной асфиксии:

— Собственно респираторная аноксия (особенно выражена при переднем и переднебоковом положении петли), при которой происходит полное перекрытие дыхательных путей.

— Сдавление артерий, питающих мозг, острая ишемия мозга.

— Пережатие сосудисто-нервного пучка, сонных артерий и верхних полых вен. Смерть при этом наступает в результате переполнения кровью сосудов головного мозга, поскольку кровь продолжает поступать по позвоночным артериям. Резкое и значительное повышение внутричерепного давления (отек мозга, внутричерепные кровоизлияния). При этом возникают отек и сдавление тканей головного мозга.

— Кратковременный спазм мозговых сосудов, а после — их стойкое расширение с глубокими нарушениями мозгового кровообращения или диффузными мозговыми кровоизлияниями.

— Рефлекторные влияния при раздражении каротидных синусов (вагусный коллапс), в том числе вследствие натяжения сонных артерий тяжестью свисающего тела. Чаще это наблюдается при расположении петли выше гортани.

— Механическое раздражение экстеро- и интерорецепторов шеи. Пережатие возвратного нерва вызывает серию патологических импульсов, осложняется рефлекторной остановкой кровообращения, особенно при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

— Травмы спинного мозга, продолговатого мозга, особенно при повешении с рывком. Повреждения спинного мозга редко встречаются при педиатрическом удушении.

— Травмы шейного отдела позвоночника, трахеи, хрящей гортани, щитовидного хряща, подъязычной кости, разрывы и надрывы интимы шейных артериальных сосудов (признак Амюсса), кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, внутренние органы. Травматические изменения шейного отдела позвоночника и основания

черепа в данном случае представлены так называемыми палаческими переломами, или «переломами повешенных». Специфика данных переломов определяется расположением узла петли и направлением усилия. При расположении узла под подбородком наблюдается отрыв дуги второго шейного позвонка («английское повешение»). При расположении узла за ухом («римское повешение») наблюдается перелом затылочного мыщелка. Такие травмы сопровождаются несовместимыми с жизнью повреждениями ствола головного мозга и верхнешейного отдела спинного мозга. Смерть при повешении с рывком (разрыв спинного мозга) наступает практически мгновенно, в течение долей секунды (скорость продвижения импульса по нервным проводникам составляет около 50 м/с). В Англии в 1868 году для казни был законодательно принят метод «длительного падения» («длинной капли») как «более гуманный», что не совсем соответствует действительности, поскольку мозг еще остается живым от 2,7 до 10 секунд.

При странгуляционной асфиксии наибольшие изменения наблюдаются в филогенетически более молодых отделах мозга и в тех отделах, кровоснабжение которых менее обильно: в коре, аммоновом роге, мозжечке. Продолговатый и спинной мозг страдает в меньшей степени. Нарушение снабжения кислородом ганглиозных клеток вызывает тяжелые дистрофические изменения в определенных участках головного мозга. Яремные вены являются первыми сдавленными структурами (усилие 2 кг), за которыми следует пережатие сонных артерий (5 кг), что вызывает отек мозга и его гипоксическое повреждение. Сжатие дыхательных путей требует большей силы (15 кг), это может привести к тяжелой гипоксии и смерти. Неврологические исходы при повешении варьируют от перманентного гипоксического повреждения мозга до полного выздоровления. К необычным признакам относятся разрыв сонных и позвоночных артерий, синдром постгипоксической/постаноксической энцефалопатии, гипертермия, ретроградная амнезия и корсаковский психоз.

В качестве причин отека легких были предложены два механизма:

— нейрогенный отек легких возникает в результате центрально-опосредованного массивного симпатического разряда после аноксического повреждения головного мозга;

— легочные осложнения часто ответственны за отсроченную смертность у выживших после неполного повешения и удушения.

Причиной амнезии является компрессия сонных артерий, вызывающая ишемическое повреждение гиппокампа. Это может быть вызвано отеком головного мозга в результате венозной обструкции. Большинство из выживших пациентов полагают, что их госпитализировали по другой медицинской причине, такой как лихорадка или простуда (ложные воспоминания). Тот факт, что они не помнят, как вешались, усложняет возможность предложить им психиатрическую консультацию.

Даже наложение артериального жгута может вызвать ишемические повреждения мышц с развитием гипермиоглобинемии и системных расстройств после его снятия. Степень миоглобинемии коррелирует с длительностью наложения жгута. При странгуляционной асфиксии рабдомиолиз возникает как следствие механического размозжения мышечной ткани в области шеи, расценивается как «краш-синдром» различной степени тяжести, усугубляется непроизвольными и судорожными движениями, которые чаще наблюдаются при типичном повешении.

Самоотверженный исследователь

Румынский судебный врач Николае Миновичи проделал огромную работу, проанализировав 172 случая повешения, но исследованию не хватало «живых» показаний. В начале XX века он проводил эксперименты по самоудушению, чтобы описать состояние, возникающее при асфиксии. Поначалу он справлялся своими силами — надевал себе на шею петлю, ложился на пол и тянул за другой конец, перекинутый через блок на потолке. С потягиванием лигатуры с силой 5 кг потеря сознания была для него быстрой. Когда он опирался на веревку (неполное повешение), через 5–6 секунд происходило следующее: его взор расплывался, он слышал свист, а лицо становилось красно-фиолетовым. При боковом расположении узла вместо заднего эти эффекты проявились через 8–9 секунд.

Когда он попробовал полное повешение (зависание, а не удушение), то, как только он оторвался от земли, он не мог дышать или слышать своего помощника. Он испытал такую сильную боль, что немедленно остановил эксперимент. В течение 10 минут на уровне расположения лигатуры можно было видеть множество небольших кровоизлияний; они оставались заметными в течение 8–11 суток. На протяжении 10–12 дней у него слезились глаза, наблюдались проблемы с глотанием и боль в горле. При помощи ассистента, которому он доверял свою жизнь, Н. Миновичи удалось провисеть 26 секунд. Опыт, безусловно, был жестокий — боли в горле и жажда мучили доктора в последующие 10 дней. Но эксперимент имел большое значение для судебной медицины и послужил основой для разработки теории искусственного дыхания.

Умер доктор в 1941 году от онкологического заболевания голосовых связок. Не обошлось и без злословия, приписывающего самоотверженному исследователю склонность к асфиксиофилии.

Основные клинические признаки в зависимости от продолжительности странгуляции:

— У подавляющего большинства пострадавших, поступивших в стационар живыми, уровень сознания по шкале Глазго составлял менее 8 баллов. Большинство выживших пациентов имели более 3 баллов. Обструкция венозного оттока из головного мозга приводит к застойной гипоксии и потере сознания всего за 15 секунд. Результирующее снижение мышечного тонуса позволяет усиливать внешнюю силу сдавления и приводит к полной артериальной окклюзии, повреждению головного мозга и смерти.

— Согласно данным Ю.И. Михайличенко (1979), при повешении иногда наблюдается анизокория, причем расширение зрачка чаще определяется на стороне наибольшего сдавления шеи петлей. Реже оно наблю-

дается на противоположной стороне, как следствие давления на верхний шейный симпатический ганглий и выходящие из него постганглионарные волокна.

— При кратковременном сжатии шеи сердечная деятельность резко не нарушается: после периода брадикардии, а затем тахикардии быстро восстанавливается пульс удовлетворительного наполнения и напряжения.

— При странгуляции продолжительностью 3–4 минуты наблюдается брадикардия, с восстановлением дыхания происходит учащение пульса. АД в течение нескольких часов остается низким.

— При странгуляции в течение 5–6 минут пульс слабый, нитевидный, стойкая гипотония.

— При длительности более 6–7 минут пульс часто не определяется. Если деятельность сердца удается восстановить, то диастолическое давление не определяется, пульс остается крайне неустойчивым. Отмечаются синусовая аритмия, электрическая альтерация возбудимости миокарда, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, смещение электрической оси сердца вправо. Причиной летального исхода является также внезапная остановка сердца в результате острой сердечной недостаточности, развивающейся в ближайшие часы после извлечения из петли.

— Странгуляция продолжительностью более 7–8 минут является абсолютно смертельной.

— Стойкая лихорадочная реакция:

– после сдавления шеи в течение 2–3 минут среднее повышение температуры тела составляет около 37,2 °С;

– после 9-минутной странгуляции — 39,6 °С (крайне опасный признак — предвестник смерти).

— Гемодинамические показатели:

– артериальная гипертензия (200 мм рт.ст. и выше) + тахикардия (160–180 уд/мин);

– артериальная гипотензия + брадикардия (неблагоприятный прогностический признак — смертность возрастает в 3 раза).

Клинико-лабораторные симптомы постасфиктического периода

Потребность в кислороде у таких пострадавших повышена в 5 раз и более по сравнению с доасфиктическим состоянием.

Нарушения электролитного и кислотно-основного состояния крови

Уровень pH крови пострадавших, находящихся в коматозном состоянии, — 7,15 ± 0,25 (ацидоз метаболический или смешанный):

— в I стадии странгуляционной асфиксии в большинстве случаев отмечается респираторный алкалоз;

— в последующих стадиях — выраженный респираторный и метаболический ацидоз;

— при гиперкапнической коме и присоединении синдрома полиорганной недостаточности — декомпенсированный респираторный и метаболический ацидоз.

Достаточно высокий уровень pH и концентрации сывороточного бикарбоната является благоприятным прогностическим признаком для пострадавших в постстрангуляционном периоде.

Лактат:

— при умеренной острой дыхательной недостаточности — норма или повышение до 3 ммоль/л;

— при тяжелой — повышение до 5 ммоль/л;

— при гипоксической коме — свыше 7 ммоль/л.

При прерванной странгуляционной асфиксии может наблюдаться трансминерализация, или синдром больных клеток. Из клеток ускоренно выводится калий (с развитием гиперкалиемии), нарушается выведение натрия, процесс требует повышенных затрат энергии вследствие недостатка кислорода. Снижение внутриклеточной концентрации АТФ нарушает нормальную функцию натриево-калиевого насоса. Гиперкалиемия также зависит от степени рабдомиолиза.

Общий анализ крови:

— лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево;

— повышение скорости оседания эритроцитов.

К маркерам, которые определяют в сыворотке крови и используют для оценки состояния мышечной ткани, относятся креатининфосфокиназа (КФК), аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, глюкоза и продукты ее метаболизма — лактат (молочная кислота) и пируват (пировиноградная кислота), креатинин, креатинфосфат и миоглобин (МГ).

В норме в крови содержится крайне незначительное количество МГ (от 7 до 85 нг/мл). Когда содержание МГ в сыворотке крови превышает 250 нг/мл, то развивается миоглобинурия с окрашиванием мочи в бурый цвет.

В норме содержание КФК — менее 130 МЕ/л. При рабдомиолизе происходит ее высвобождение из скелетных мышц. КФК считается специфическим маркером этих повреждений, особенно когда ее повышение значительно. Активность КФК постепенно растет в течение первых 12 часов после повреждения мышц, достигая своего пика на 3-и — 5-е сутки и возвращаясь к исходному уровню в течение 6–10 суток.

Биохимический анализ крови:

— гипопротеинемия, снижение белкового коэффициента ниже 1,0;

— повышаются уровни α_2- и γ-глобулинов;

— повышение мочевины и креатинина, снижение клубочковой фильтрации по мере увеличения степени выраженности острой дыхательной недостаточности;

— гипоксическое клеточное повреждение характеризуется повышением трансаминаз;

— гипогликемия — уровень вариабелен в связи с высоким поглощением тканями, зависит от степени асфиксии и перфузии тканей, снижения гликогенсинтезирующей функции печени;

— миоглобинемия.

Свертывающая система и реология крови:

— гиперкоагуляция на фоне значительного увеличения концентрации фибриногена (как субстанции раннего реагирования на повреждение), который при тяжелой степени острой дыхательной недостаточности и коме может составлять более 10 г/л, тропониновый тест положительный.

— вязкость крови и плазмы увеличена, нарушены функциональные свойства эритроцитов, определяющие состояние кровотока на уровне микроциркуляторного русла.

Подавляются белково- и углеводосинтетическая функции печени.

Длительная асфиксия сопровождается растущей недостаточностью щитовидной железы со снижением уровня сывороточного тироксина.

Токсические вещества, образующиеся при рабдомиолизе, обладают вазоконстрикторным действием на сосуды мальпигиевых клубочков и повреждают эпителий извитых канальцев.

Значительно уменьшается суточный диурез с преобладанием ночного диуреза над дневным, отеками, повышением уровня остаточного азота в крови. Удельный вес мочи имеет тенденцию к снижению, наблюдается протеинурия. В осадке мочи обнаруживаются кислые производные миоглобина, цилиндры, эритроциты, кристаллы гематина. С развитием острой почечной недостаточности явления интоксикации усиливаются.

Степень указанных нарушений растет в зависимости от длительности асфиксии, выраженности острой дыхательной недостаточности, степени повреждения мышц.

Осложнения странгуляционной асфиксии:

— постгипоксическая/постаноксическая энцефалопатия;

— известны случаи временной потери зрения;

— в ряде наблюдений — синдром вдавливания барабанных перепонок;

— хондроперихондрит;

— иногда возникает перелом в шейном отделе позвоночника, который определяется в виде деформации (симптом «пуговицы») выше седьмого шейного позвонка;

— повреждение шейного отдела спинного мозга сопровождается соответствующей неврологической симптоматикой в виде тетраплегии или тетрапареза, тетраанестезии, дыхательных расстройств (при поражении четвертого шейного сегмента);

— респираторный дистресс-синдром, отек легких, гиперергический аспирационный пневмонит, пневмония (практически у всех пострадавших);

— синдром Бернара — Горнера (птоз, миоз, энофтальм);

— бульбарный синдром в виде периферического паралича мышц языка, мягкого неба, голосовых связок, надгортанника;

— миоглобинурийный нефроз;

— могут наблюдаться деформация гортани, дисфония, дисфагия, стридорозное дыхание, осиплость голоса.

Постасфиктические состояния при прерванной асфиксии (Виттер В.И., 2008):

1. ***Апноэпираторно-коматозная стадия***, характеризующаяся отсутствием дыхания, бессознательным состоянием, отсутствием реакции зрачков на свет.

2. ***Стадия децеребрационной ригидности***, когда тормозящее влияние среднего мозга еще отсутствует. В этой стадии появляются судорожные движения, преимущественно тонического характера.

3. ***Стадия угнетения сознания.*** Наблюдаются самые разнообразные экстрапирамидные симптомы: тремор, каталепсии, вегетативные расстройства и тому подобное.

4. ***Амнестическая стадия***, когда при полном сознании определяется более или менее выраженная ретроградная амнезия.

5. ***Стадия эффекторных последствий*** часто выражается острой маниакальной вспышкой, развитием депрессивно-меланхолического состояния и т.п.

Оказание экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе

— **Освобождение шеи пострадавшего от сжатия.** Согласно существующим алгоритмам, пострадавшего надо «срезать», то есть с помощью острого лезвия отделить петлю от несущей части лигатуры. Но, согласно существующему законодательству, ношение при себе ножа считается уголовным преступлением (предмет может расцениваться как оружие или нет, что должно решаться в судебном процессе). По этой причине вне дома или вне производства законопослушные граждане не имеют возможности выполнить такие действия. Если необходимое средство есть в наличии (столовые или скорняжные ножи, секаторы, профессиональные режущие инструменты), то при разрезании приводящей части петли надо поддерживать тело пострадавшего для предотвращения травм в результате падения (при резком угнетении мышечного тонуса травмы могут быть очень тяжелыми). Для обеспечения судебно-медицинской экспертизы петлю рекомендуется разрезать со стороны, противоположной замыканию странгуляционной борозды (если это не помешает оказанию срочной медицинской помощи). Если лезвия нет в наличии, надо поднять тело пострадавшего вверх в краниальном направлении и суметь освободить шею от петли (реально это может сделать только достаточно сильный и высокого роста человек или несколько спасателей, поскольку ощущение тяжести тела с расслабленными мышцами значительно превышает таковое при спасении пострадавших с сохраненным сознанием). Следует помнить, что при попытке просто освободить шею от лигатуры пострадавший «складывается как швейцарский нож».

