

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 16, № 4, 2020

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 16, № 4, 2020

ОТРУЄННЯ ФОСФОРОМ

МІЖВІДОМЧА ЦИВІЛЬНО-ВІЙСЬКОВА УНІФІКАЦІЯ
ЕКСТРЕНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ВІДПОВІДНО
ДО РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

КОНТРАСТ-ІНДУКОВАНЕ
ГОСТРЕ УРАЖЕННЯ НИРОК

ДІАГНОСТИКА Й ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО
ПАНКРЕАТИТУ:
ОГЛЯД СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ ЕТИЛЕНГЛІКОЛЕМ
У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ


ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом
www.mif-ua.com

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРУ:
АНЕСТЕЗИОЛОГІЧНИЙ
МЕНЕДЖМЕНТ
ТА ВЕДЕННЯ ОКРЕМИХ
УРГЕНТНИХ СТАНІВ**

4



Галич Світлана Родіонівна — доктор медичних наук, професор, головний лікар з акушерства і гінекології медичної компанії Into-Sana. Автор понад 160 наукових і науково-публіцистичних статей, двох монографій.

Лейтмотив цієї книги — любов і вдячність. Любов автора до своєї професії акушера. І вдячність колегам-анестезіологам за нелегкі спільні будні, віддані надзвичайно важливій місії — порятунку життя матері й дитини. Автор книги — практикуючий лікар із понад тридцятирічним стажем роботи, а впродовж 25 років — викладач акушерства і гінекології в медичному виші. Тому в книзі і товариський погляд лікаря-акушера на лікаря-анестезіолога, і розповіді про спільні будні, про перемоги й поразки, про непрості, але важливі комунікації. У книзі ви знайдете спогади про анестезіологічних учителів, добрі й розумні книги, про гідні вчинки. Автор ділиться своїм баченням медицини взагалі й спеціальностей анестезіолога й акушера зокрема. Аналізує формування вітчизняної акушерської анестезіології. Знайомить нас із робочими буднями лікарів, їх проблемами й навіть курйозами. Реальні події переплітаються із казковими алегоріями, в основі яких — служіння медицині й пацієнтам.

АНЕСТЕЗИОЛОГИ ГЛАЗАМИ АКУШЕРА

Спеціальність анестезіолога вимагає максимально глибокої теоретичної і практичної підготовки, надзвичайно важливі вони і в акушерській практиці, де не тільки від знань, але й від людських якостей лікаря залежать життя матері й дитини. Книга занурює читача в нелегкі будні лікарів акушерів й анестезіологів, знайомить із складними клінічними ситуаціями, наслідок яких напряму залежить від злагодженої роботи команди медиків. Але в першу чергу це розповідь про відданих своїй справі людей, із якими автору пощастило працювати, про мудрих наставників, про честь і гідність у професії й у житті.

Залучення автора до описуваних подій, жива й емоційна манера викладу роблять книгу цікавою не тільки для професіоналів, а й для широкого кола читачів.

Замовити книгу можна на сайті www.bookvamed.com.ua

Тел.: +38(044) 223 27 42, +38(099) 095 24 94, +38(067) 325 10 26

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, № 4, 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



journals.urau.ua

МЕДИЦИНА

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Medicina neotložnyh sostoânij

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 16, № 4, 2020

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

Передплатний індекс 94563



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_ilijna@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 17.03.2020 р. № 409. Категорія Б

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтернет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 4 від 16.03.2020

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. 17,21
Тираж 12 000 прим. Зам. 2020-mns-107

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 «Ландпрес»
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.

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора	7	Appeal of editor-in-chief	7
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Лекція

Lecture

<i>Никонов В.В., Киношенко Е.И., Курсов С.В. (Харьков, Украина)</i> Нитраты в клинической практике	9	<i>V.V. Nikonov, Ye.I. Kinoshenko, S.V. Kursov (Kharkiv, Ukraine)</i> Nitrates in clinical practice	9
<i>Ехалов В.В., Хоботова Н.В. (Днепр, Украина)</i> Неотложная помощь при обтурационной асфиксии (клиническая лекция)	25	<i>V.V. Yekhalov, N.V. Khabotova (Dnipro, Ukraine)</i> Emergency care for obstructive asphyxia (clinical lecture)	25
<i>Бондар М.В., Овсієнко Т.В., Бондар Г.М., Сахно Т.К., Поліщук О.В. (Київ, Україна)</i> Контраст-індуковане гостре ураження нирок (лекція з демонстрацією клінічного спостереження)	33	<i>M.V. Bondar, T.V. Ovsienko, A.M. Bondar, T.K. Sahno, E.V. Polischuk (Kyiv, Ukraine)</i> Contrast-induced acute kidney injury (lecture demonstrating a clinical observation)	33