— При выполнении тройного приема П. Сафара следует **не переразгибать** шейный отдел позвоночника, а только выполнять **тракцию в краниальном направлении**.

— При остановке кровообращения — мероприятия сердечно-легочной реанимации по соответствующим протоколам.

— Положение пациента — лежа на ровной поверхности.

— Обязательна пульсоксиметрия.

— Пострадавшим в результате странгуляционной асфиксии для уменьшения нагрузки на шейный отдел позвоночника необходимо надеть шейный воротник Шанца или наложить шину Еланского (Kendrick's).

— Обеспечить полный психологический покой и не позволять пациенту самостоятельно передвигаться.

— Экстренная оксигенация:

– срочная эндотрахеальная интубация на спонтанном дыхании (при отеке гортани или переломах ее хрящей выполняют коникотомию или трахеостомию);

– искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с подачей 100% кислорода;

– проведение оксигенотерапии показано пациентам с сатурацией ниже 95 %. Ингаляцию увлажненным кислородом можно проводить с помощью маски или через носовой катетер потоком 6–8 л/мин.

— Противосудорожная терапия: тиопентал натрия — 75–125 мг в течение 10 минут, вводить раствор внутривенно следует медленно, со скоростью не более 1 мл в минуту. Сначала обычно вводят 1–2 мл, а через 20–30 секунд — остальное количество; диазепам (сибазон) — 0,5% раствор из расчета 0,2 мг на 1 кг массы тела в/в (под контролем дыхания и АД).

— Противоотечная и дегидратационная терапия глюкокортикостероидами в пересчете на 60–90 мг преднизолона или бетаметазона (бетаспана) 8–12 мг в/в, фуросемид 20–40 мг или торасемид (торсид) 10–20 мг в/в.

— Инфузионная терапия: в рестриктивном режиме (коллоидные растворы — по жизненным показаниям, растворы глюкозы в остром периоде противопоказаны).

— Профилактика и лечение миоглобинурийного нефроза: р-р натрия гидрокарбоната 4,2% — 200 мл в/в капельно медленно.

— При развитии аритмий проводится антиаритмическая терапия в зависимости от вида нарушения ритма.

NB! При неполном повешении успешная реанимация пациентов возможна и через 5 минут с момента повешения.

Срочная госпитализация пациента в лечебное учреждение вторичной медицинской помощи:

1. Все пациенты со странгуляционной асфиксией независимо от пола, возраста и других факторов подлежат срочной госпитализации. Приоритетной задачей бригады экстренной медицинской помощи является транспортировка пациентов в центр (отделение) интенсивной терапии.

2. Во время транспортировки необходимо обеспечить мониторинг состояния пациента, контроль АД, ЧСС, ЧД, ЭКГ, SpO_2, проведение лечебных и готовность к проведению реанимационных мероприятий.

3. Транспортировка осуществляется на носилках после стабилизации состояния пациента в отделение экстренной медицинской помощи многопрофильной больницы или, минуя приемное отделение, непосредственно в отделение интенсивной терапии.

4. Территориальным органом по вопросам здравоохранения обязательно должен быть разработан и утвержден приказ или локальный протокол соответствующего уровня, который обеспечивает организацию оказания помощи пациентам со странгуляционной асфиксией, взаимодействие между лечебными учреждениями, предоставляющими экстренную, первичную и вторичную медицинскую помощь.

Лечение на госпитальном этапе

Абсолютными показаниями к переводу больного на ***искусственную вентиляцию легких*** являются:

— гипоксемическая острая дыхательная недостаточность (PaO_2 менее 50 мм рт.ст.);

— гиперкапническая острая дыхательная недостаточность ($PaCO_2$ более 60 мм рт.ст.);

— критическое снижение резервного дыхания (соотношение дыхательный объем/масса тела больного — менее 5 мл/кг);

— неэффективность дыхания (при минутном объеме дыхания более 15 л/мин и нормальном или умеренно повышенном $PaCO_2$ не достигается адекватное насыщение артериальной крови кислородом).

ИВЛ проводится в отделении интенсивной терапии в течение от 4 часов до 2–3 суток в режиме, поддерживающем $PaCO_2$ в пределах 28–32 мм рт.ст. Показания: нарушение дыхания, отсутствие сознания, возбуждение и повышение мышечного тонуса, судороги. Тотальную кураризацию и ИВЛ следует проводить до полного исчезновения судорог и гипертонуса и восстановления сознания.

Лечение данной категории пациентов проводится дифференцированно в зависимости от преобладающей патологии, с обязательным привлечением невропатолога, лор-врача, травматолога, нейрохирурга, с выполнением неотложных хирургических вмешательств по необходимости.

После стабилизации состояния в условиях отделения интенсивной терапии пациенты могут быть переведены в профильное отделение для дальнейшего лечения и реабилитации.

Пациентам, имеющим странгуляционную травму в результате суицидальной попытки, после завершения курса лечения должна быть обеспечена психиатрическая помощь.

Обязательное рентгенологическое исследование или (информативнее) компьютерная томография и МР-томография шейного отдела позвоночника и спинного мозга с целью уточнения характера и степени повреждений, исключения объемных внутричерепных повреждений, уточнения распространенности ишемических повреждений головного мозга. Такие меры особенно показаны пациентам с нарушенным сознанием. КТ позвоночника особенно важно у пожилых пациентов, у которых может быть спондилез шейного отдела позвоночника, а также у пациентов после странгуляции с рывком.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет не только выполнить диагностику травм грудной клетки, но и уточнить диагноз респираторного дистресс-синдрома.

Профилактика и лечение пневмонии: антибиотикотерапия, ингаляции, вибрационный массаж грудной клетки и т.д.).

Антикоагулянты и дезагреганты — только при отсутствии внутричерепных кровоизлияний.

По показаниям — хирургические вмешательства на шейном отделе позвоночника.

Назначение негемоглобиновых переносчиков кислорода.

При проведении интенсивной терапии показано применение противоотечных препаратов, в частности глюкокортикоидов (30–60 мг преднизолона или 8–12 мг бетаметазона), салуретиков (40–60 мг фуросемида или 20 мг торасемида), 5–10 мл 2,4% раствора теофиллина (эуфиллина) в/в.

При возникновении судорожного синдрома внутривенно вводят 2 мл 0,5% раствора диазепама (сибазона), 10 мл 20% раствора натрия оксибутирата.

Таблица 1. Прогноз для жизни и выздоровления в зависимости от условий повешения

Факторы	Наиболее негативный	Средненегативный	Наименее негативный
Длительность странгуляции	7–8 минут и более	От 3 до 7 минут	До 3 минут
Материал петли	Стальная струна или провод; петля, смазанная мылом, маслом, силиконом	Ремень, пояс, постельное белье, элементы одежды	Мягкие атравматичные материалы (при сексуальных извращениях)
Подвижность петли	Подвижная	Частично подвижная	Неподвижная
Тип замыкания странгуляционной борозды (позиция узла)	Задний	Боковой	Передний
Локализация странгуляционной борозды	Выше гортани	На среднем уровне гортани	Ниже гортани
По механизму	С рывком	Быстро	Медленно

При подозрении на синдром длительного сдавления внутривенно вводится 200 мл 4% р-ра гидрокарбоната натрия (слепая коррекция ацидоза). Применение раствора бикарбоната натрия для профилактики развития синдрома острого почечного повреждения (ОПП) основывается на концепции усиления нефротоксичности миоглобина в условиях кислой среды. Следовательно, щелочная среда может замедлить процессы образования свободных радикалов и формирования миоглобиновых цилиндров в почках. Отсюда возникает вероятность того, что введение бикарбоната позволит поднять уровень pH мочи выше 6,5, предотвратить развитие ОПП и метаболического ацидоза.

Внутривенно вводится 10–20 мл 10% раствора кальция хлорида для нейтрализации токсического действия ионов калия на сердечную мышцу.

Лечение постгипоксической/постаноксической энцефалопатии

— Насыщающая доза 2000 мг цитиколина (лиры, нейроцитина), которая вводится внутривенно в разведении на 200 мл электролитного сбалансированного раствора. Поддерживающая доза аналогична насыщающей. Вводится в/в капельно медленно (до 20 капель за 1 минуту) в течение 24 часов.

— В первые 14–20 дней после эпизода аноксии вводят внутривенно капельно холина альфосцерат по 1000 мг 2–3 раза в сутки с последующим переходом на пероральный прием (400 мг 3 раза в сутки). Продолжительность лечения — 5–6 месяцев.

— Рекомендуется суточная инфузия препарата амантадина сульфат (ПК-Мерц) по 200 мг 2 раза в сутки в течение 5 суток (время введения одного флакона — не менее 180 минут). В последующем (по возможности) — переход на таблетированные формы препарата (по 100 мг 3–4 раза в сутки до 4 недель).

Профилактика

1. Надлежащий уход за детьми, лицами с ограниченными возможностями и психическими расстройствами (в том числе устранение технической возможности повешения).

2. Соблюдение техники безопасности при работе с вращающимися механизмами; езде в кабриолетах, на мотоциклах, мопедах и т.п.

3. Профилактика и лечение алкоголизма, наркомании (наркологическая помощь).

4. Профилактика и лечение суицидальных намерений и сексуальных извращений (психологическая и психиатрическая помощь).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Полутова Н.В., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В. [и др.]. Асфиксия: Стадии нарушения внешнего дыхания, механизмы развития. Лекция 12. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. № 2. С. 57-60.

2. Скіданов А.Г., Леонтьєва Ф.С., Морозенко Д.В. [та ін.]. Біохімічні маркери для оцінювання стану м'язів за умов дегенеративних захворювань хребта (огляд літератури). Ортопедия, травматология и протезирование. 2016. № 4. С. 119-123.

3. Крякунов Н.К. Странгуляционная асфиксия. Скорая медицинская помощь. 2005. № 2. С. 63-68.

4. Виттер В.И., Вавилов А.Ю., Кунгурова В.В., Бабушкина К.А. Механическая асфиксия: судебно-медицинская диагностика и оценка: Учебно-методическое пособие. Ижевск, 2016. 86 с.

5. Механічна асфіксія. За ред. Л.А. Дзяк, О.М. Клигуненко. Дніпро: Ліра, 2019. 188 с.

6. Никонов В.В., Савицкая И.Б., Нудьга А.Н. [и др.]. Постгипоксическая энцефалопатия: возможности коррекции. Медицина неотложных состояний. 2008. № 4 (17). С. 65-71.

7. Семенов Г.Г. Диагностическое значение признаков нарушения гемодинамики при некоторых видах механической асфиксии: Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. 418 с.

8. Бордаков В.Н., Алексеев С.А., Чуманевич О.А [и др.]. Синдром длительного сдавления. Военная медицина. 2013. № 1. С. 26-32.

9. Теплова Н.Н. Рабдомиолиз в клинической практике. Вятский медицинский вестник. 2016. № 4 (52). С. 37-45.

10. Клигуненко О.М., Дзяк Л.А., Єхалов В.В. [та ін.]. Хірургія. Том ІІІ (Книга 3. Суміжні спеціальності для хірурга): базовий підручник. Дніпропетровськ. РВА «Дніпро-VAL», 2011. 823 с.

11. Gandhi R., Taneja N., Mazumder P. Near hanging: Early intervention can save lives. Indian Journal of Anaesthesiology. 2011. № 55 (4). P. 388-391.

12. Jawaid M.T., Amalnath S.D. Neurological Outcomes Following Suicidal Hanging: A Prospective Study of 101 Patients. Annals Indian Academy of Neurology. 2017. № 20 (2). P. 106-108.

13. Sauvageau A., Boghossian E. Classification of asphyxia: the need for standardization. Journal of Forensic Sciences. 2010. № 55 (5). P. 1259-1267.

14. Sutcliffe W.J.C., Saayman A.G. Hanging and asphyxia: Interventions, patient outcomes and resource utilisation in a UK tertiary intensive care unit. Journal of the Intensive Care Society. 2018. № 19 (3). P. 201-208.

15. Yekhalov V., Khobotova N. Obturative Asphyxia. Development of modern science: the experience of European countries and prospects for Ukraine. 3rd ed. Riga: Baltija Publishing, 2019. P. 293-307.

Получено/Received 03.10.2019
Рецензировано/Revised 25.10.2019
Принято в печать/Accepted 11.12.2019

Єхалов В.В., Хоботова Н.В., Кріштафор Д.А.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Повішення: патофізіологічні та клінічні аспекти, маршрут потерпілого (клінічна лекція)

Резюме. Странгуляційна асфіксія — гостре порушення прохідності дихальних шляхів за рахунок прямого здавлення трахеї, судин і нервових стовбурів шиї. При цьому швидко наростають гіпоксемія та гіперкапнія, виникають глибокі порушення мозкового кровообігу та гіпоксична/аноксична енцефалопатія. В Україні повішення є найчастішим способом самогубства, летальність при якому може досягати 70 %. Обсяг пошкоджень і прогноз залежать від тривалості странгуляції, матеріалу та рухливості петлі, розташування вузла і странгуляційної борозни, а також механізму повішення — з ривком, швидко або повільно. У статті розглядаються патофізіологічні зміни та їх клінічні прояви залежно від перерахованих факторів, а також алгоритми надання першої допомоги на догоспітальному етапі та схеми подальшого обстеження і лікування в стаціонарі. Странгуляційна асфіксія супроводжується поліорганною недостатністю з розвитком змішаного або метаболічного ацидозу, гіперлактатемії, гіперкаліємії, запальної реакції, можливістю розвитку рабдоміолізу, цитолітичного синдрому, гострого пошкодження нирок, синдрому диссемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому). Вона може супроводжуватися травмами шийного відділу хребта, трахеї та гортані, розчавленням м'язів шиї, розривами шийних артерій, пошкодженням спинного та довгастого мозку, внутрішніми крововиливами. Заходи першої допомоги включають звільнення з петлі, іммобілізацію шийного відділу хребта, екстрену оксигенацію, протисудомну, протинабрякову, інфузійну терапію, профілактику міоглобінурійного нефрозу, за необхідності — серцево-легеневу реанімацію та/або антиаритмічну терапію. На госпітальному етапі проводяться інструментальні дослідження, за необхідності — штучна вентиляція легенів, задіюються профільні фахівці залежно від переважної патології. Посиндромна терапія виникаючих порушень може включати лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому і пневмонії, ДВЗ-синдрому, хірургічні втручання на шийному відділі хребта, призначення негемоглобінових переносників кисню, протинабрякову, діуретичну, протисудомну терапію, корекцію порушень кислотно-основного та водно-електролітного балансу, а також ноотропну терапію для лікування постгіпоксичної/постаноксичної енцефалопатії. Пацієнтам, які мають странгуляційну травму в результаті суїцидальної спроби, після завершення курсу лікування повинна бути забезпечена психіатрична допомога.

Ключові слова: огляд; повішення; странгуляційна асфіксія

V.V. Yekhalov, N.V. Khobotova, D.A. Krishtafor
State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Hanging: pathophysiological and clinical aspects, routing of the victim (clinical lecture)

Abstract. Strangulation asphyxia is an acute airway obstruction due to direct compression of the trachea, blood vessels and nerve trunks of the neck. It leads to fast increase of hypoxemia and hypercapnia, deep cerebral circulation disorder and hypoxic/anoxic encephalopathy. In Ukraine, hanging is the most common way of suicide, in which mortality can reach 70 %. The extent of damage and the outcome depend on the duration of strangulation, the material and mobility of the loop, location of the knot and strangulation furrow, as well as the hanging mechanism — with a jerk, quickly or slowly. The article discusses pathophysiological changes and their clinical manifestations depending on the listed factors, as well as first aid algorithms at the prehospital stage and schemes for subsequent examination and treatment in a hospital. Strangulation asphyxia is accompanied by multiple organ failure with the development of combined or metabolic acidosis, hyperlactatemia, hyperkalemia, an inflammatory reaction, possibility of rhabdomyolysis, cytolytic syndrome, acute kidney damage, DIC. It can be accompanied by injuries of the cervical spine, trachea and larynx, crushing of the neck muscles, ruptures of the cervical arteries, damage to the spinal cord and medulla oblongata, and internal hemorrhages. First aid measures include loosening, immobilization of the cervical spine, emergency oxygenation, anticonvulsant, decongestant, fluid therapy, prevention of myoglobinuric nephrosis, and, if necessary, cardiopulmonary resuscitation and/or antiarrhythmic therapy. At the hospital stage, instrumental studies are carried out, if necessary, mechanical ventilation, specialists are involved, depending on the prevailing pathology. Syndromic therapy of emerging disorders may include treatment of ARDS and pneumonia, DIC, surgical procedures on the cervical spine, administration of non-hemoglobin oxygen carriers, decongestion, diuretic, anticonvulsant therapy, correction of acid-base and water-electrolyte balance disorders, as well as nootropic therapy for treatment of post-hypoxic/postanoxic encephalopathy. After completing the course of treatment, patients who have a strangulation injury as a result of a suicide attempt should receive psychiatric help.

Keywords: review; hanging; strangulation asphyxia

УДК 616.131-005.6-073.48 DOI 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196938

Бильченко А.В.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Тропонины. Клиническое значение и интерпретация результатов лабораторных тестов

Резюме. *Использование в клинической практике тропонинов привело к прорыву в диагностике инфаркта миокарда (ИМ), однако до настоящего времени остается причиной и большого количества ошибочных диагнозов из-за неправильной оценки получаемых результатов тропониновых тестов. Сердечный тропонин (cTn) представляет собой комплекс, состоящий из трех субъединиц. Поскольку сердечные тропонины I (cTnI) и T (cTnT) являются компонентами сократительного аппарата миокардиальных клеток и экспрессируются почти исключительно в сердце, это определяет их высокую специфичность в качестве биомаркера повреждения миокарда. Оценка выделения в кровоток пула быстро высвобождаемых тропонинов в клинической практике, с одной стороны, может уменьшить время для диагностики инфаркта миокарда, а с другой стороны, привести к значительному снижению специфичности определения тропонинов в отношении структурных повреждений и некроза миокарда. Высвобождение тропонинов происходит при различных вариантах повреждения миокарда, а не только вследствие некроза. Повышение уровня тропонинов в плазме крови свидетельствует о наличии повреждения миокарда, но не указывает на причину и механизм повреждения. Диагноз «инфаркт миокарда» подтверждается при выявлении динамического повышения уровня тропонинов выше указанного референтного значения только в том случае, когда имеются доказательства, что причиной повреждения миокарда является его необратимая ишемия. Ключевой отличительной чертой высокочувствительных тропониновых тестов по сравнению с прежними анализами является повышенная чувствительность, которая проявляется только при значениях, близких к 99-му процентилю верхнего референтного уровня. С 1-го по 4-е поколения тропониновых тестов могут определять только значительные количества тропонина вследствие массивного повреждения миокарда. Количество тропонина, соответствующее выделению цитозольного тропонина или вследствие микронекроза кардиомиоцитов, может определяться 5-м поколением тропониновых тестов. Ключевым преимуществом 5-го поколения тропониновых тестов является не увеличение точности диагностики ИМ, а уменьшение времени до верификации диагноза с помощью тропонинового теста. Алгоритм, сочетающий в себе оценку как абсолютного уровня, так и относительного изменения уровня тропонинов, позволяет повысить специфичность (при некотором снижении чувствительности) в отношении диагностики инфаркта миокарда. Результаты тропониновых высокочувствительных тестов могут широко использоваться для оценки прогноза.*

Ключевые слова: *биомаркеры; тропониновый тест; инфаркт миокарда; алгоритм диагностики; прогноз*

Открытие тропонинов в 1965 году [1] и дальнейшее их использование в клинической практике начиная с 1990 года [2] привело к прорыву в диагностике инфаркта миокарда (ИМ), однако до настоящего времени остается причиной и большого количества ошибочных диагнозов из-за неправильной оценки получаемых результатов тропониновых тестов.

История использования биомаркеров для диагностики инфаркта миокарда началась в 1954 году, с внедрением в качестве маркера аспартаттрансферазы, внесенной в первые рекомендации Всемирной организации здравоохранения по классификации и критериям диагностики артериальной гипертензии и коронарной болезни сердца в 1959 году [3]. В последующем в

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Бильченко А.В., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: O.V. Bilchenko, Professor, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

качестве биомаркеров использовались лактатдегидрогеназа, креатининкиназа и их кардиоспецифические изомеры, а также миоглобин. Однако использование этих биомаркеров было ограничено их низкой специфичностью, вследствие чего электрокардиография оставалась методом верификации диагноза ИМ, несмотря на низкую чувствительность (около 50 %), до публикации в 2012 году 3-го Универсального определения инфаркта миокарда, в котором в качестве метода верификации диагноза предлагалось использовать определение уровня сердечных тропонинов.

Использование тропонинов позволило существенно повысить специфичность биомаркеров для диагностики инфаркта миокарда. Тем не менее при оценке уровня тропонинов следует учитывать ряд нюансов. Прежде всего это наличие нескольких компонентов в тропониновом комплексе. Сердечный тропонин (cTn) представляет собой комплекс, состоящий из трех субъединиц: тропонин Т присоединяет тропониновый комплекс к актиновому филаменту; тропонин С действует как место связывания кальция; тропонин I ингибирует взаимодействие с головками миозина в отсутствие достаточного количества ионов кальция [4]. Поскольку сердечные тропонины I (cTnI) и T (cTnT) являются компонентами сократительного аппарата миокардиальных клеток и экспрессируются почти исключительно в сердце, это определяет их высокую специфичность в качестве биомаркера повреждения миокарда [5]. Однако это справедливо только в отношении уровня cTnI, поскольку не было ни одного сообщения о его повышении после повреждения несердечных тканей, вследствие чего его определение имеет 100% специфичность в диагностике повреждения миокарда, в отличие от тропонина Т, с которым ситуация более сложная. Были выявлены белки, выделяющиеся при разрушении скелетных мышц, которые существующие коммерческие наборы определяют как cTnT, причем данная ситуация выявляется гораздо чаще, чем это предполагалось изначально, что приводит к большому количеству ложноположительных результатов при использовании наборов для определения cTnT и ставит под сомнение целесообразность определения данной субъединицы тропонинового комплекса [5].

Еще одним важным моментом для использования в качестве биомаркеров повреждения миокарда тропонинов является их распределение в кардиомиоците. 92–95 % тропонина находятся в связанном виде и прикрепляются к тонким нитям актина в саркомере сердца, а оставшиеся 5–8 % находятся в свободном виде в цитоплазме миоцитов. Свободный, несвязанный cTn составляет пул быстро высвобождаемых тропонинов [6]. Соответственно, при повреждении кардиомиоцита вначале достаточно быстро в кровоток выделяется пул быстро высвобождаемых тропонинов (5–8 % от общего количества), а затем в течение 2–6 часов при наличии у больного некроза кардиомиоцитов в кровоток выделяется связанный тропонин, и постепенно уровень тропонина повышается в 10–20 раз по сравнению с начальным количеством.

Рекомендации для клинической практики (1). Оценка выделения в кровоток пула быстро высвобождаемых тропонинов в клинической практике, с одной стороны, может уменьшить время для диагностики инфаркта миокарда, а с другой стороны, приведет к значительному снижению специфичности определения тропонинов в отношении структурных повреждений и некроза миокарда.

И, наконец, важно, каким образом тропонины попадают в кровоток. Было описано шесть механизмов высвобождения тропонина в кровоток: некроз кардиомиоцитов, апоптоз или запрограммированная гибель клеток, нормальный оборот клеток, протеолитическая фрагментация, повышенная проницаемость клеточных мембран и мембранные пузырьки. Исходя из этих уже описанных механизмов, очевидно, что высвобождение тропонинов происходит при различных вариантах повреждения миокарда, а не только вследствие некроза. Более того, повышение уровня тропонинов может происходить при растяжении стенок сердца вследствие нагрузки или стресса в отсутствие структурных нарушений или разрушения кардиомиоцитов. Те количества тропонина, которые высвобождаются вследствие естественного оборота клеток, не определяются существующими коммерческими наборами и не влияют на процесс диагностики.

Рекомендации для клинической практики (2). Повышение уровня тропонинов в плазме крови свидетельствует о наличии повреждения миокарда, но не указывает на причину и механизм повреждения.

В связи с этим в 4-м Универсальном определении инфаркта миокарда (2018 г.) было введено понятие «повреждение миокарда», которое может быть не только при инфаркте миокарда, но и при ряде других состояний и заболеваний. Повреждение миокарда определяется как повышение уровня cTn в крови выше верхнего предела 99-го процентиля верхнего референтного уровня (ВРУ). Повреждение миокарда может быть острым, о чем свидетельствует недавно обнаруженный динамический рост и/или снижение значений cTn выше 99-го процентиля ВРУ, или хроническим, когда у больного определяется постоянное повышение уровней cTn [7].

Острое повреждение миокарда вызывает высвобождение тропонинов и повышение их уровня при таких заболеваниях, как инфаркт миокарда, шок, острый миокардит, тромбоэмболия легочной артерии, синдром Takotsubo (стресс-индуцированная кардиомиопатия). Если при большинстве указанных состояний понятны механизмы повреждения миокарда, то механизм повышения тропонинов у больных с септическим шоком остается неясным большинству экспертов. Следует еще раз подчеркнуть, что определение тропонинов имеет 100% специфичность в отношении определения повреждения миокарда, но не дает информации в отношении причины повреждения.

Рекомендации для клинической практики (3). Диагноз «инфаркт миокарда» подтверждается при выявлении динамического повышения уровня тропонинов выше указанного референтного значения только в том случае, когда имеются доказательства, что причиной повреждения миокарда является его необратимая ишемия.

Вопрос о том, вызывает ли ишемия миокарда повышение уровня cTn в отсутствие некроза кардиомиоцитов, был поднят с введением в практику 5-го поколения высокочувствительных тропониновых тестов (hs-cTn), которые способны определять небольшие количества тропонина, появляющиеся в крови при высвобождении пула быстро высвобождаемых тропонинов [8]. Кроме того, при наличии нескольких сопутствующих заболеваний, каждое из которых может сопровождаться повышением уровня тропонинов, клиницисты могут столкнуться с ситуацией, в которой невозможно определить, какое из заболеваний вызывает повышение уровня тропонинов. Эксперты Европейского общества кардиологов настаивают, что такую ситуацию нужно подробно описывать в истории болезни.

В первых работах, опубликованных в середине 1990-х годов, было заявлено о появлении в плазме крови больных тропонинов через 4–10 часов от начала ИМ и достижении пиковой концентрации через 12–48 часов. Суммарный анализ этих исследований был проведен в метаанализе, опубликованном в 2001 году [9], из которого следовало, что 100% чувствительность определения тропонинов для диагностики ИМ достигается в период 6–12 часов после возникновения боли в грудной клетке. Очевидно, что такой временной период для подтверждения диагноза ИМ с использованием тропонинов не мог устраивать клиницистов, поскольку время до начала реваскуляризации является ключевым фактором, влияющим на прогноз. Это стимулировало разработку новых поколений наборов, способных определять небольшие количества тропонинов в плазме.

В 2011 году были впервые представлены данные о клиническом использовании высокочувствительных тестов для определения тропонина [10]. Нужно понимать, что термины «чувствительный» и «высокочувствительный» часто используются производителями для описания своих анализов в маркетинговых целях. В некоторых случаях данный термин отражает более высокую чувствительность набора по сравнению с предыдущими, разработанными той же компанией, а в других ситуациях он отражает более высокую чувствительность теста по сравнению с большинством тропониновых тестов, доступных для использования в клинических или научных целях [5].

Ключевой отличительной чертой анализов hs-cTn по сравнению с прежними анализами cTn является повышенная чувствительность, которая проявляется только при значениях, близких к 99-му процентилю ВРУ. С 1-го по 4-е поколения тропониновых тестов могут определять только значительные количества тропонина вследствие массивного повреждения миокарда. Многие используемые в настоящее время низкочувствительные тесты имеют коэффициент вариации (КВ) > 10 % при значениях, близких к 99-му процентилю ВРУ, поэтому КВ < 20 % на 99-м процентиле ВРУ все еще считается приемлемым для использования в клинической практике [11].

Основная проблема, с которой сталкиваются клиницисты, — это значительный разброс результатов тропонинового теста при использовании различных коммерческих наборов для его определения. В соответствии с характеристиками наборов 1–4-го поколений, заявленных производителями, 99-й процентиль ВРУ колеблется от 14 до 70 нг/мл при коэффициенте вариации от 5,6 до 10 %. Однако в независимых аналитических публикациях для тех же коммерческих наборов зафиксирован разброс от 13 до 87 нг/мл, при этом один и тот же широко используемый набор дал указанный максимальный разброс в различных независимых референтных лабораториях. Кроме того, в отличие от заявленных производителями цифр, КВ колебался от 10 до 52 %, и только один из коммерческих наборов стабильно в различных лабораториях не выходил за пределы КВ в 10 % [5].

Количество тропонина, соответствующее выделению цитозольного тропонина или вследствие микронекроза кардиомиоцитов, может определяться 5-м поколением тропониновых тестов. Эти коммерческие наборы позволяют измерять концентрации cTn в диапазоне значений нанограмм на литр (или пикограмм на миллилитр), а некоторые даже позволяют определять концентрации < 1 нг/л и измеряют ВРУ с КВ < 10 %. В настоящее время сертифицированы наборы 5-го поколения, в которых LoD (самая низкая концентрация аналита в образце, которую можно надежно отличить от образца без аналита) колеблется от 0,5 до 5 нг/л, а 99-й процентиль — от 9 до 16 нг/л и КВ — от 5 до 8 % [5].

Высокая точность анализов hs-cTn повышает их способность определять небольшие различия концентрации cTn во времени, однако клиническая интерпретация концентраций cTn в этом диапазоне является более сложной. Это создает клиническую дилемму при использовании низкочувствительных и высокочувствительных тропониновых тестов.

Рекомендации для клинической практики (4). При использовании низкочувствительных тестов у некоторых больных диагноз ИМ не устанавливается, поскольку в кровоток выделяется количество тропонина, не определяемое низкочувствительным тестом, что приводит к ложноотрицательным результатам тропонинового теста. А при использовании высокочувствительных тестов у больных с хроническими коронарными синдромами и постоянно повышенным уровнем, определяемым наборами hs-cTn, клиницистами часто устанавливается диагноз «инфаркт миокарда» в случае отсутствия информации о динамике уровня тропонинов по данным высокочувствительного теста.

При использовании высокочувствительных тестов среди больных, которым поставлен диагноз ИМ, около 15 % составляют лица с хроническими коронарными синдромами без ИМ, у которых неправильно оценены результаты высокочувствительного тропонинового теста.