Науковий огляд

Scientific Review

<i>Рошчін Г.Г., Синельник С.В., Кузьмін В.Ю., Мазуренко О.В., Сличко І.Й., Мороз Є.Д., Близнюк М.Д., Печиборщ В.П., Крилюк В.О., Новіков Ф.М., Дворський П.Д., Іванов В.І., Кереселідзе Г.Л., Дорош В.М., Сидоренко Д.М., Деніел Смайлі, Рогов А.В., Саранов В.Ф., Вервейко І.О. (Київ, Волноваха, Україна; Сакраменто, США)</i> Міжвідомча цивільно-військова уніфікація екстреної медичної допомоги відповідно до реформування системи охорони здоров'я України (аналітичний огляд літератури)	41	<i>G.G. Roschin, S.V. Sinelnik, V.Yu. Kuzmin, O.V. Mazurenko, I.Y. Slychko, Ye.D. Moroz, M.D. Blyzniuk, V.P. Pechiborshch, V.O. Kryliuk, F.M. Novikov, P.D. Dvorskiy, V.I. Ivanov, G.L. Kereselidze, V.M. Dorosh, D.M. Sidorenko, Daniel Smiley, A.V. Rogov, V.F. Saranov, I.O. Vervejko (Kyiv, Volnovakha, Ukraine; Sacramento, USA)</i> Interagency civil military unification of emergency medical care in line with the reform of the health care system of Ukraine (analytical literature review)	41
<i>Арустамян О.М., Ткачишин В.С., Кондратюк В.Є., Алексійчук О.Ю., Думка І.В. (Київ, Україна)</i> Отруєння фосфором	58	<i>O.M. Arustamian, V.S. Tkachyshyn, V.Ye. Kondratiuk, O.Yu. Aleksiychuk, I.V. Dumka (Kyiv, Ukraine)</i> Phosphorus poisoning	58

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Лесной И.И., Храновская Н.Н., Скачкова О.В. (Киев, Украина)</i> Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на некоторые показатели иммунного ответа при онкохирургических операциях 66	<i>I.I. Lisnyy, N.N. Khranovska, O.V. Skachkova (Kyiv, Ukraine)</i> The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on some indicators of the immune response in cancer surgeries 66
<i>Ниязметов Р.Э., Матякубов Б.Б., Хабибуллаев Д.М. (Ташкент, Узбекистан)</i> Особенности лечения массивного акушерского кровотечения в ретроспективной группе 72	<i>R.E. Niyazmetov, B.B. Matyakubov, D.M. Khabibullayev (Tashkent, Uzbekistan)</i> Features of the treatment of massive obstetric hemorrhage in a retrospective group 72
<i>Кочін І.В., Кошовий О.В. (Запоріжжя, Україна)</i> Комплексний підхід до планування, управління та організації надання екстреної медичної допомоги в осередках надзвичайних ситуацій з великою кількістю постраждалих у догоспітальному періоді 77	<i>I.V. Kochin, O.V. Koshoviy (Zaporizhzhia, Ukraine)</i> An integrated approach to the planning, management and organization of emergency medical care in mass casualty incident at the pre-hospital stage 77
<i>Сухонос Р.Е. (Одесса, Украина)</i> Влияние общей анестезии на систему гемостаза у пациентов с морбидным ожирением 90	<i>R.Ye. Sukhonos (Odesa, Ukraine)</i> The effect of general anesthesia on the hemostatic system in patients with morbid obesity 90
<i>Целуйко В.Й., Пильова Т.В. (Харків, Україна)</i> Чинники, пов'язані з ремоделюванням серця у віддаленому періоді, у хворих з інвазивною стратегією лікування гострого коронарного синдрому 95	<i>V.Y. Tseluiko, T.V. Pylova (Kharkiv, Ukraine)</i> Factors associated with cardiac remodeling in the long-term period in patients with invasive treatment strategy for acute coronary syndrome 95
<i>Черній В.І., Куриленко Я.В., Тополов П.О., Черній Т.В. (Київ, Україна)</i> Анестезіологічний менеджмент у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу 103	<i>V.I. Cherniy, Ya.V. Kurilenko, P.A. Topolov, T.V. Cherniy (Kyiv, Ukraine)</i> Anesthetic management in cardiac surgery patients undergoing coronary artery bypass grafting 103
<i>Суслов А.С. (Одесса, Украина)</i> Эффективность эпидуральной анальгезии у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты после чреспузырной простатэктомии 112	<i>A.S. Suslov (Odesa, Ukraine)</i> The effectiveness of epidural analgesia in patients with benign prostatic hyperplasia after transvesical prostatectomy 112
<i>Глоба В.Ю., Самбург Я.Ю., Божок Г.А., Легач Є.І. (Харків, Україна)</i> Біохімічні показники крові шурів з інфравезикальною обструкцією при введенні біологічно активних композицій, що містять нейротрофічні фактори 117	<i>V.Yu. Globa, Ya.Yu. Samburg, G.A. Bozhok, E.I. Legach (Kharkiv, Ukraine)</i> Biochemical blood parameters of rats with infravesical obstruction with the introduction of biologically active compositions containing neurotrophic factors 117

Від мрії до надії

*Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань*

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Міастеній
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Аутистичного спектру у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ, вул. Ломоносова, 71-Б

<i>Семененко С.І., Семененко А.І., Поліщук С.С., Вознюк Л.А., Семененко І.Ф. (Вінниця, Україна)</i>	<i>S.I. Semenenko, A.I. Semenenko, S.S. Polishchuk, L.A. Vozniuk, I.F. Semenenko (Vinnytsia, Ukraine)</i>
Вплив адемола на рівень фактора некрозу пухлини α у головному мозку щурів з модельним травматичним ураженням мозку123	Influence of ademol on the level of tumor necrosis factor α in the brain of rats with model of traumatic brain injury 123