По данным популяционных исследований, около 2 % населения имеют постоянное увеличение уровня тропонинов выше референтного значения ВРУ, выявляемое при использовании высокочувствительных тропониновых тестов. Это больные с хроническими коронарными синдромами, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), кардиомиопатиями, гипертрофией миокарда левого желудочка, клапанной бо-

лезнью сердца, легочной гипертензией, хроническими болезнями почек. Так, у 37 % больных со стабильной стенокардией уровень тропонинов превышал 99-й процентиль ВРУ при определении с помощью 5-го поколения тестов, что коррелировало с нестабильностью у них атеросклеротических бляшек [12]. У больных со стабильной хронической сердечной недостаточностью медиана концентрации hs-cTnT составляет 12 нг/л, что очень близко к 99-му процентилю ВРУ в 14 нг/л для данного теста [13]. В этих случаях повышенное напряжение стенок желудочков сердца, как полагают, вызывает прямое повреждение миофибриллярных филаментов и увеличение запрограммированной гибели клеток, которые способствуют высвобождению тропонина, выявляемого наборами для определения hs-cTn.

Рекомендации для клинической практики (5). Ключевым преимуществом 5-го поколения тропониновых тестов является не увеличение точности диагностики ИМ, а уменьшение времени до верификации диагноза с помощью тропонинового теста.

В последних рекомендациях ESC предлагается использовать 3-часовой алгоритм. В случаях высокой вероятности предварительного теста для NSTEMI и если боль в груди > 3 ч, рекомендуется 1-часовой алгоритм, когда доступны анализы hs-cTn с проверенным алгоритмом (рекомендации ESC содержат информацию о hs-cTn тестах 5-го поколения следующих производителей: Elecsys, Architect, Dimension Vista [14]).

В связи с возникающими сложностями интерпретации изменений при использовании высокочувствительного тропонинового теста было предложено применять не только абсолютные, но и относительные (в %) величины изменений уровня тропонинов для постановки диагноза инфаркта миокарда. При значительном увеличении исходного уровня тропонина принято референтное значение в 20 % выше исходного уровня. Если же исходный уровень близок к 99-му процентилю ВРУ, то в качестве референтного значения предложено использование 50% увеличения от исходного уровня [5]. При использовании таких комбинированных алгоритмов удалось получить хорошие результаты для дифференцирования ИМ от поражения миокарда вследствие гипертензивного криза, острой сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма [15].

Рекомендации для клинической практики (6). Алгоритм, сочетающий в себе оценку как абсолютного уровня, так и относительного изменения уровня тропонинов, позволяет повысить специфичность (при некотором снижении чувствительности) в отношении диагностики инфаркта миокарда.

Кроме того, вероятность аналитических погрешностей выше при использовании hs-cTn из-за их высокой чувствительности. К ним относятся, в частности, снижение концентрации cTnT из-за гемолиза или снижение уровня cTnI из-за наличия аутоантител [5].

В результате только некоторые, но не все, исследования демонстрируют более высокую диагностическую точность анализов hs-cTn для ранней диагностики ИМ по сравнению с прежними анализами cTn при поступлении в отделение неотложной помощи вследствие обнаружения высвобождения cTn в более ранний момент времени, чем в более старых тестах cTn.

Следующий вопрос, требующий дальнейшего изучения, — это наличие гендерных различий в референтных уровнях тропонинов. Проведенные исследования с использованием в клинической практике различных гендерных референтных уровней тропонинов дали противоречивые результаты. В одном из них использование у женщин более низких диагностических пороговых значений для hs-cTn привело к увеличению у них в 2 раза количества диагнозов «инфаркт миокарда» [16]. В другом, более крупном, недавнем исследовании более низкие пороговые значения референтного уровня тропонина для женщин не улучшили диагностическую точность в постановке диагноза ИМ [17]. Более того, оказалось, что только для некоторых наборов hs-cTnI, однако не для всех, имеются различия 99-го процентиля ВРУ у мужчин и женщин.

Кроме диагностического значения, повышение уровня тропонинов имеет также прогностическое значение. Доказано прогностическое значение повышения hs-cTn в отношении неблагоприятных исходов у больных не только с ИМ [18], но и с хроническими коронарными синдромами, ХСН, тромбоэмболией легочной артерии, ишемическим инсультом [19], а также с легочной гипертензией.

Рекомендации для клинической практики (7). Результаты тропониновых высокочувствительных тестов могут широко использоваться для оценки прогноза. Повышение уровня тропонинов свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у больных с хроническими коронарными синдромами, ХСН, тромбоэмболией легочной артерии, ишемическим инсультом, а также с легочной гипертензией.

Выводы

1. Тропониновые тесты являются методом верификации повреждения миокарда, и только при подтверждении, что причиной является необратимая ишемия миокарда, диагностируется у больного инфаркт миокарда.

2. Предпочтительным является использование высокочувствительных тропониновых тестов 5-го поколения, позволяющих сократить время для диагностики миокардиального повреждения и в случае инфаркта миокарда использовать 3-часовой или 1-часовой протокол (если от момента возникновения боли в груди прошло более 3 часов).

3. Использование комбинированных протоколов с оценкой изменений как абсолютных, так и относительных (в %) величин уровня тропонинов позволяет повысить специфичность (при некотором снижении чувствительности) в отношении диагностики инфаркта миокарда, в частности, отдифференцировать от повреждения миокарда вследствие гипертензивного криза, острой сердечной недостаточности или нарушения сердечного ритма.

4. Использование более низких референтных значений уровня тропонинов для диагностики повреждения миокарда у женщин остается предметом дискуссии и дальнейшего изучения.

5. Данные тропониновых тестов могут использоваться не только для диагностики, но и для оценки прогноза у больных с хроническими коронарными синдромами, ХСН, тромбоэмболией легочной артерии, ишемическим инсультом, а также с легочной гипертензией.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Ebashi S., Kodama A. A new protein factor promoting aggregation of tropomyosin. J. Biochem. 1965 Jul. 58(1). 107-8.

2. Katus H.A., Remppis A., Looser S., Hallermeier K., Scheffold T., Kübler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. J. Mol. Cell Cardiol. 1989 Dec. 21(12). 1349-53.

3. World Health Organization Expert Committee. Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies. First report of the expert committee on cardiovascular diseases and hypertension. WHO Tech. Rep. Ser. 1959. 168.

4. Garg P., Morris P., Fazlanie A.L., Vijayan S., Dancso B., Dastidar A.G., Plein S., Mueller C., Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. Intern. Emerg. Med. 2017 Mar. 12(2). 147-155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1.

5. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E., Mueller C., Lindahl B., Blankenberg S., Huber K., Plebani M., Biasucci L.M., Tubaro M., Collinson P., Venge P., Hasin Y., Galvani M., Koenig W., Hamm C., Alpert J.S., Katus H., Jaffe A.S.; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur. Heart J. 2012. 33. 2252-2257.

6. White H.D. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? J. Am. Coll Cardiol. 2011 Jun 14. 57(24). 2406-8.

7. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Bernard R. Chaitman, Jeroen J. Bax, David A. Morrow, Harvey D. White: the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) European Heart Journal. 2018. 00. 1-33.

8. Røysland R., Kravdal G., Høiseth A.D., Nygård S., Badr P., Hagve T.A., Omland T., Røsjø H. Cardiac troponin T levels and exercise stress testing in patients with suspected coronary artery disease: the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study. Clin. Sci. (Lond.). 2012 Jun. 122(12). 599-606.

9. Balk E.M., Ioannidis J.P., Salem D., Chew P.W., Lau J. Accuracy of biomarkers to diagnose acute cardiac ischemia in the emergency department: a meta-analysis. Ann. Emerg. Med. 2001 May. 37(5). 478-94.

10. Collinson P.O., Saenger A.K., Apple F.S.; IFCC C-CB. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. Clin. Chem. Lab. Med. 2019 Apr 24. 57(5). 623-632. doi: 10.1515/cclm-2018-1211.

11. Saenger A.K., Beyrau R., Braun S., Cooray R., Dolci A., Freidank H., Giannitsis E., Gustafson S., Handy B., Katus H., Melanson S.E., Panteghini M., Venge P., Zorn M., Jarolim P., Bruton D., Jarausch J., Jaffe A.S. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. Clin. Chim. Acta. 2011. 412. 748-754.

12. Ndrepepa G., Braun S., Mehilli J., Birkmeier K.A., Byrne R.A., Ott I., Hösl K., Schulz S., Fusaro M., Pache J., Hausleiter J., Laugwitz K.L., Massberg S., Seyfarth M., Schömig A., Kastrati A. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. Am. Heart J. 2011. 161. 68-75.

13. Masson S., Anand I., Favero C., Barlera S., Vago T., Bertocchi F., Maggioni A.P., Tavazzi L., Tognoni G., Cohn J.N., Latini R.; Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) and Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Investigators. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. Circulation. 2012 Jan 17. 125(2). 280-8. doi: 10.1161/CIRCULATION AHA.111.044149.

14. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2016 Jan 14. 37(3). 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.

15. Mueller M., Biener M., Vafaie M., Doerr S., Keller T., Blankenberg S., Katus H.A., Giannitsis E. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. Clin. Chem. 2012. 58. 209-218.

16. Shah A.S., Griffiths M., Lee K.K., McAllister D.A., Hunter A.L., Ferry A.V., Cruikshank A., Reid A., Stoddart M., Strachan F., Walker S., Collinson P.O., Apple F.S., Gray A.J., Fox K.A., Newby D.E., Mills N.L. BMJ. 2015 Jan 21. 350. 7873.

17. Rubini Giménez M., Twerenbold R., Boeddinghaus J., Nestelberger T., Puelacher C., Hillinger P., Wildi K., Jaeger C., Grimm K., Heitzelmann K.F., Sabti Z., Badertscher P., Cupa J., Honegger U., Schaerli N., Kozhuharov N., du Fay de Lavallaz J., Lopez B., Salgado E., Miró Ò., Martín-Sánchez F.J., Adrada E.R., Morawiec B., Parenica J., Ganovska E., Neugebauer C., Rentsch K., Lohrmann J., Osswald S., Reichlin T., Mueller C. JAMA Cardiol. 2016 Nov 1. 1(8). 912-920.

18. Sörensen N.A., Ludwig S., Makarova N., Neumann J.T., Lehmacher J., Hartikainen T.S., Haller P.M., Keller T., Blankenberg S., Westermann D., Zeller T., Schofer N. Prognostic Value of a Novel and Established High-Sensitivity Troponin I Assay in Patients Presenting with Suspected Myocardial Infarction. Biomolecules. 2019 Sep 9. 9(9). E469. doi: 10.3390/biom9090469.

19. Sui Y., Liu T., Luo J., Xu B., Zheng L., Zhao W., Guan Q., Ren L., Dong C., Xiao Y., Qin X., Zhang Y. Elevation of high-sensitivity cardiac troponin T at admission is associated with increased 3-month mortality in acute ischemic stroke patients treated with thrombolysis. Clin. Cardiol. 2019 Oct. 42(10). 881-888. doi: 10.1002/clc.23237.

Получено/Received 12.11.2019
Рецензировано/Revised 21.11.2019
Принято в печать/Accepted 14.12.2019

Більченко О.В.
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Тропоніни. Клінічне значення й інтерпретація результатів лабораторних тестів

Резюме. Використання у клінічній практиці тропонінів призвело до прориву в діагностиці інфаркту міокарда (ІМ), однак досі залишається причиною і великої кількості помилкових діагнозів через неправильну оцінку отриманих результатів тропонінових тестів. Серцевий тропонін (cTn) являє собою комплекс, що складається з трьох субодиниць. Оскільки серцеві тропоніни I (cTnI) і T (cTnT) є компонентами скорочувального апарату міокардіальних клітин та експресуються майже виключно в серці, це визначає їх високу специфічність як біомаркерів пошкодження міокарда. Оцінка виділення в кровотік пулу тропонінів, що швидко звільняються, в клінічній практиці, з одного боку, може зменшити час для діагностики інфаркту міокарда, а з іншого боку, призвести до значного зниження специфічності визначення тропонінів щодо структурних пошкоджень і некрозу міокарда. Вивільнення тропонінів відбувається при різних варіантах пошкодження міокарда, а не тільки внаслідок некрозу. Підвищення рівня тропонінів в плазмі крові свідчить про наявність пошкодження міокарда, але не вказує на причину і механізм пошкодження. Діагноз «інфаркт міокарда» підтверджується при виявленні динамічного підвищення рівня тропонінів вище зазначеного референтного значення тільки в тому випадку, коли є докази, що причиною пошкодження міокарда є його незворотня ішемія. Ключовою відмінною рисою високочутливих тропонінових тестів порівняно з колишніми аналізами є підвищена чутливість, яка проявляється тільки при значеннях, близьких до 99-го процентиля верхнього референтного рівня. З 1-го по 4-е покоління тропонінових тестів можуть визначати тільки значні кількості тропоніну внаслідок масивного пошкодження міокарда. Кількість тропоніну, що відповідає виділенню цитозольного тропоніну або внаслідок мікронекрозу кардіоміоцитів, може визначатися 5-м поколінням тропонінових тестів. Ключовою перевагою 5-го покоління тропонінових тестів є не збільшення точності діагностики ІМ, а зменшення часу до верифікації діагнозу за допомогою тропонінового тесту. Алгоритм, що поєднує в собі оцінку як абсолютного рівня, так і відносної зміни рівня тропонінів, дозволяє підвищити специфічність (при деякому зниженні чутливості) щодо діагностики інфаркту міокарда. Результати тропонінових високочутливих тестів можуть широко використовуватися для оцінки прогнозу.

Ключові слова: біомаркери; тропоніновий тест; інфаркт міокарда; алгоритм діагностики; прогноз

O.V. Bilchenko
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Troponins. Clinical significance and interpretation of laboratory test results

Abstract. The use of troponins in clinical practice has led to a breakthrough in the diagnosis of myocardial infarction (MI), however, to date, there remains a large number of erroneous diagnoses due to an incorrect assessment of the results of troponin tests. Cardiac troponin (cTn) is a complex consisting of three subunits. Since cardiac troponins I (cTnI) and T (cTnT) are components of the contractile apparatus of myocardial cells and are expressed almost exclusively in the heart, this determines their high specificity as a biomarker of myocardial damage. Assessment of the release of a pool of rapidly released troponins into the bloodstream in clinical practice, on the one hand, can reduce the time for the diagnosis of myocardial infarction, and on the other hand, will lead to a significant decrease in the specificity of the determination of troponins with respect to structural damage and myocardial necrosis. The release of troponins occurs with various variants of myocardial damage, and not just due to necrosis. An increase in the level of troponins in blood plasma indicates the presence of myocardial damage, but does not indicate the cause and mechanism of the damage. The diagnosis of myocardial infarction is confirmed by detecting a dynamic increase in the level of troponins above the reference value only if there is evidence that the cause of myocardial damage is its irreversible ischemia. A key distinguishing feature of highly sensitive troponin tests compared to previous analyzes is the increased sensitivity, which is manifested only at values close to the 99th percentile of the upper reference level. From the 1st to 4th generation of troponin tests, only significant amounts of troponin can be determined due to massive myocardial damage. The amounts of troponin corresponding to the release of cytosolic troponin or due to micro-necrosis of cardiomyocytes can be determined by the 5th generation of troponin tests. The key advantage of the 5th generation of troponin tests is not an increase in the accuracy of diagnosis of myocardial infarction, but a reduction in the time until the diagnosis is verified using the troponin test. An algorithm that combines an assessment of both the absolute level and the relative change in the level of troponins allows increasing the specificity (with a slight decrease in sensitivity) in relation to the diagnosis of myocardial infarction. The results of highly sensitive troponin tests can be widely used to evaluate prognosis.