Лікаряю, що практикує**Practicing Physician**

<i>Стаднік С.М., Породко Б.С. (Львів, Україна)</i>	<i>S.M. Stadnik, B.S. Porodko (Lviv, Ukraine)</i>
Гостре отруєння етиленгліколем у клінічній практиці 127	Acute ethylene glycol poisoning in clinical practice 127
<i>Чуклін С.М., Чуклін С.С., Попик П.М., Шершень Г.В. (Львів, Україна)</i>	<i>S.M. Chooklin, S.S. Chuklin, P.M. Popyk, G.V. Shershen (Lviv, Ukraine)</i>
Діагностика й лікування гострого панкреатиту: огляд сучасних рекомендацій (частина 1) 133	Diagnosis and management of acute pancreatitis: review of modern guidelines (part 1) 133
<i>Григор'єв С.В., Попович О.В., Воротинцев С.І., Каленський О.В., Брилев С.П. (Запоріжжя, Україна)</i>	<i>S.V. Hryhoriev, O.V. Popovych, S.I. Vorotyntsev, O.V. Kalenskyi, S.P. Brylev (Zaporizhzhia, Ukraine)</i>
Клінічний випадок персистуючої фібриляції шлуночків серця на тлі синдрому Torsade de pointes та багаторазової електроімпульсної терапії — дефібриляції 141	A clinical case of persistent ventricular fibrillation on the background of Torsade de pointes syndrome and multiple electroimpulse therapy — defibrillation 141
Вимоги до оформлення статей 146	Article submission guidelines 146
Медична книга 148	Medical book 148

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207927



Уважаемые коллеги!

Несмотря на карантин, Издательский дом «Заславский» и редакция журнала «Медицина неотложных состояний» работают и подготовили для вас очередной номер журнала.

Конечно, этот вирус внес определенные изменения в нашу жизнь. Но он скоро исчезнет, и мы все вернемся к привычному образу жизни. Будем читать журналы, лечить больных, любить, наслаждаться жизнью и, самое важное, будем мечтать и верить в будущее!

Четвертый номер журнала, на наш взгляд, получился очень интересным и заслуживает вашего пристального внимания.

Ричард Бах, «Карманный справочник Мессии»:

Твоя высшая истина знает все будущее.
Прислушайся к ее шепоту,
И ты услышишь, что самый большой приз —
ТВОЕ ВЕЛИЧАЙШЕЕ СЧАСТЬЕ...

Главный редактор проф. В.В. Никонов ■

НАДІЙНА ЕФЕКТИВНІСТЬ, ПЕРЕВІРЕНА ЧАСОМ¹

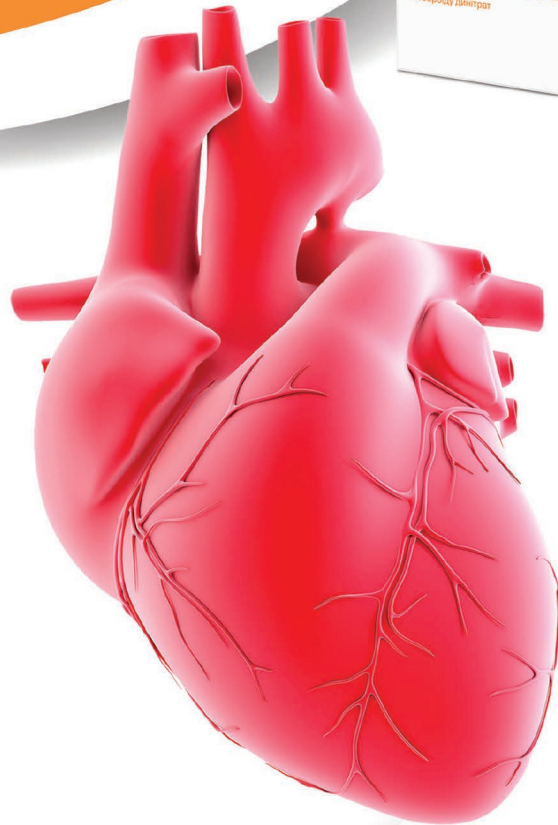
КАРДИКЕТ® РЕТАРД
Ізосорбиду динітрат,
таблетки 20 мг, 40 мг, № 50
продовженої дії



ІЗОКЕТ® СПРЕЙ
Ізосорбиду динітрат,
флаконт 15 мл, 375 мг,
300 доз



ІЗОКЕТ®
розчин для ін'єкцій
Ізосорбиду динітрат,
10 мг/10 мл



Скорочені інструкції для медичного застосування лікарських засобів*

КАРДИКЕТ® РЕТАРД. Таблетки продовженої дії. **Склад:** діюча речовина: isosorbide dinitrate; 1 таблетка продовженої дії містить 20 мг, або 40 мг, або 60 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, що застосовуються у кардіології. Код АТХ C01D A08. **Показання.** Профілактика та довготривале лікування стенокардії. **Препарат протипоказаний при:** гіперчутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратних сполук або будь-якої допоміжної речовини; гострій недостатності кровообігу (шок, судинний колапс); кардіогенному шоку; гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії; констриктивному перикардиті; тампонаді серця; тяжкій гіпотензії (САТ < 90 мм рт.ст.); вираженій анемії; тяжкій гіповолемії. **Побічні реакції.** **З боку нервової системи:** дуже часто – головний біль; часто – запаморочення, сонливість. **З боку серцевої системи:** часто – тахікардія; нечасто – посилення симптомів стенокардії. **З боку судинної системи:** часто – ортостатична гіпотензія; нечасто – судинний колапс. **З боку травного тракту:** нечасто – нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірної клітковини:** нечасто – алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання), припливи. **Загальні порушення:** часто – астенія. **Термін придатності.** 5 років. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 5 блистерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Ейсіка Фармасьютикалз ГмбХ», Німеччина. Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм-на-Рейні, Німеччина. **Реєстраційне посвідчення** № UA/4491/01/01, UA/4491/01/02, UA/4491/01/03 від 15.09.2016, зміни внесені 12.06.2017.