Keywords: biomarkers; troponin test; myocardial infarction; diagnostic algorithm; prognosis

УДК 614.23:331.1 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196939

Усенко Л.В.[1], Кобеляцкий Ю.Ю.[1], Клопоцкая Н.Г.[1], Царев А.В.[1], Усенко А.А.[2], Оленюк Д.В.[1]
[1] ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина
[2] ООО «Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины», г. Днепр, Украина

Конфликтные ситуации в медицинской практике: этические и правовые аспекты

Резюме. *В работе анализируются причины возникновения конфликтных ситуаций в медицине и пути их решения. В настоящее время наблюдается высокая распространенность нервно-психических расстройств у больных с соматической патологией, что приводит к развитию психологической дезадаптации и повышает риск возникновения конфликтных ситуаций. Характерные черты современного общества, такие как постоянное напряжение, стрессы, перегрузки, дефицит времени, переинформированность, наряду со сложившимися неблагоприятными социально-экономическими факторами, выраженность которых в нашей стране с каждым годом увеличивается, сопровождаются ростом невротизации и психопатизации населения, что в комплексе делает общество более агрессивным и усложняет взаимодействие медицинских работников с пациентами, что обусловливает увеличение частоты развития конфликтных ситуаций. В случаях их возникновения прежде всего важна психологическая готовность врача управлять конфликтом. Навыки коммуникативного взаимодействия с больным углубляют профессиональную гибкость. При возникновении конфликтных ситуаций одной из самых распространенных методик диагностики поведения личности в этих ситуациях является двухмерная модель регулирования конфликтов Томаса — Килманна, которая включает показатели внимания к интересам партнера и своим собственным. Наиболее эффективными способами выхода из конфликтов являются сотрудничество и компромисс. Значимым моментом в возникновении конфликтов «врач — больной» является усиливающаяся неудовлетворенность общества качеством медицинской помощи. Развитие гражданского общества и рост гражданской грамотности населения привели к нарастающей активности больных в сфере защиты своих прав. Поэтому актуально предупреждение конфликтов, а в случаях их возникновения — конструктивное разрешение. Основным направлением предупреждения конфликта является повышение правовой культуры с разработкой активных моделей поведения врача в соответствии с существующими в настоящее время социально-экономическими условиями и правовыми гражданскими актами. Таким образом, наиболее эффективным методом предупреждения конфликта является недопущение его возникновения.*

Ключевые слова: *медицинская практика; конфликт; права человека; медицинское право; деонтология*

Мы привыкли думать, что, возражая кому-то, мы неминуемо вступаем с этим человеком в конфликт, который обязательно должен выявить победителя и побежденного или ущемить чье-то самолюбие. Но давайте не будем воспринимать все в таком свете. Давайте всегда искать между нами что-то общее. Секрет успеха заключается в том, чтобы с самого начала проявить заинтересованность в точке зрения собеседника. Я совершенно уверен, что это под силу каждому из нас.

Далай-лама

Медицина во все времена считалась одной из самых конфликтогенных форм жизни, ибо она затрагивает важнейшие интересы каждого человека — его здоровье и его жизнь. Больной изначально приходит к врачу в тревоге, страхе и в защите своих интересов даже от воображаемой угрозы может легко переходить разумные границы.

Если ранее конфликтная ситуация получала развитие только в личном общении врача и больного с привлечением в качестве арбитра администрации лечебного учреждения, то в настоящее время случаи взаимного непонимания все чаще заканчиваются в суде [1–3].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Усенко Людмила Васильевна, член-корр. НАН и НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: resuscitation9@gmail.com; контактный тел. +38 (056) 3773703.
For correspondence: Lyudmila Usenko, Corresponding Member NAS and NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive therapy, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: resuscitation9@gmail.com, contact phon. +38 (056) 3773703.

В наше время больной имеет достаточно серьезные возможности для защиты своих прав и законных интересов как при ненадлежащем оказании ему медицинских услуг, так и в случае нарушения профессиональной этики. Конфликт с больным, требования которого имеют законные основания, для врача и медицинского учреждения чреват не только репутационными, но и крупными финансовыми потерями. С другой стороны, конфликт с больным может привести к причинению ущерба правам и законным интересам медицинского работника, вплоть до угрозы его здоровью и даже жизни. К сожалению, ситуации, когда врач вынужден защищаться от агрессивного поведения больного и его родственников, сегодня не являются редкостью [4, 5].

В США в течение года с иском в свой адрес сталкивается каждый 14-й врач. Чаще всего это происходит в нейрохирургии (19,1 %), кардиохирургии (18,9 %), общей хирургии (15 %), семейной медицине (5,2 %), педиатрии (3,1 %), психиатрии (2,6 %). При этом 2160 врачей, которые удовлетворили три и более претензии, имели 24 % шансов на возникновение новой претензии в течение 2 лет и 37 % шансов повторения ситуации в течение 4 лет, а 126 врачей имели 62 % рецидива в течение 2 лет и 79 % в течение 4 лет [6].

В обществе обычно негативно относятся к судебным разбирательствам. Даже в случае разрешения судебного иска в пользу врача наносится ущерб его профессиональной репутации, что влечет за собой моральные и материальные потери.

В современных условиях имеется ряд объективных причин, способствующих развитию конфликтных ситуаций в медицине.

Прежде всего следует отметить, что стремительный научно-технический прогресс, обратная сторона которого — постоянное напряжение, стрессы, перегрузки, дефицит времени, переинформированность и другие нежелательные последствия, наряду со сложившимися неблагоприятными социально-экономическими факторами, выраженность которых в нашей стране с каждым годом увеличивается, сопровождается ростом невротизации и психопатизации населения, что в комплексе делает общество более агрессивным [7, 8].

В связи с этим в настоящее время наблюдается высокая распространенность нервно-психических расстройств у больных с соматической патологией. Так, О.О. Хаустова отмечает, что у каждого третьего больного патологическая симптоматика со стороны внутренних органов обусловлена нарушением психологической адаптации [9, 10].

По данным центра поведенческой неврологии Института мозга им. Н.П. Бехтеревой, такие функциональные расстройства имеют место у 31 % ревматологических больных, 42 % кардиологических, 50 % гинекологических, 55 % неврологических больных [1].

Это существенно затрудняет общение врача с такими «трудными» больными, увеличивая риск развития конфликтных ситуаций [11].

Поэтому практикующему врачу важно уметь:

— выделить в общей массе больных тех, у кого заболевание имеет психосоматическое происхождение, о чем могут свидетельствовать раздражительность, неприятие и цинизм, эмоционально-психические срывы;

— построить доверительные отношения с больным [12].

Как и многие болезненные ситуации, конфликт гораздо легче предупредить, чем прекратить. Поэтому необходимо знать типичные конфликтные ситуации и меры их первичной профилактики. В случаях их возникновения прежде всего важна психологическая готовность врача управлять конфликтом. Он является лидером в отношениях с больным, при разрешении конфликта инициативу следует брать на себя.

А что же такое конфликт?

Конфликт (лат. conflictus — «столкнувшийся») — это одно из проявлений социального взаимодействия, которое протекает в форме противостояния, столкновения, противоборства личностей или общественных сил, интересов, взглядов, позиций по меньшей мере двух сторон и обычно сопровождается негативными эмоциями, выходящими за рамки правил и норм.

Основные причины конфликтных ситуаций в медицине:

— недостаточно внимательное отношение к больному;

— утечка недостоверной информации о состоянии здоровья пациента со стороны среднего и младшего медицинского персонала;

— отсутствие информированного согласия больного на обследование и лечение;

— отсутствие согласованности и коллегиальности в действиях врачей разных специальностей;

— дефекты ведения медицинской документации;

— профессиональная некомпетентность;

— характерологические особенности врача и больного [13, 14].

Выделяют объективные и субъективные факторы конфликта.

В числе **объективных** особое внимание уделяется несовершенству нормативной базы в области здравоохранения, низкому качеству образования отдельных медицинских работников, расширению спектра платных услуг, деструктивному влиянию средств массовой информации, усиливающих конфликтное противостояние [15, 16].

Субъективные факторы конфликта непосредственно связаны со спецификой профессии врача и особенностями ее реализации в последние годы: деформацией профессионального сознания врачей, низкой мотивацией труда, усугубляющейся дисбалансом системы управления кадровым потенциалом отрасли, ослаблением контроля со стороны руководителей медицинских учреждений, с неразвитостью доказательной медицины в последние годы, вызывающими резонанс в обществе [17].

Субъективные причины часто связаны с несовпадением ожиданий больного с реальностью (предметные или реалистичные конфликты).

Беспредметные (нереалистические) имеют своей целью открытое выражение накопившихся отрицательных эмоций, обид, враждебности, когда острое конфликтное взаимодействие становится не средством достижения конкретного результата, а самоцелью. Такой конфликт

нередко обусловлен предвзятым отношением больного к медицинской службе в целом или отдельному врачу. В этом случае следует по возможности сократить общение, а если это невозможно — общаться обязательно в присутствии свидетелей, лучше не медиков [15, 16].

Не все больные, обращающиеся к врачу, склонны к установлению сотрудничества с ним в процессе лечения. В этом случае, как и в других потенциально опасных конфликтных ситуациях, полезно дать понять больному, что вы его внимательно выслушали.

Особую категорию составляют больные, не имеющие ничего общего с лечением. Это случаи, когда больной хочет склонить врача к выступлению на своей стороне против других членов семьи или злоупотребляет доверием врача, используя свои отношения с ним для получения определенных выгод на основании подтверждения своей болезни. В отношении таких ситуаций врач должен проявлять определенную настороженность.

Встречается еще один редкий тип больных, которые не склонны к установлению плодотворного сотрудничества с врачом, с изначальной установкой на предъявление судебного иска, т.н. сутяжные больные. Среди них различают *настырно требовательных*, умеющих обосновать свои самые бессмысленные требования; *вязких*, пользующихся медицинской помощью столь интенсивно, что вызывают раздражение и досаду, и *хронически недовольных,* которые изводят и часто повергают врача в отчаянье, постоянно говоря о неэффективности применяемого лечения [17, 18].

Во всех случаях взаимодействия врача и больного существенную роль играет деонтология — учение о нравственных основах поведения, в т.ч. и в условиях диагностического и лечебного взаимодействия. Большое значение приобретает профессионализм врача на уровне его коммуникативной компетентности, которая является базовой при разрешении конфликтов и напрямую связана с анализом психологического состояния больного как личности.

Врачу важно сохранять заинтересованное отношение к больному, эмпатию, стремление помочь ему, сотрудничать с ним. Это одновременно защищает его от профессиональной деформации, формализма, индифферентности и обеспечивает его эмоциональную стабильность, уравновешенность. Навыки коммуникативного взаимодействия с больным повышают профессиональную гибкость [18].

В случаях возникновения конфликтных ситуаций одной из самых распространенных методик диагностики поведения личности в этих условиях является двухмерная модель регулирования конфликтов Томаса — Килманна, которая включает показатели внимания к интересам партнера и своим собственным [19, 20].

Выделяют пять стилей урегулирования конфликта, представленных на рис. 1. В данной модели показаны эффективные и неэффективные стратегии поведения в конфликте. Прежде всего при любом конфликте каждый участник оценивает и соотносит свои интересы и интересы соперника. На основе такого анализа он сознательно выбирает ту или иную нижеприведенную стратегию поведения.

Конфронтация (конкуренция)

Предполагает сосредоточение внимания только на своих интересах, полное игнорирование партнера. Жесткая позиция по отношению к оппоненту и непримиримый антагонизм к другим участникам конфликта в случае их сопротивления.

Уклонение

Отличается стремительным уходом от конфликта. Характеризуется низким уровнем направленности как на личные интересы, так и на интересы соперника и является взаимной.

Приспособление

Предполагает повышение внимания к интересам другого человека, при этом собственные интересы уходят на задний план. Такое поведение в конфликте используется, если ситуация не особенно значима и важно сохранить хорошие отношения с оппонентом.

Компромисс

Одна из эффективных форм решения конфликта. При этом стороны пытаются урегулировать разногласия, идя на взаимные уступки. Представляет собой достижение половинчатой выгоды каждой стороной с выработкой промежуточного решения, устраивающего обе стороны на определенный период времени.

Сотрудничество

Характеризуется поиском решения, удовлетворяющего участников взаимодействия с соблюдением их интересов. Конструктивное взаимовыгодное решение конфликта не только помогает избежать нежелательных последствий, но и сохраняет хорошие отношения между сторонами.

Наиболее эффективные способы выхода из конфликтов — сотрудничество и компромисс [19, 20].

Значимым моментом возникновения конфликтов «врач — больной» является усиливающаяся неудовлетворенность общества качеством медицинской помощи. Развитие гражданского общества и рост гражданской грамотности населения привели к нарастающей активности больных в сфере защиты своих прав. Поэтому актуально предупреждение конфликтов, а в случаях их возникновения — конструктивное разрешение.

Первым направлением предупреждения конфликта является повышение правовой культуры с разработкой активных моделей поведения врача в соответствии с существующими в настоящее время социально-экономическими условиями и правовыми гражданскими актами.

Наиболее часто в медицинской практике встречаются беспредметные или психологические конфликты. Однако, несмотря на обычно бурный характер, они

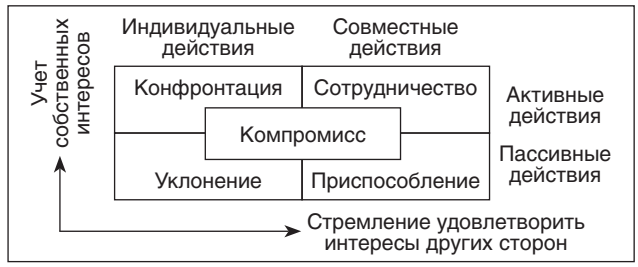


Рисунок 1. Стили поведения в конфликте согласно модели Томаса — Килманна [19]

не предполагают юридической ответственности врача при соблюдении им требований законодательства.

Предметные (реалистичные) конфликты могут стать причиной обращения больного не только в вышестоящие инстанции (в органы управления здравоохранением, к омбудсмену, в государственную инспекцию Украины по защите прав потребителей, органы внутренних дел), но и в суд. Главными нормативно-правовыми актами, регулирующими правонарушения в сфере здравоохранения, являются: Конституция Украины, Гражданский кодекс Украины, законы Украины «Основы законодательства Украины об охране здоровья», «О защите персональных данных», «О защите прав потребителей».

К основным правам больного относятся:

— право на охрану здоровья, на своевременную и качественную медицинскую помощь, безопасность при ее оказании;

— право на получение любой информации о состоянии своего здоровья;

— на информированное согласие относительно лечебно-диагностических мероприятий, выбор врача и методов лечения в соответствии с его рекомендациями;

— на сохранение в тайне состояния здоровья, факта обращения за медпомощью, а также сведений, полученных при обследовании [21].

Анализ дел, рассмотренных судами Украины по искам больных, показывает, что наиболее частыми причинами обращения в суд являются разглашение конфиденциальной информации, ограничение доступа больного или его законных представителей к медицинской документации, отсутствие документально зафиксированного отказа больного от лечения.

Медицинский работник обязан предоставить больному в доступной форме информацию о состоянии здоровья, цели проведения исследований и лечебных мероприятий, прогноз развития заболевания, в т.ч. информацию о наличии риска для жизни и здоровья. Сюда же относится безоговорочное право больного на ознакомление в любой момент с медицинской документацией, касающейся состояния его здоровья: историей болезни, амбулаторной картой, результатами анализов, консультаций и др. Он имеет право снимать копии с медицинской документации, делать фотоснимки, выписки и т.п. Это право подтверждается ст. 8 закона Украины «О защите персональных данных» [22].

Основным доказательством правомерности действий медицинского работника является медицинская документация. Несмотря на острую нехватку времени, она должна заполняться тщательно, и тем более тщательно, чем более демонстративно больной провоцирует конфликт [23, 24].

Кроме медицинской документации доказательствами в конфликтной ситуации могут быть показания свидетелей в случае отказа больного высказать свое волеизъявление в письменном виде, лучше не медицинских работников [25].

Подводя итог вышесказанному, следует еще раз подчеркнуть, что наиболее эффективным методом предупреждения конфликта является недопущение его возникновения. Поэтому важно обращать особое внимание в своей работе на профилактические меры. Неэффективно разрешенные конфликтные ситуации с больными чреваты печальными последствиями для деятельности не только отдельного врача, но и всего медицинского учреждения: формированием негативного имиджа, убытками и судебными разбирательствами.

Поэтому важно уметь выбрать правильную стратегию поведения медицинского персонала в условиях конфликта, позволяющую не только обеспечить реализацию прав граждан как больных и потребителей медицинских услуг, но и защитить врача в том случае, если больные злоупотребляют своими правами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Алексеев А.А., Лепилкина Т.А., Рупчев Г.Е., Морозова М.А. Трудный пациент. Описание, диагностика, рекомендации. Москва, 2018.

2. Юдин О.Ю. Уголовная ответственность медицинских работников в цифрах Генеральной прокуратуры Украины. Український медичний часопис. 2017. № 5 (121). С. 154.

3. Вавилов В. Эффективное разрешение конфликтов в медицинском учреждении. Современная ортодонтия. 2014. № 3 (25). С. 63-65.

4. Семенов В.А. Конфликтология: история, теория, методология: учебное пособие. Санкт-Петербург: СЗАГС, 2008.

5. Silverman Y., Kurtz S., Draper J. Skills for Communicating with Patients. 3th ed. London: Radcliff Publishing Ltd, 2013.

6. Yena A.B., Scabury S., Lakdawalle D., Chandra A. Malpractice risk according to physician specialty. N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 629-636.

7. Лихтерман Л.Б. Вокруг больного (записки невролога). Москва: Антидов, 1996.

8. Хорин К. Невротическая личность нашего времени. Москва: Академический проект, 2006.

9. Хаустова О.О. Психосоматичні маски тривоги. Український медичний часопис. 2019. № 4 (132). С. 53-60.

10. Хаустова О.О. Метаболічний синдром Х (психосоматичний аспект). Київ: Медкнига, 2009.

11. Чутко Л.С. Трудный пациент. Психологическое общение в работе врача: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2018.

12. Селезнев С.Б. Особенности общения медицинского персонала с больными различного профиля. Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2011. № 4 (9). URL: http:// medpsy.ru

13. Vincent J.L., Young M., Phillips A., Why do people sue doctors? A study of patients and relatives taking legal action. Lancet. 1997. Vol. 343 (8913). P. 1609-1613.

14. Асанова А., Хаустова О.О. Типові складні ситуації у взаємодії лікар-пацієнт у залежності від особистісних особливостей і психічного стану реагування пацієнта. Psychosom. Med. Yen. Pract. 2018. № 3 (3). e0303125.

15. Гришина Н.В. Психология конфликта. Санкт-Петербург: Питер, 2008.

16. Тихомирова Є.Б., Постоловський С.Р. Конфліктологія та теорія переговорів. Рівне: Перспектива, 2007.

17. Семина Т.В. Социальный конфликт «врач-пациент» в современном российском обществе: объективные причины и субъективные факторы. Вестник Московского университета. Серия 18. Социология и политология. Наука о здоровье. 2016. № 1 (22). С. 84-106. doi.org/10.24290/1029-3736-2016-22-1

18. Петровская Л.А. Компетентность в общении. Москва: Издательство МГУ, 1989.

19. Емельянов С.Н. Практикум по конфликтологии: учебное пособие для вузов. Санкт-Петербург, 2009.

20. Хрущ И.А., Березовская Н.А., Алько Т.А. Конструктивное преодоление конфликтов. Минск: БГМУ, 2013.

21. Берк І., Єзер Т., Коен Дж. Права людини у сфері охорони здоров'я: практичний посібник. Львів: ЛОБФ «Медицина і право», 2012.

22. Стеценко С.Г., Стеценко В.Ю., Сенюта І.Я. Медичне право України. Київ: Всеукраїнська асоціація видавництв «Правова єдність», 2008.

23. Меднис Д.Ю. Согласие на медицинское вмешательство. Отказ от медицинского вмешательства. Київ: ЗАО «ВІПОЛ», 2007.

24. Бабич О. Пацієнт завжди правий? Думка юриста про вирішення конфліктів при наданні медичної допомоги. Ваше здоров'я. 2016. № 25–26. С. 20.

25. Миронова Г. Агресія пацієнта: як уникнути трагедії. Ваше здоров'я. 2016. № 25–26. С. 23.

Получено/Received 16.10.2019
Рецензировано/Revised 01.11.2019
Принято в печать/Accepted 22.11.2019

Усенко Л.В., Кобеляцький Ю.Ю., Клопоцька Н.Г., Царьов О.В., Усенко О.О., Оленюк Д.В.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна
ООО «Дніпропетровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини», м. Дніпро, Україна

Конфліктні ситуації в медичній практиці: етичні та правові аспекти

Резюме. У роботі аналізуються причини, що сприяють розвитку конфліктних ситуацій у медицині, та шляхи їх вирішення. У даний час спостерігається висока поширеність нервово-психічних розладів у хворих із соматичною патологією, що призводить до психологічної дезадаптації і підвищує ризик розвитку конфліктних ситуацій. Характерні риси сучасного суспільства, такі як постійне напруження, стреси, перевантаження, дефіцит часу, переінформованість, поряд зі сформованими несприятливими соціально-економічними факторами, вираженість яких у нашій країні з кожним роком збільшується, супроводжуються зростанням невротизації і психопатизації населення, що в комплексі робить суспільство агресивнішим і ускладнює взаємодію медичних працівників із пацієнтами, що обумовлює збільшення частоти конфліктних ситуацій. У випадках їх виникнення перш за все важлива психологічна готовність лікаря управляти конфліктом. Навички комунікативної взаємодії з хворим поглиблюють професійну гнучкість. При виникненні конфліктних ситуацій однією з найпоширеніших методик діагностики поведінки особи в цих ситуаціях є двомірна модель урегулювання конфліктів Томаса — Кілманна, що включає показники уваги до інтересів партнера і своїх власних. Найбільш ефективними способами виходу з конфліктів є співпраця і компроміс. Значущим моментом виникнення конфліктів «лікар — хворий» є посилення незадоволеності суспільства якістю медичної допомоги. Розвиток громадянського суспільства та зростання громадянської грамотності населення привели до зростаючої активності хворих у сфері захисту своїх прав. Тому актуальним є їх попередження, а у випадках виникнення — конструктивне вирішення. Основним напрямком попередження конфлікту є підвищення правової культури з розробкою активних моделей поведінки лікаря відповідно до існуючих у даний час соціально-економічних умов і правових цивільних актів. Таким чином, найбільш ефективним методом попередження конфлікту є недопущення його виникнення.

Ключові слова: медична практика; конфлікт; права людини; медичне право; деонтологія

L.V. Usenko[1], Yu.Yu. Kobelyatskyy[1], N.G. Klopotskaya[1], A.V. Tsarev[1], A.A. Usenko[2], D.V. Olenyuk[1]
[1] State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine
[2] Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Dnipro, Ukraine

Conflict situations in medical practice: ethical and legal aspects

Abstract. The paper analyzes the causes that contribute to the development of conflict situations in medicine and ways to solve them. Currently, there is a high prevalence of neuropsychiatric disorders in patients with somatic pathology, which leads to the development of psychological maladaptation and increases the risk of conflict situations. Characteristic features of modern society, such as constant tension, stress, overwork, lack of time, over-awareness, along with the prevailing adverse socio-economic factors, the manifestations of which is increasing every year in our country, is accompanied by an increase in neuropathies and psychopathies of the population, which makes society more aggressive and complicates the interaction of medical workers with patients, which leads to an increase in the frequency of conflict situations. In cases of their occurrence, the psychological readiness of the doctor to manage the conflict is most important. Communication skills with patients deepen professional flexibility. In conflict situations, one of the most common methods for diagnosing personality behavior in these cases with the aim of eliminating it is the two-dimensional Thomas-Kilmann conflict mode instrument, which includes indicators of attention to the interests of the partner and to own interests. The most effective ways out of conflicts are cooperation and compromise. A significant moment in the occurrence of the "doctor-patient" conflicts is the growing dissatisfaction of society with the quality of medical care. The development of civil society and the growth of civic literacy of the population led to the growing activity of patients in the field of protecting their rights. Therefore, conflict prevention is relevant, and in cases of their occurrence — a constructive solution. The main direction of conflict prevention is to increase the legal culture with the development of active models of doctor's behavior in accordance with current socio-economic conditions and legal civil acts. Thus, the most effective method of preventing conflict is to prevent its occurrence.

Keywords: medical practice; conflict; human rights; medical law; deontology

УДК 613.62:616.099 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196940

Ткачишин В.С.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Інтоксикації тетраетилсвинцем

Резюме. *Тетраетилсвинець і його суміші належать до групи сильних нейротропних отрут I класу небезпечності. Гострі та хронічні інтоксикації тетраетилсвинцем і його сумішами характеризуються, головним чином, ураженням центральної нервової системи. За тяжкістю перебігу розрізняють три стадії гострої інтоксикації, викликаної тетраетилсвинцем: початкову (астенічний синдром, органічний синдром за типом енцефалопатії, або псевдопаралітичний, передделіріозний синдром), передкульмінаційну і кульмінаційну. За ступенем тяжкості розрізняють три стадії хронічної інтоксикації: початкова, токсичної енцефалопатії та психомоторних порушень. Діагностика отруєння ґрунтується на анамнестичних даних, клінічній картині захворювання і наявності свинцю в сечі внаслідок розпаду тетраетилсвинцю в організмі. При гострих і хронічних інтоксикаціях, викликаних тетраетилсвинцем і його сумішами, зміни в крові та порфіриновому обміні відсутні, що характерно для впливу неорганічних сполук свинцю. Лікування симптоматичне. Специфічних антидотів немає. Необхідно обробити шкіру та змінити забруднений одяг. При заковтуванні етилованого бензину слід неодноразово промивати шлунок з використанням активованого вугілля до зникнення запаху в промивних водах. Хворим із гострою та хронічною інтоксикацією, викликаною тетраетилсвинцем, необхідні повний спокій, снодійні та седативні засоби, вітаміни, теплі ванни (37 °С) перед сном. Внутрішньовенно вводять розчин глюкози з аскорбіновою кислотою.*

Ключові слова: *тетраетилсвинець; токсична речовина; інтоксикація; діагностика; лікування*

Вступ

Тетраетилсвинець (ТЕС), хімічна формула — $(C_2H_5)_4Pb$, маслянista безбарвна летка рідина, що має властивість легко випаровуватися навіть при температурі 0 °С, добре розчиняється у багатьох органічних розчинниках (ефір, спирт, бензол, бензин тощо), а також у жирах. Тривалий час ТЕС використовувався при виготовленні етилованої рідини (містить 50 % ТЕС). Його додавали у бензин (1,5 мл на 1 літр палива) з метою антидетонації моторних мастил у карбюраторних двигунах внутрішнього згоряння. Додавання 0,5–4,0 мл етилованої рідини на 1 літр бензину підвищує його октанове число на 4–15. На сучасному етапі як добавку до бензину його додають лише в незначній кількості країн світу. Етилований бензин на сучасному етапі застосовується як авіаційне та ракетне паливо (4–8 мл на 1 літр палива).

ТЕС і його суміші належать до групи сильних нейротропних отрут I класу небезпечності. Гранично допустима концентрація (ГДК) у повітрі робочої зони становить 0,005 мг/м^3.

Патогенез

Після проникнення в організм ТЕС протягом декількох діб циркулює в незміненому вигляді. Надалі він розщеплюється зі звільненням свинцю, частина якого виводиться з сечею та калом, а частина депонується переважно у паренхіматозних органах і головному мозку. ТЕС внаслідок органічної складової легко минає бар'єрні системи, безпосередньо впливає на головний мозок і його гіпоталамічні відділи, зокрема на ретикулярну формацію стовбура. ТЕС діє рефлекторно на кору головного мозку і вищі підкіркові відділи. Ця речовина викликає порушення обміну медіаторів: підвищує вміст ацетилхоліну в крові та серотоніну в головному мозку, а також сприяє розвитку розладів у системі «гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркових».

Психози, що спостерігаються при тяжких формах інтоксикацій, пояснюють виникненням вогнищевих уражень у підкіркових відділах головного мозку і дезорганізацією кіркової і підкіркової діяльності.

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Ткачишин Володимир Степанович, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: tkachishin@i.ua; контактний телефон: +38097-255-14-72.
For correspondence: Volodymyr Tkachishin, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; contact phone: +38097-255-14-72.

ТЕС блокує дегідрогеназу піровиноградної кислоти (збільшення вмісту піровиноградної кислоти в тканинах) та пригнічує активність ацетилхолінестерази (підвищення вмісту ацетилхоліну в крові).

Клінічна картина

Гострі та хронічні інтоксикації ТЕС і його сумішами характеризуються головним чином ураженням центральної нервової системи (ЦНС) [2]. Незважаючи на значне обмеження у застосуванні, тяжкі отруєння ТЕС продовжують зустрічатися в медичній практиці [1].

Гостра інтоксикація трапляється при аварійних ситуаціях або при грубому порушенні правил роботи з ТЕС і його сумішами. Часто це відбувається при заковтуванні етилованого бензину, при засмоктуванні його ротом через шланг під час перекачування з баку в інші ємкості.

Латентний період може становити від декількох годин до декількох діб.

За тяжкістю перебігу розрізняють три стадії гострої інтоксикації, викликаної ТЕС: початкову (астенічний синдром, органічний синдром за типом енцефалопатії, або псевдопаралітичний, передделіріозний синдром), передкульмінаційну і кульмінаційну.

Астенічний синдром — найлегший варіант початкової стадії гострої інтоксикації. Хворих турбує сильний головний біль, виражена слабкість, швидка стомлюваність, іноді блювання, посилена слинотеча, розлади сну. Об'єктивно: емоційна нестійкість, характерна тріада вегетативних розладів: артеріальна гіпотонія, брадикардія, гіпотермія. З'являються своєрідні парестезії у вигляді свербежу і відчуття повзання мурашок по тілу, а також відчуття волосини або нитки в роті.

При органічному синдромі початкової стадії спостерігаються порушення, що свідчать про переважне ураження лобного відділу головного мозку та мозочку: тремтіння пальців рук, інтенційний тремор (тремор, що виникає при виконанні точних цілеспрямованих рухів), хореєподібні посмикування тулуба, рук і ніг, атаксія, розлади ходи, ністагм при відведенні очей убік, дизартрія. Пам'ять знижується. Зазначені зміни супроводжуються розладами психіки у вигляді ейфорії, що нагадує стан сп'яніння, безсонням.

Передделіріозний синдром початкової стадії складається з порушення сну, появи занепокоєння, відчуття необгрунтованого страху смерті, переслідувань, галюцинацій жахливого характеру (обличчя, образи тварин набувають характеру страхітливих видінь). При об'єктивному огляді: тремтіння пальців витягнутих рук, нестійкість у позі Ромберга, атактична невпевнена хода; сухожилкові рефлекси підвищені.

Передкульмінаційна стадія гострої інтоксикації ТЕС характеризується більш вираженими психічними і вегетативними порушеннями, що поєднуються з маренням. Посилюється відчуття тривоги. З'являються слухові, зорові і тактильні галюцинації, марення, підозрілість і ворожість до навколишніх, психомоторне збудження. Хворі стають агресивними. Психомоторні порушення нерідко виникають на фоні затьмареної свідомості. У неврологічному статусі виявляють атаксію, пожвавлення сухожилкових рефлексів, клонус стоп, патологічні рефлекси (Россолімо, Оппенгейма, Бабинського).