ІЗОКЕТ®. Спрей орошуваний. **Склад:** діюча речовина: isosorbide dinitrate; 1 флакон (1 натискання на розпилювач) становить 0,05 мл розчину, що містить 1,25 мг ізосорбиду динітрату; 1 флакон з 15 мл (12,7 г) розчину містить 375 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, що застосовуються у кардіології. Органічні нітрати. Код АТХ C01D A08. **Показання.** Призначати дорослим: для лікування нападів стенокардії, крім випадків, зумовлених гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією; для попередження нападів стенокардії; при гострому інфаркті міокарда; при гострій лівошлунковій серцевій недостатності. **Препарат протипоказаний при:** підвищеній чутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратних сполук або інших компонентів препарату; гострій судинній недостатності (шок, судинний колапс); кардіогенному шоку, у разі неможливості корекції кінцевого діастолічного тиску лівого шлунка за допомогою відповідних заходів; гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії; констриктивному перикардиті; тампонаді серця; тяжкій артеріальній гіпотензії (САТ < 90 мм рт.ст.); тяжкій гіповолемії; тяжкій анемії; травмах голови; кровотечах; аортальному та/або мітральному стенозу; закритокутовій глаукомі; геморагічному інсульті; гіпотермії; тяжких розладах з боку печінки та нирок. **Побічні реакції.** **З боку нервової системи:** дуже часті – головний біль; часті – запаморочення, сонливість. **З боку серця:** часті – тахікардія. **З боку судинної системи:** часті – ортостатична гіпотензія; нечасті – судинний колапс. **З боку травної системи:** нечасті – нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірної клітковини:** нечасті – алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання), короточасна гіперемія обличчя, припливи. **Загальні порушення та порушення у місці застосування:** часті – астенія (відчуття слабкості), почервоніння язика у місці введення. **Термін придатності.** 5 років. **Упаковка.** По 15 мл (300 доз) у флаконі, № 1 в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Ейсіка Фармасьютикалз ГмбХ», Німеччина. Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм-на-Рейні, Німеччина. **Реєстраційне посвідчення** № UA/3055/01/01 від 24.06.2016.

ІЗОКЕТ®. Розчин для інфузій. **Склад:** діюча речовина: isosorbide dinitrate; 1 мл розчину містить 1,0 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіологічні засоби. Вазодилатори, що застосовуються у кардіології. Органічні нітрати. Код АТХ C01D A08. **Показання.** Симптоматичне лікування нестабільної стенокардії додатково до стандартної терапії, довготривала терапія вазодилаторної стенокардії (стенокардії Принцметала); гостра лівошлункова серцева недостатність різної етіології (слабкість серцевого м'яза з порушенням функції лівого шлунка); гострий інфаркт міокарда. **Протипоказання.** Гіперчутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратних сполук або інших компонентів препарату; гостра циркуляторна недостатність (шок, колапс); кардіогенний шок (крім випадків, коли кінцевий діастолічний тиск лівого шлунка завдяки відповідним заходам утримується на достатньому рівні); гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія; констриктивний перикардит; тампонада серця; тяжка артеріальна гіпотензія (САТ < 90 мм рт.ст.); тяжка гіповолемія; тяжка анемія; геморагічний інсульт; травма голови; захворювання, що супроводжуються підвищенням внутрішньочерепного тиску; аортальному та/або мітральному стенозу; закритокутова глаукома; гіпотермія. **Побічні реакції.** **Порушення з боку нервової системи.** Дуже часто: головний біль («нітратний головний біль»); часті: запаморочення, сонливість. **Порушення з боку серця.** Часто: тахікардія; нечасто: посилення симптомів стенокардії. **Порушення з боку судин.** Часто: ортостатична гіпотензія; нечасто: серцева недостатність (ноді може одночасно супроводжуватися брадикардією та неперитомністю). **Порушення з боку шлунково-кишкової системи.** Нечасто: нудота, блювання. **Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин.** Нечасто: алергічні реакції шкіри (наприклад, висипання), короточасна гіперемія обличчя, припливи. **Загальні порушення та порушення у місці застосування.** Часто: астенія. **Термін придатності.** 5 років. **Термін придатності після розведення.** Розведений розчин повинен бути введений протягом 24 годин. **Упаковка.** По 10 мл в ампулі, № 10 у картонній паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Ейсіка Фармасьютикалз ГмбХ», Німеччина. Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм-на-Рейні, Північний Рейн-Вестфалія, Німеччина. **Реєстраційне посвідчення** № UA/3055/02/01 від 18.07.2013, зміни внесені 11.01.2016.

*Докладну інформацію див. в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Інформація для професійної діяльності фахівця у галузі охорони здоров'я.

¹Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal Efficacy of the combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patient with Stable Angina. Clin Drug Invest 1997.

«ПРЕДСТАВНИЦТВО «АЛВОГЕН ФАРМА ТРЕЙДІНГ ЮРОП» ОТОВ»,
02002, м. Київ, Броварський проспект, 5и,
тел./факс: (044) 517 75 00, (044) 517 18 08, (044) 517 23 29

Alvogen Україна
A ZENTIVA COMPANY

УДК 616.127-005.4:615.224

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207928

Никонов В.В., Киношенко Е.И., Курсов С.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Нитраты в клинической практике