Найбільш тяжкий варіант гострої інтоксикації ТЕС — кульмінаційна стадія. У клінічній картині наявні виражені психомоторні порушення. Свідомість затьмарена, галюцинації, психосенсорні та вегетативно-трофічні розлади. Можливі епілептиформні напади, агресивна поведінка, виражений неспокій, іноді менінгеальні явища, порушення діяльності серцево-судинної системи, аж до розвитку колапсу. У цій стадії можливий швидкий летальний кінець.

Після перенесеного токсичного психозу нерідко зберігаються залишкові явища у вигляді порушення психіки — емоційна нестійкість, схильність до патологічних афектів, інтелектуальна деградація.

Хронічна інтоксикація спостерігається в осіб, що зазнали впливу незначних концентрацій ТЕС або етилованого бензину. Розвивається повільно, протягом тривалого часу. Клінічна картина слабо виражена. За ступенем тяжкості розрізняють три стадії хронічної інтоксикації.

У I (початковій) стадії спостерігаються зміни, що свідчать про переважання в ЦНС процесів гальмування. Хворих турбують загальна слабкість, швидка стомлюваність, знижуються увага і пам'ять. Порушується сон. З'являється артеріальна гіпотонія, брадикардія, гіпотермія. Надалі з прогресуванням патологічного процесу виникає підвищена дратівливість, відчуття страху, жахливі сновидіння, депресія, парестезії у вигляді відчуття волосся в роті та повзання комах по тілу. Можливе зниження лібідо і потенції.

Початкова стадія хронічної інтоксикації в основному закінчується повним одужанням. Лише в окремих осіб, які тривалий час контактували з ТЕС, захворювання іноді набуває затяжного перебігу.

Для II стадії інтоксикації характерний розвиток токсичної енцефалопатії. У неврологічному статусі хворих — тремтіння пальців рук, промахування при пальценосовій пробі, позитивний симптом Ромберга, хитка хода, ністагм, дизартрія, сухожилкові рефлекси підвищені. Крім того, знижується інтелект, обмежується коло інтересів. Поведінка стає неадекватною. У цій стадії інтоксикації часто виявляють стійкі зміни у вигляді зниження інтелекту, порушення пам'яті та сну.

У III стадії інтоксикації спостерігаються більш виражені зміни психіки, різкі психомоторні порушення. У хворих, які перенесли тяжкі форми хронічної інтоксикації, викликаної ТЕС, у віддаленому періоді, зазвичай, відзначаються залишкові явища: різко виражена астенізація, емоційна нестійкість, зниження пам'яті, порушення сну, розлади діяльності серцево-судинної та ендокринної систем. Тяжкі форми хронічної інтоксикації, викликаної ТЕС, сприяють прогресуванню атеросклерозу, гіпертонічної хвороби. При гострих і хронічних інтоксикаціях, викликаних ТЕС і його сумішами, відсутні зміни в крові та порфіриновому обміні, що характерні для впливу неорганічних сполук свинцю.

Лікування

Проводиться лише симптоматичне лікування. Специфічних антидотів немає. Необхідно обробити шкіру та змінити забруднений одяг. При заковтуванні етильованого бензину слід неодноразово промивати шлунок з використанням активованого вугілля до зникнення запаху в промивних водах.

Хворим із гострою та хронічною інтоксикацією, викликаною ТЕС, необхідні повний спокій, снодійні та седативні засоби, вітаміни, теплі ванни (37 °С) перед сном. Внутрішньовенно вводять розчин глюкози з аскорбіновою кислотою.

Експертиза працездатності

Хворі, які перенесли початкову форму гострої або легкий ступінь хронічної інтоксикації, можуть бути допущені до своєї колишньої роботи тільки при повному і стійкому одужанні.

У хворих, які перенесли більш тяжкі форми гострої або хронічної інтоксикації, зазвичай, спостерігаються різного ступеня вираженості залишкові явища. Їм протипоказана подальша робота у контакті з ТЕС, його сумішами, а також з іншими токсичними речовинами. Працездатність може бути обмежена аж до потреби у постійному сторонньому догляді.

Профілактика

Основна профілактика полягає в дотриманні правил техніки безпеки при роботі з ТЕС і його сумішами. Велике профілактичне значення мають попередні та періодичні медичні огляди, що проводяться відповідно до чинного наказу МОЗ України № 246 від 21 травня 2007 року, п. 1.27, «Свинець, його неорганічні та органічні сполуки» додатку 4 до п. 2.6 «Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій».

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

Список літератури

1. Стеблева Т.Ф., Карпушина И.А., Ельчанинов А.П. Случай тяжелого отравления тетраэтилсвинцом. Биомедицинский журнал. 2004. Т. 5. Ст. 119. С. 401-403. Режим доступа: http://www.medline.ru/public/art/tom5/art119.phtml

2. Ткачишин В.С. Професійні хвороби. Київ: Інформаційно-аналітичне агентство, 2011. С. 457-461.

Отримано/Received 10.11.2019
Рецензовано/Revised 29.11.2019
Прийнято до друку/Accepted 11.12.2019

Ткачишин В.С.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Интоксикации тетраэтилсвинцом

Резюме. Тетраэтилсвинец и его смеси принадлежат к группе сильных нейротоксических веществ I класса опасности. Острые и хронические интоксикации тетраэтилсвинцом и его смесями характеризуются, главным образом, поражением центральной нервной системы. По тяжести течения различают три стадии острой интоксикации, вызванной тетраэтилсвинцом: начальную (астенический синдром, органический синдром по типу энцефалопатии, или псевдопаралитический, предделириозный синдром), предкульминационную и кульминационную. По степени тяжести различают три стадии хронической интоксикации: начальная, токсической энцефалопатии и психомоторных нарушений. Диагностика отравления основывается на анамнестических данных, клинической картине заболевания и наличии свинца в моче за счет распада тетраэтилсвинца в организме. При острых и хронических интоксикациях, вызванных тетраэтилсвинцом и его смесями, отсутствуют изменения в крови и порфириновом обмене, которые характерны для влияния неорганических соединений свинца. Лечение симптоматическое. Специфических антидотов нет. Необходимо обработать кожу и сменить загрязненную одежду. При заглатывании этилированного бензина следует неоднократно промывать желудок с использованием активированного угля до исчезновения запаха в промывных водах. Больным с острой и хронической интоксикацией, вызванной тетраэтилсвинцом, необходим полный покой, снотворные и седативные средства, витамины, теплые ванны (37 °С) перед сном. Внутривенно вводят раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой.

Ключевые слова: тетраэтилсвинец; токсичное вещество; интоксикация; диагностика; лечение

V.S. Tkachyshyn
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Intoxications by tetraethyl lead

Abstract. Tetraethyl lead and its mixtures belong to the group of strong neurotropic poisons of the first class of hazard. Acute and chronic intoxications by tetraethyl lead and its mixtures are characterized mainly by damage to the central nervous system. In terms of severity of the course, there are three stages of the acute intoxication caused by tetraethyl lead: initial (asthenic syndrome, organic syndrome as encephalopathy, or pseudoparalytic, predelirium syndrome), preclimatic and climatic. In terms of severity, there are three stages of chronic intoxication: initial, toxic encephalopathy and psychomotor disorders. Diagnosis of poisoning is based on anamnestic data, clinical picture of the disease and the presence of lead in the urine due to the decay of tetraethyl lead in the body. In acute and chronic intoxications caused by tetraethyl lead and its mixtures, there are no changes in the blood and porphyrin metabolism that are characteristic of the effects of inorganic lead compounds. Treatment is symptomatic. There are no specific antidotes. Skin should be cleaned and contaminated clothing should be changed. In case of leaded gasoline swallowing, the stomach must be repeatedly lavaged using activated carbon until the odor disappears in the flushing water. Patients with acute and chronic intoxication caused by tetraethyl lead require complete rest, sleeping pills and sedatives, vitamins, warm baths (37 °C) before bedtime. Glucose solution with ascorbic acid is administered intravenously.

Keywords: tetraethyl lead; toxic substance; intoxication; diagnosis; treatment

УДК 613.62:616.099 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196941

Ткачишин В.С.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Інтоксикації сірковуглецем

Резюме. *Сірковуглець (CS_2) — безбарвна маслянista рідина зі своєрідним запахом, що нагадує хлороформ. Дуже токсичний. Сірковуглець широко застосовується у виробництві віскозних волокон, целофану, у хімічній промисловості — як розчинник фосфору, жирів, гуми, у сільському господарстві — як інсектицид. В організм надходить через дихальні шляхи й шкіру. Сірковуглець належить до нейротропних отрут, що уражають переважно вищі відділи центральної нервової системи й периферичну нервову систему. Сірковуглець може викликати гострі й хронічні інтоксикації. Для гострих отруєнь сірковуглецем характерний бурхливий розвиток симптоматики. За ступенем проявів розрізняють легкі, середньої тяжкості й тяжкі форми гострих отруєнь сірковуглецем. Характеризується в основному симптоматикою за типом сп'яніння, що плавно переходить у наркоз. Хронічну інтоксикацію за клінічним перебігом поділяють на 3 стадії: функціональну (сірковуглецевий невроз); початкових органічних змін; органічну (токсична енцефалопатія і поліневрит). У випадках гострої інтоксикації потерпілого слід негайно винести (вивести) з небезпечної зони на свіже повітря. Необхідно забезпечити спокій, дати міцний чай, каву. Специфічних антидотів немає. Проводять симптоматичне лікування відповідно до клінічних проявів захворювання. Показана оксигенотерапія (15 хвилин — карбоген, 45 хвилин — кисень). Вводять стимулятори діяльності серця й дихального центру. При хронічній інтоксикації ефективні внутрішньовенні вливання 40% розчину глюкози (20 мл), застосування вітаміну B_6, глутамінової кислоти, міді сульфату або ацетату протягом 3–4 тижнів. Хворим із токсичною енцефалопатією показані транквілізатори, антидепресанти. Застосовуються також оксигенотерапія і фізіотерапевтичні методи лікування (гальванізація комірцевої зони, вуглекислі ванни).*

Ключові слова: *сірковуглець; токсична речовина; інтоксикація; діагностика; лікування*

Вступ

Сірковуглець (CS_2) — безбарвна маслянista рідина зі своєрідним запахом, що нагадує хлороформ. Летка, легко випаровується при кімнатній температурі з утворенням парів, які у 2,6 раза важчі за повітря. Здатен до кумуляції. Дуже токсичний. Гранично допустима концентрація сірковуглецю в повітрі робочої зони становить 1 мг/м^3.

Сірковуглець широко застосовується у виробництві віскозних волокон, целофану, у хімічній промисловості — як розчинник фосфору, жирів, гуми, у сільському господарстві — як інсектицид.

В організм надходить через дихальні шляхи й шкіру. Частина сірковуглецю в організмі окисляється до неорганічного сульфату й виводиться із сечею і калом. Виведення продуктів метаболізму сірковуглецю із сечею надає їй своєрідного запаху — запаху редьки. Сірковуглець потрапляє в молоко матері під час лактації, виділяється з видихуваним повітрям у незміненому вигляді. Значна частина сірковуглецю, що надійшла в організм, затримується в тканинах, особливо багатих на ліпіди (нервова тканина). Він проходить через плацентарний бар'єр і чинить ембріотоксичну дію.

Сірковуглець належить до нейротропних отрут, що уражають переважно вищі відділи центральної нервової системи й периферичну нервову систему.

Патогенез

Вплив сірковуглецю на організм достатньо багатогранний, він відбувається за низкою напрямків:

1. Порушення обміну біогенних амінів (серотоніну, катехоламінів), що призводить до порушення метаболізму в тканині мозку.

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Ткачишин Володимир Степанович, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: tkachishin@i.ua; контактний телефон: +38097-255-14-72.
For correspondence: Volodymyr Tkachishin, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; contact phone: +38097-255-14-72.

2. Пригнічення діяльності внутрішньоклітинних ферментних систем за рахунок його здатності до зв'язування з аміно- і сульфгідрильними групами амінокислот (з утворенням дитіокарбамінових кислот) і нуклеофільними групами.

3. Інгібіція реактивних аміногруп і металоферментів. Сірковуглець гальмує активність моноамінооксидази, що призводить до зниження активності мідьвмісного ферменту — церулоплазміну. Сірковуглець може зв'язувати піридоксамін (кофермент), блокуючи низку ферментних систем і викликаючи дефіцит вітаміну B_6.

При отруєнні сірковуглецем спостерігається поліморфний характер ураження нервової системи — кори, проміжного й середнього мозку, підкіркових утворень, периферичних відділів із порушенням нейрогуморальних механізмів регулювання гомеостазу.

Найбільш яскраво проявляється при цьому недостатність гіпоталамічних відділів мозку. При хронічному впливі сірковуглецю проявляється його здатність блокувати периферичний рецепторний апарат, що й зумовлює анестезію слизових оболонок, помітне зниження чутливості шкіри, зменшення збудливості нюхового і зорового аналізаторів. Тривалий вплив сірковуглецю на організм змінює функціональний стан клітин і синаптичного апарату кори півкуль головного мозку, а також його діенцефальних відділів.

Патологоанатомічна картина. Дифузне ураження нервової системи супроводжується структурними змінами в клітинах кори півкуль головного мозку, підкіркових вузлів, гіпоталамічної ділянки й стовбура головного мозку, а також передніх рогів спинного мозку, змінами в периферичних нервах без залучення в процес осьових циліндрів. Характерні також судинні порушення, наявність крововиливів і склеротичні ураження судинної стінки. Спостерігається жирове переродження печінки й серця, геморагічний гастрит, гіперемія і набряк мозку.

Клінічна картина

Сірковуглець може викликати гострі й хронічні інтоксикації.

Для ***гострих отруєнь***, викликаних сірковуглецем, характерний бурхливий розвиток симптоматики. Вони трапляються внаслідок аварій на виробництві або порушення правил техніки безпеки при роботі з сірковуглецем. За ступенем проявів розрізняють легкі, середньої тяжкості та тяжкі форми гострих отруєнь сірковуглецем.

При легкій формі отруєння з'являються відчуття сп'яніння, головний біль, запаморочення, іноді нудота й блювання. Нерідко спостерігаються хитка хода, своєрідні тактильні галюцинації (відчуття дотику чужої руки). Випадки легкої інтоксикації швидко закінчуються одужанням.

При інтоксикації середньої тяжкості до перерахованого додається двоїння в очах, безсоння, порушення чутливості, нюху, біль у кінцівках, сексуальні розлади. Нерідко приєднуються диспептичні явища. Поступово розвиваються зміни психіки (підвищена дратівливість, зміни настрою, зниження пам'яті, інтересу). При своєчасному лікуванні прогноз сприятливий.

При тяжкій формі гострого отруєння сірковуглецем клінічна картина нагадує симптоматику наркозу. Уже після декількох хвилин впливу великих концентрацій сірковуглецю (понад 10 мг/м^3) людина втрачає свідомість. Після втрати свідомості настає різке збудження: хворий намагається кудись бігти, скрикує і знову втрачає свідомість, що супроводжується судомами. Надалі настає глибокий наркоз, зникають усі рефлекси, у тому числі рогівковий і зіничний. Можлива смерть унаслідок зупинки діяльності серця. Після перенесеної тяжкої форми гострої інтоксикації нерідко залишаються наслідки у вигляді органічних уражень центральної нервової системи, порушень психіки.

У клінічному перебігу ***хронічної інтоксикації*** виділяють 3 стадії.

Для I стадії (функціональна, сірковуглецевий невроз) характерні функціональні розлади діяльності нервової системи у вигляді астеновегетативного й астеноневротичного синдрому. Хворі скаржаться на постійні головні болі, що локалізуються в лобній ділянці, підвищену дратівливість і плаксивість, зниження апетиту, загальну слабкість, пітливість, порушення сну у вигляді безсоння або, навпаки, підвищеної сонливості. Сновидіння при цьому яскраві, нерідко «виробничого» характеру, іноді у вигляді жахів. Виникають болі в ділянці серця, існує тенденція до підвищення артеріального тиску, аритмії.

При огляді характерними є емоційна нестійкість, підвищена манірність у поведінці з різкими коливаннями настрою. Хворий нестійкий у позі Ромберга, відмічається тремтіння пальців рук, яскраво-червоний дермографізм, підвищення піломоторного рефлексу, посилення пітливості, лабільність у діяльності серцево-судинної системи. Виявляють пригнічення кон'юнктивального, корнеального й глоткового рефлексів, зниження нюху. Нерідко збільшується щитоподібна залоза, змінюється менструальний цикл. Усі ці явища мають минущий, оборотний характер.

Розвивається поліневропатія кінцівок: відчуття оніміння в пальцях рук і ніг, розлади больової чутливості, мерзлякуватість, ломота. Більш вираженими стають зміни в психічній сфері: характерне зниження пам'яті й уваги. Хворі скаржаться на «безпам'ятність», на те, що в побуті вони «все забувають, гублять», на роботі «забувають завдання, отримане від майстра», іноді навіть на вулиці не можуть згадати, куди йти. Це свідчить про перехід процесу в II стадію.

II стадія (початкові органічні зміни) супроводжується змінами характеру хворих: вони апатичні, «нудні», скаржаться, що їх «ніхто не цікавить», «нікого не хочеться бачити». Звужується коло інтересів, хворі стають замкнутими, байдужими до оточення, навіть до своїх близьких. На цьому фоні апатії, депресії раптом виникають напади різкої запальності. Хворі можуть з незначного приводу «вийти з себе», накричати, навіть побити людину, а потім самі дивуються такій зміні своєї поведінки. Іноді зустрічаються скарги на «тривогу» і «безглузду» квапливість. Зміни психіки є ознакою переходу інтоксикації в III стадію.

III стадія (органічна, токсичної енцефалопатії і поліневриту). Зміни психіки в цьому періоді яскраво виражені. Можуть спостерігатися пароксизмальні вегетативні кризи. Хворі апатичні, мляві, загальмовані, похмурі, депресивні, іноді плачуть без усякого приводу. Пам'ять значно знижена. В окремих хворих наявні гіпнагогічні галюцинації (яскраві образи, що виникають при закритих очах ще до засинання).

У цих випадках можна спостерігати легку гіпомімію, нерізку асиметрію іннервації обличчя, підвищення й нерівномірність сухожилкових рефлексів (особливо ахіллового), зниження шкірних рефлексів, м'язового тонусу, позитивні симптоми орального автоматизму. У найбільш виражених випадках на перший план чітко виступають ознаки екстрапірамідного синдрому.

Явища поліневриту можуть бути різко виражені, але обмежуються в основному ураженням чутливих і вегетативних волокон (вегетативно-сенситивний поліневрит). У таких хворих кисті рук холодні на дотик, ціанотичні, шкіра стоншена (іноді шкіра кистей нагадує цигарковий папір), спостерігається гіпергідроз долонь і стоп. Як правило, виявляється дистальна гіпалгезія за поліневритичним типом як на верхніх, так і на нижніх кінцівках.

У випадках вираженого поліневриту приєднуються порушення рухової системи: швидка стомлюваність при ходьбі, особливо при підйомі сходами, слабкість у кінцівках, що нагадує каталексію (пароксизмальна короткочасна втрата тонусу м'язів, що призводить до падіння хворого без втрати свідомості). У найбільш тяжких випадках спостерігається нерізка атрофія дрібних м'язів кистей і стоп. Больовий синдром при сірковуглецевих поліневритах виражений помірно, болючості уздовж нервових стовбурів і симптомів натягу може не бути.

Виявляються порушення секреції шлунка, диспептичний синдром, явища хронічного гастриту й незначно вираженого гепатиту (деяке збільшення й болючість печінки, порушення її функції).

Присутні виражені статеві розлади. Чоловіки, як правило, скаржаться на імпотенцію, а жінки — на втрату лібідо, фригідність. Нерідко в жінок виникає дисменорея і ранній клімакс.

У крові лімфоцитоз, рідше моноцитоз, еозинофілія, незначна гіпохромна анемія.

Лікування

У випадках гострої інтоксикації потерпілого слід негайно винести (вивести) з небезпечної зони на свіже повітря. Необхідно забезпечити спокій, дати міцний чай, каву. Специфічних антидотів немає. Проводять симптоматичне лікування відповідно до клінічних проявів захворювання. Показана оксигенотерапія (15 хв — карбоген, 45 хв — кисень). Уводять стимулятори діяльності серця й дихального центру.

При хронічній інтоксикації ефективні внутрішньовенні вливання 40% розчину глюкози (20 мл), застосування вітаміну B_6, глутамінової кислоти, міді сульфату або ацетату протягом 3–4 тиж.

Хворим із токсичною енцефалопатією показані транквілізатори, антидепресанти.

Застосовується також оксигенотерапія і фізіотерапевтичні методи лікування (гальванізація за Щербаком, вуглекислі ванни).

Експертиза працездатності

На початкових стадіях захворювання рекомендоване тимчасове переведення на роботу, не пов'язану з впливом токсичних речовин, із видачею профбюлетеня терміном до 2 міс. і проведенням відповідного лікування. Повернення на колишню роботу можливе після повного одужання і тільки в тому випадку, якщо інтоксикація встановлена вперше.

Хворі з вираженими проявами захворювання направляються на МСЕК для встановлення групи інвалідності з професійного захворювання.

Профілактика

На всіх виробництвах, де використовується сірковуглець, необхідно ретельно дотримуватися правил безпеки для працюючих (герметизація, механізація виробничого процесу, ефективна вентиляція тощо). Велике значення в профілактиці отруєнь має використання індивідуальних засобів захисту (ізолюючі протигази, гумові рукавички, взуття, фартух тощо).

При роботі із сірковуглецем необхідно дотримуватися максимальної обережності. При взаємодії сірковуглецю з оксидом хлору утворюється бойова отруйна речовина — фосген ($COCl_2$), відповідно до реакції:

$$CS_2 + 3Cl_2O = COCl_2 + 2SOCl_2.$$

Усі, хто влаштовується на роботу, що передбачає контакт із сірковуглецем, повинні проходити попередні, а працюючі — періодичні медичні огляди відповідно до чинного наказу МОЗ України № 246 від 21 травня 2007 року, п. 1.29.3 «Сірковуглець» додатку 4 до пункту 2.6 «Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій».

Достатню увагу в профілактиці інтоксикацій варто приділяти раціональному режиму праці й відпочинку, характеру харчування, здоровому способу життя.

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

Список літератури

1. Зобнин Ю.В. Острые токсические нейропатии. Сибирский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 107-110. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-toksicheskie-neyropatii.

2. Ткачишин В.С. Професійні хвороби. Київ: Інформаційно-аналітичне агентство, 2011. С. 468-473.

Отримано/Received 10.11.2019
Рецензовано/Revised 29.11.2019
Прийнято до друку/Accepted 11.12.2019

Ткачишин В.С.
Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, г. Киев, Украина

Интоксикации сероуглеродом

Резюме. Сероуглерод (CS_2) — бесцветная маслянистая жидкость со своеобразным запахом, который напоминает хлороформ. Очень токсичный. Сероуглерод широко применяется в производстве вискозных волокон, целлофана, в химической промышленности — как растворитель фосфора, жиров, резины, в сельском хозяйстве — как инсектицид. В организм поступает через дыхательные пути и кожу. Сероуглерод принадлежит к нейротропным ядам, которые поражают преимущественно высшие отделы центральной нервной системы и периферическую нервную систему. Сероуглерод может вызвать острые и хронические интоксикации. Для острых отравлений сероуглеродом характерно бурное развитие симптоматики. По степени проявлений различают легкие, средней тяжести и тяжелые формы острых отравлений сероуглеродом. Характеризуется в основном симптоматикой по типу опьянения, которое плавно переходит в наркоз. Хроническую интоксикацию по клиническому течению подразделяют на 3 стадии: функциональную (сероуглеродный невроз); начальных органических изменений; органическую (токсическая энцефалопатия и полиневрит). В случаях острой интоксикации потерпевшего следует немедленно вынести (вывести) из опасной зоны на свежий воздух. Необходимо обеспечить покой, дать крепкий чай, кофе. Специфических антидотов нет. Проводят симптоматическое лечение в соответствии с клиническими проявлениями заболевания. Показана оксигенотерапия (15 минут — карбоген, 45 минут — кислород). Вводят стимуляторы деятельности сердца и дыхательного центра. При хронической интоксикации эффективны внутривенные вливания 40% раствора глюкозы (20 мл), применение витамина B_6, глутаминовой кислоты, меди сульфата или ацетата на протяжении 3–4 недель. Больным с токсической энцефалопатией показаны транквилизаторы, антидепрессанты. Применяются также оксигенотерапия и физиотерапевтические методы лечения (гальванизация воротниковой зоны, углекислые ванны).

Ключевые слова: сероуглерод; токсичное вещество; интоксикация; диагностика; лечение

V.S. Tkachyshyn
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Intoxications by carbon disulfide

Abstract. Carbon disulfide (CS_2) is a colorless oily liquid with an original smell, which reminds chloroform. It is very toxic. Carbon disulfide is widely applied in manufacture of viscose fibres, cellophane, in the chemical industry — as solvent of phosphorus, fats, rubbers, in the agriculture — as insecticide. It enters the body through respiratory ways and skin. Carbon disulfide belongs to neurotoxic poisons, which affects mainly the higher departments of the central nervous system and peripheral nervous system. Carbon disulfide can cause acute and chronic intoxications. For acute poisonings by carbon disulfide, rapid development of semiology is typical. In terms of a degree of manifestations, there are mild, moderate and severe forms of acute carbon disulfide poisonings. It is characterized mainly by symptoms according to the type of intoxication, which gradually becomes a narcosis. In terms of clinical course, there are 3 stages of chronic intoxication: functional (carbon disulfide neurosis), initial organic changes, organic (toxic encephalopathy and polyneuritis). In cases of acute intoxication, the victim should be immediately taken out from the danger area into the fresh air. It is necessary to create conditions of rest, to give strong tea, coffee. There are no specific antidotes. Symptomatic treatment is carried out according to clinical manifestations of disease. Oxygen therapy (15 minutes — carbogen, 45 minutes — oxygen) to be performed. Stimulants of the heart and respiratory center are introduced. In chronic intoxication, intravenous infusions of 40% glucose solution (20 ml), the use of vitamin B_6, glutamic acid, copper sulfate or acetate for 3–4 weeks are effective. Patients with toxic encephalopathy should take tranquilizers, antidepressants. Oxygen therapy and physiotherapeutic methods of treatment are also used (galvanic stimulation of the collar zone, carbonic baths).

Keywords: carbon disulfide; toxic substance; intoxication; diagnosis; treatment

ЗАСЛАВСКИЙ Издательский дом

Медична книга

БУКВАМЕД медицинская литература

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика.
Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Невідкладні стани, медицина катастроф		
H02101	Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 томах. Том 2 (книга + CD-диск) / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — 784 с.	**1114,00**
H02052	Клиническая анестезиология и неотложная терапия / С.Ф. Грицук. — 368 с.	**164,00**
H02019	Лимфология экстремальных состояний / А.В. Ефремов. — 248 с.	**92,00**
H02111	Медицина катастроф. Избранные лекции: сборник / Под ред. Б.В. Бобия, Л.А. Аполлоновой. — 432 с.	**409,00**
H02002	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 1 (3-е изд., доп. и перераб.) / В.В. Никонов. — 500 с.	**70,00**
H02003	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 2 / В.В. Никонов. — 404 с.	**70,00**
H02088	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 3 (2-е изд., исправ. и доп.) / В.В. Никонов. — 448 с.	**70,00**
H02072	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 4 / В.В. Никонов. — 556 с.	**70,00**
H02128	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 6 / В.В. Никонов. — 416 с.	**70,00**
H02131	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 7 / В.В. Никонов. — 416 с.	**70,00**
H02013	Неотложная доврачебная помощь. Учебник / С.А. Сумин. — 728 с.	**342,00**
H02014	Неотложная медицинская помощь / З.А. Черкашина. — 808 с.	**388,00**
H02062	Неотложная помощь: современные аспекты / под редакцией К.Кейта Стоуна, Роджера Л.Хамфриза. — 560 с.	**258,00**
H02016	Неотложная травматология / Т.А. Скалетта. — 744 с.	**437,00**
H02132	Неотложная травматология в очаге массового поражения / Шипков Н.Н., Голубев В.Г. — 908 с.	**832,00**
H02017	Неотложная хирургия черепно-мозговой травмы / В.В. Лебедев, Н.В.Лебедев. — 528 с.	**347,00**
H02038	Неотложные врачебные манипуляции. Цветной атлас / К. Кусталоу. — 160 с.	**560,00**
H02097	Неотложные состояния в кардиологии / Майерсон С. — 336 с.	**218,00**
H02054	Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. — 180 с.	**50,00**
H02076	Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Ю.Ю. Бонитенко с соавт. — 446 с.	**270,00**
H02099	Практикум по неотложной абдоминальной хирургии / Майстренко Н.А. — 288 с.	**197,00**
H02006	Профилактика и интенсивная терапия острых отравлений у детей и подростков / В.И. Черний, Б.С. Шейман, Н.П. Гребняк, А.Н. Колесников, А.Ю. Федоренко. — 1012 с.	**240,00**

Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті: WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Ліцензія МОЗ України, серія АГ № 599054 від 21.11.2011 р.

АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ



AKCIMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Симптоматичне лікування гострого болю [1–3, *]

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол

Дексалгін® ПЕРШИЙ

ШВИДКА [4, 5] та ЕФЕКТИВНА [6–10] знеболювальна дія



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А Е17.

ДЕКСАЛГІН®. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Найкращий вибір препарату можна зробити для мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога короткого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії. Лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом їжі зменшує швидкість всмоктування діючої речовини, тому його рекомендується приймати щонайменше за 30 хв до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 № 81. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або будь-яких допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози.** Дорослим рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводити через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування аналгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменш ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 30.05.2019 № 1212. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамол; 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короткочасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза, яку застосовують дорослим, становить 25 мг з інтервалом 8 годин. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна зменшити за рахунок застосування найменшої ефективної дози впродовж мінімального часу, необхідного для покращення стану. Перед застосуванням розчинить весь вміст 1 пакета у склянці води і добре перемішайте для кращого розчинення. Отримани розчин слід приймати відразу після приготування. Препарат Дексалгін® саше призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія.

[1] Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 № 81. [2] Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. [3] Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 30.05.2019 № 1212. [4] Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139-152. [5] Barbanoj MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262. [6] Marenco JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247-256. [7] Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001, 118:147-151. [8] Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511-513. [9] Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. [10] Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. [11] Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами на Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandart», ТОВ «Моріон», 2003-2016, Year 2003-2016, M01A market). *Показання: симптоматичне лікування гострого болю від легкого та помірного ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. **Пацієнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Додаткова інформація в інструкціях для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 № 81, ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 30.05.2019 № 1212, Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. ДЕКСАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування аналгетиків, якщо це можливо. ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718

РП № UA/9258/01/01, РП № UA/9258/02/01, РП № UA/3764/01/01

UA_Dex_12_2019_V1_Press. Затверджено до друку 25.06.2019.