Резюме. В последние годы область применения нитратов в кардиологии претерпела определенные изменения. Широкое использование тромболитических препаратов при остром инфаркте миокарда привело к уменьшению частоты применения внутривенных форм нитратов при этой патологии, а повсеместное распространение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и расширение показаний к назначению антагонистов рецепторов ангиотензина II (сартанов) при сердечной недостаточности способствовало ограничению использования нитратов при лечении таких больных. Но несмотря на новые разработки и подходы к лечению ишемической болезни сердца, нитраты являются одной из важных групп лекарственных препаратов. При стабильной стенокардии нитраты купируют боль ишемического генеза, предупреждают развитие ангинозного синдрома и повышают толерантность больных к физической нагрузке. При остром коронарном синдроме нитраты купируют болевой приступ, препятствуют постинфарктному ремоделированию миокарда левого желудочка, улучшают состояние внутрисердечной и системной гемодинамики, уменьшают размер зоны инфаркта миокарда и снижают частоту внутритригоспитальных сердечно-сосудистых осложнений. Внутривенное и пероральное применение нитратов во время и после тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST демонстрирует тенденцию к уменьшению их смертности. В то же время применение нитратов у пациентов из группы риска (женщины и пожилые пациенты) или их совместное использование с иАПФ, как показали исследования ISIS-4 и GISSI-3, достоверно снижает смертность больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST. У пациентов с сердечной недостаточностью нитраты существенно улучшают клиническую симптоматику и состояние системной гемодинамики, а при совместном использовании с гидралазином, как показало исследование VHeFT-I, уменьшают смертность. При этом сфера применения нитратов в современной медицинской практике не ограничивается только пациентами с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. Нитраты широко используются в лечении гипертензивных кризов и отека легких. Нитраты часто назначаются больным с портальной гипертензией и гипертензией в системе малого круга кровообращения (для снижения давления в соответствующих сосудистых бассейнах). В качестве спазмолитических средств нитраты могут применяться для купирования колик у пациентов с желчнокаменной и мочекаменной болезнью. Имеются сообщения об эффективном использовании нитратов в акушерской практике (при угрозе прерывания беременности и дистрессе плода), а также в офтальмологии (при тромбозе сетчатки). Приведенные данные свидетельствуют о том, что нитраты, как и прежде, заслуживают пристального внимания и более широкого применения в клинической практике.

Ключевые слова: нитраты; ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; портальная гипертензия

Классификация

К нитратам и нитратоподобным препаратам относятся лекарственные средства различной химической структуры, которые в организме метаболизируются с образованием оксида азота (NO). Данная особенность их действия послужила причиной того, что в литера-

туре эту группу препаратов часто называют донаторами оксида азота. А учитывая способность нитратов преимущественно расширять венозные и, частично, артериальные сосуды крупного и среднего диаметра, препараты этой группы часто называют и нитровазодилататорами.

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

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

Для корреспонденции: Никонов Вадим Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицины неотложных состояний и медицины катастроф, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина; e-mail: nikonov.vad@gmail.com
For correspondence: Vadym Nikonov, MD, Professor, Head of the Department of emergency medicine and medicine of disasters, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: nikonov.vad@gmail.com

Как показано на рис. 1, наряду с нитратами способностью к высвобождению экзогенного NO обладают и некоторые другие препараты, в частности молсидомин и нитропруссид натрия.

Нитраты классифицируются по химической структуре, лекарственной форме и продолжительности действия. Из органических нитратов в настоящее время в клинике в основном используются три препарата — нитроглицерин (тринитрат глицерина, НГ), изосорбида динитрат (ИСДН) и изосорбида-5-мононитрат (ИСМН).

Нитраты легко проникают через все слизистые оболочки, а также через кожу, поэтому они доступны в самых различных лекарственных формах. Нитраты широко распространены на отечественном фармацевтическом рынке. В нашей стране зарегистрировано более 40 торговых наименований препаратов различных производителей из группы нитратов (C01DA).

Молекулярные механизмы действия нитратов

Высвобождение оксида азота

В 1980 г. Furchgott и Zawadzki показали, что в эндотелии сосудов образуется эндотелиальный фактор расслабления (ЭФР), химическая структура которого в то время была еще неизвестна. В 1985 г. Furchgott предположил, что оксид азота входит в состав ЭФР. В 1987 г. Ignarro доказывает, что эндотелиальный фактор расслабления и оксид азота идентичны по своему химическому строению и биологическим свойствам.

Известно, что оксид азота — это наиболее мощный эндогенный вазодилатор, обладающий антитромбоцитарными и вазопротекторными свойствами. На рис. 2 представлена схема образования NO. В метаболизме NO важную роль играет фермент NO-синтетаза (NOS).

В организме существует по меньшей мере 3 изоформы NO-синтазы: эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и так называемая индуцибельная (iNOS), которая экспрессируется клетками, участвующими в воспалительном ответе, например макрофагами. Из вышеперечисленных изоформ фермента NO-синтазы наибольшее значение в организме имеет eNOS. Под действием eNOS в эндотелиальных и гладкомышечных клетках из аминокислоты L-аргинина образуются NO и L-цитруллин. Активность eNOS в организме регулируется рядом биологических систем. Так, она увеличивается при повышении уровней брадикинина, серотонина и ацетилхолина в крови. Важную роль в ее активации сегодня отводят и фактору, обозначаемому как shear stress (механическая сила, с которой кровоток в сосуде воздействует на эндотелий сосудов). Чем выше скорость кровотока и его турбулентность — тем больше выраженность shear stress. При увеличении степени выраженности shear stress активность eNOS возрастает и увеличивается синтез NO (рис. 2).

Образовавшийся под действием eNOS оксид азота, воздействуя на систему гуанилатциклазы, вызывает наступление ряда гемодинамических и вазопротекторных эффектов: вазодилатации, уменьшения окси-

днативного стресса, подавления пролиферации гладкомышечных клеток и их апоптоза, снижения адгезии и агрегации тромбоцитов.

На рис. 3 представлен механизм образования NO при использовании нитратов. Все нитраты представляют собой пролекарства, которые реализуют свою активность путем высвобождения NO в гладкомышечных и эндотелиальных клетках. Образование NO из нитратов происходит внутри перечисленных выше клеток под влиянием системы цитохрома P450. Распадаясь до NO в процессе своего метаболизма, нитраты выступают в роли его донаторов. NO, образовавшийся в процессе метаболизма нитратов, идентичен эндо-



Рисунок 1. Классификация донаторов оксида азота (нитровазодилаторов) по химической структуре

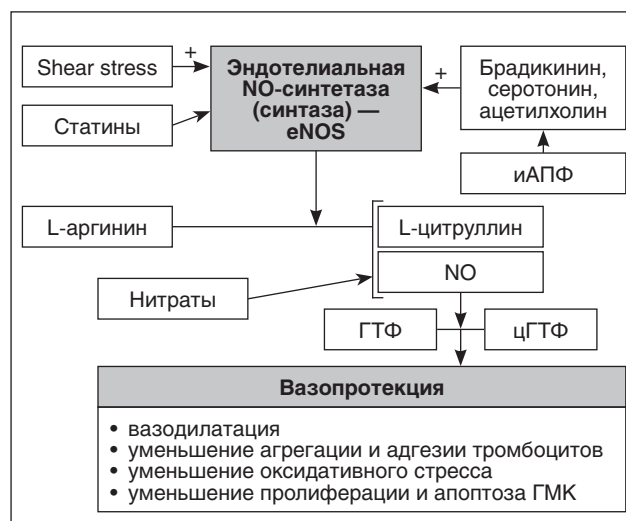


Рисунок 2. Молекулярные механизмы действия нитратов (Kojda C., 2002)

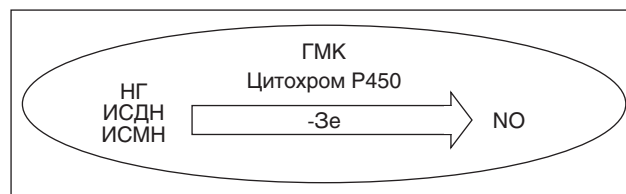


Рисунок 3. Метаболизм нитратов до оксида азота в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов (Kojda G., 2002)

Примечания: ГМК — гладкомышечные клетки сосудов; НГ — нитроглицерин; ИСДН — изосорбида динитрат; ИСМН — изосорбида мононитрат.

телиальному фактору расслабления и восполняет его дефицит у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН).

Кроме нитратов, определенное влияние на синтез NO оказывают и другие лекарственные препараты. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), повышая уровень брадикинина, способствуют увеличению активности eNOS и образованию NO. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), повышая уровень экспрессии eNOS в клетках эндотелия, также могут стимулировать синтез NO.

Гемодинамические эффекты нитратов

Являясь донорами мощного вазодилатора — оксида азота, нитраты обуславливают развитие дозозависимых гемодинамических эффектов (рис. 4).

Так, уже в умеренных дозировках нитраты вызывают расширение венных сосудов. При повышении дозы нитраты способны вызывать умеренное увеличение просвета артерий крупного и среднего калибра (прежде всего коронарных артерий). Независимо от использованной дозировки нитраты не оказывают существенного влияния на мелкие артерии и артериолы. Преимущественное влияние на тонус сосудов тех или иных отделов сосудистого русла лежит в основе гемодинамических эффектов, вызываемых нитратами:

— *системный кровоток*: увеличение объема венозного русла, снижение давления в малом круге, умень-

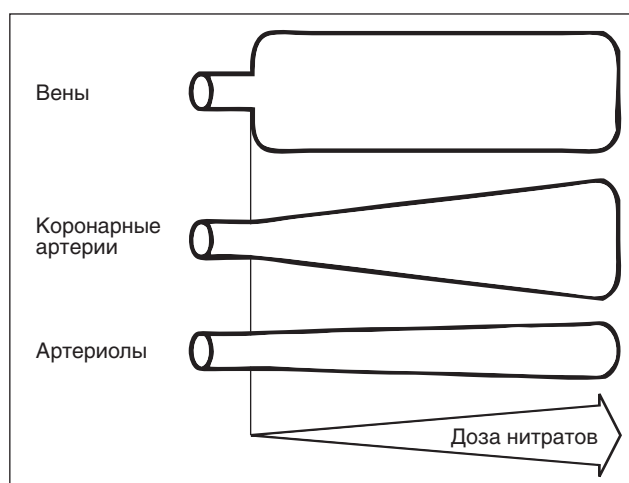


Рисунок 4. Дозозависимое влияние нитратов на различные отделы сосудистого русла (Unverdorben M., 2002)

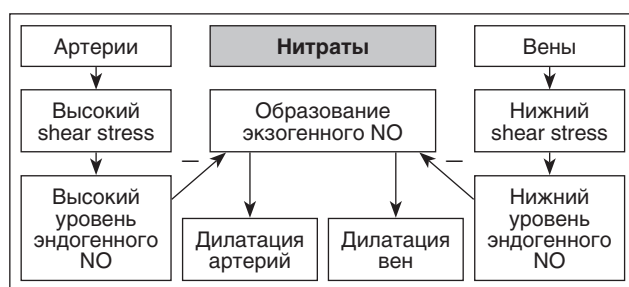


Рисунок 5. Механизмы преимущественного венодилатирующего действия нитратов (Holubarsch Ch., Kojda G., 2003)

шение напряжения стенок левого желудочка и сокращение потребления кислорода миокардом;

— *коронарный кровоток*: увеличение притока крови к ишемизированным участкам миокарда (особенно в субэндокарде).

На рис. 5 представлена схема, объясняющая механизм преимущественно венозной дилатации при использовании нитратов. На сегодняшний день преимущественное влияние нитратов на тонус венозных сосудов объясняют обратной зависимостью между образованием экзогенного NO из нитратов и продукцией эндогенного NO в эндотелии сосудов. Как было сказано выше, при высоком уровне shear stress в эндотелии сосудов образуется большое количество эндогенного NO. В артериальных сосудах уровень shear stress значительно выше, чем в венозных, следовательно, в артериях эндогенного NO образуется больше, чем в венах. Интенсивный синтез собственного (эндогенного) NO в эндотелии артерий подавляет там метаболизм нитратов до экзогенного NO.

Именно поэтому в артериальных сосудах из нитратов образуется меньшее количество NO и степень влияния этих препаратов на тонус артериальных сосудов незначительна. В венозных сосудах, напротив, уровень shear stress значительно ниже, чем в артериях, и, следовательно, продукция эндогенного NO там небольшая. Вследствие этого в венозном сосудистом бассейне создаются условия для интенсивного метаболизма нитратов до экзогенного NO, что обеспечивает более высокую степень венодилатации на фоне нитратной терапии.

Нитраты: перераспределение коронарного кровотока

Обратная зависимость между образованием экзогенного NO из нитратов и синтезом собственного эндотелиального NO объясняет и способность нитратов перераспределять коронарный кровоток в пользу ишемизированных участков миокарда. Атеросклеротическое поражение коронарных сосудов, лежащее в основе патогенеза ИБС, способствует в том числе и развитию эндотелиальной дисфункции. Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции является снижение активности эндотелиальной NO-синтазы и уменьшение образования эндогенного NO. А это, как мы уже знаем, способствует интенсивному распаду нитратов до экзогенного NO и перераспределению коронарного кровотока.

Антитромбоцитарные и вазопротекторные эффекты нитратов

На сегодняшний день антитромботические эффекты нитратов были продемонстрированы уже не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях. В 1990 г. Diodati и соавт., а в 1993 г. Chirkov и соавт. показали, что *in vivo* нитроглицерин (Перлинганит®¹) при внутривенном введении ингибирует функцию тромбоцитов и обладает антиагрегантным эффектом.

¹ В настоящее время не представлен на фармрынке Украины.

Diodati и Chirkov предположили, что механизм анти-тромбоцитарного действия нитратов также обусловлен влиянием NO на внутриклеточную гуанилатциклазу. Таким образом, нитраты действуют на агрегационные свойства тромбоцитов отличным от ингибиторов циклооксигеназы (аспирин и т.д.) способом. Фактически механизмы действия этих двух веществ являются взаимодополняющими и потенцирующими.

Следует признать, что антиагрегантный эффект нитратов является их несомненным дополнительным преимуществом (наряду с антиангинальным действием) и делает нитраты для больных с ИБС уже не только средством симптоматической, но и патогенетической терапии.

Вазопротекторные эффекты нитратов. Еще до недавнего времени нитраты в кардиологической практике считались средствами симптоматической терапии. Эти представления сложились на основании мнения, что нитраты способны оказывать только гемодинамическое действие, не влияя при этом на выживаемость больных и не обладая органопротекторными свойствами. Поэтому достаточно скептическим было отношение к их назначению больным с хронической ИБС без признаков ишемии миокарда, а также пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), принимающим иАПФ, β -адреноблокаторы, диуретики и сердечные гликозиды. Однако в течение последнего десятилетия появились убедительные свидетельства наличия у нитратов самостоятельного вазо- и, вероятно, кардиопротекторного действия.

Наиболее отчетливо вазопротекторные свойства нитратов проявляются у больных с коронарным атеросклерозом. Как показано на рис. 6, атеросклеротическое поражение сосудов, способствуя увеличению оксидативного стресса, оказывает неблагоприятное влияние на функционирование системы NO, которое проявляется: увеличением окисления NO; снижением его продукции и нарушением внутриклеточной передачи NO-сигнала системами вторичных мессенджеров. Это способствует возникновению и усугублению эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных артерий. Нитраты способны блокировать неблагоприятные эффекты оксидативного стресса на систему NO, предупреждая возникновение эндотелиальной дисфункции у больных с коронарным атеросклерозом, демонстрируя тем самым вазопротекторные свойства (рис. 6).

В ряде экспериментальных исследований было показано, что длительное применение пролонгированных форм ИСДН и ИСМН способствует уменьшению толщины стенки артериальных сосудов. В нескольких работах продемонстрировано, что использование ИСДН и ИСМН у постинфарктных пациентов (на фоне применения стандартных подходов, включающих назначение иАПФ, β -адреноблокаторов, статинов и антиагрегантов) способствует замедлению темпов постинфарктного ремоделирования левого желудочка. Все эти данные свидетельствуют о наличии у нитратов вазо- и кардиопротекторных свойств.

По мнению авторитетных специалистов в области терапии нитратами, в настоящее время эту группу препаратов у кардиологических пациентов следует рассматривать уже в качестве средств патогенетической терапии (Unverdorben M., 2002; Kojda G., 2002; Nollubarsch Ch., 2003).

С учетом недавно открытых у нитратов вазопротекторных свойств считаем важным упомянуть о результатах некоторых исследований, свидетельствующих о том, что другие нитрогазодилататоры, например молсидомин, такими эффектами не обладают. Более того, недавно было показано, что в отличие от нитратов молсидомин при длительном применении не только не способствует уменьшению толщины интимы артериальных сосудов, но, напротив, приводит к ее утолщению. Сегодня это действие молсидомина трактуется как проявление его проатерогенного эффекта. Причины такого влияния молсидомина на стенку артерий до сих пор остаются неизвестными.

Особенности фармакокинетики

Фармакокинетика различных препаратов из группы нитратов сильно различается и определяется не только свойствами самой молекулы, но и формой выпуска (таблетки, таблетки ретард и т.д.), которую предлагает на рынке тот или иной производитель (табл. 1).

Достаточно ярко подобное утверждение иллюстрируют результаты исследования, проведенного R. Zerzawy в 1980 г., в котором изучали концентрацию ИСДН в крови у здоровых добровольцев после приема ими препарата Кардикет® ретард (Schwarz Pharma) в разовой дозе 20 мг и непродолжительной формы ИСДН в разовой дозе 10 мг. Следует отметить, что фармакокинетика непродолжительной формы ИСДН, использованной в этом исследовании в качестве препарата сравнения, была сопоставима с фармакокинетикой хорошо известного нашим специалистам препарата Нитросорбид.

Было показано, что, несмотря на использование вдвое меньшей разовой дозы, у добровольцев, принимавших непродолжительную форму ИСДН, наблюдалось резкое увеличение концентрации этого вещества в крови, а это у большинства испытуемых приводило к



Рисунок 6. Вазопротекторные свойства нитратов (Walosek G., 2003)

Таблиця 1. Фармакокінетическіє свойства нитратів

Пути введения	Эффект первого прохождения через печень	Растворимость	Биодоступность (%)	Начало действия	T _{1/2}	Продолжительность действия
Нитроглицерин						
Сублингвально	-	Высоколипофильный	Около 100	Через 1,5–3 мин	2–4 мин	30 мин
Аэрозоль	-		Около 100	40–60 с		30 мин
Таблетки	+		0–10	30–40 мин		3–4 ч
Внутривенно (Перлингит®)	-		Около 100	10–20 с		< 1 мин*
Изосорбида динитрат						
Сублингвально	-	Умеренно липофильный	59	3–5 мин	30–40 мин	1–1,5 ч
Аэрозоль (Изокет®)	-		Около 100	30–40 с	30–40 мин	1,5 ч
Неретардные таблетки	+		22	15–20 мин	4 ч	4–6 ч
Таблетки ретард (Кардикет®)	+		80–90	20–30 мин	4 ч	8 ч и более
Внутривенно (Изокет® раствор)	-		Около 100	10–15 мин	30–40 мин	20–30 мин*
Изосорбида мононитрат						
Капсулы ретард	-	Гидрофильный	Около 100	30–60 мин	5 ч	12 ч и более

Примечание: * — после прекращения инфузии препарата.

развитию сильной головной боли и в целом ухудшало переносимость проводимой терапии. В то же время у добровольцев, принимавших Кардикет® 20 мг в форме таблеток, которые обеспечивают постепенное высвобождение ИСДН в кровь, головная боль наблюдалась гораздо реже, а переносимость терапии была значительно лучше. При этом продолжительность действия препарата Кардикет® 20 мг составляла более 8 ч, а непродолжительной формы ИСДН — менее 6 ч.

Показания к применению нитратов

Основными показаниями к назначению нитратов в кардиологической практике в настоящее время считаются:

1. Стабильная и нестабильная стенокардия.
2. Острый инфаркт миокарда (ИМ) без элевации сегмента ST и с ее наличием.
3. Гипертонический криз, осложненный развитием острого коронарного синдрома или отека легкого.
4. Сердечная недостаточность (если нет под рукой более эффективных препаратов), а также применение возможно при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Современные рекомендации по применению нитратов

Больные с доказанной ИБС, у которых нет признаков проходящей ишемии миокарда.

У лиц с ИБС, не имеющих эпизодов стенокардии (например, у подвергшихся процедурам коронарной реваскуляризации), длительное использование нитратов в настоящее время не показано.

Следует отметить, что с учетом наличия у нитратов антитромбоцитарных, вазо- и кардиопротекторных свойств в последнее время появились сообщения о возможности их более широкого применения, в частности, у постинфарктных пациентов без стенокардии. Например, в исследованиях, проведенных под руководством В.І. Jugdutt и ряда других ведущих кардиологов, нитраты показали благоприятное влияние на замедление темпов постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка. Однако до подтверждения этих данных еще в нескольких рандомизированных исследованиях показания к применению нитратов у лиц с ИБС без стенокардии остаются неустановленными.

Стабильная стенокардия напряжения

Современные методы интервенционной кардиологии (использование чрескожных коронарных вмешательств и стентирования) и кардиохирургии (различные варианты аортокоронарного шунтирования) привели к фундаментальному изменению стратегии лечения пациентов с хроническими формами ИБС в развитых странах мира. До широкого распространения упомянутых выше вмешательств практически все пациенты с ИБС, имевшие клинические проявления стенокардии, получали нитраты на постоянной основе с целью купирования и профилактики развития ишемических эпизодов. Сейчас существенная часть боль-

ных со стенокардией в индустриально развитых странах мира, подвергаясь коронарной ангиопластике или реваскуляризации миокарда, уже не нуждается в классической антиангинальной терапии. Однако на Украине, где частота оперативных вмешательств у больных с хроническими формами ИБС остается низкой, консервативная медикаментозная терапия (прежде всего нитратами) продолжает требоваться значительному количеству пациентов с ИБС:

- прежде всего больным, у которых реваскуляризация миокарда не выполняется по причине отказа или по социальным мотивам ввиду ее высокой стоимости;

- в случаях, когда интервенционные кардиологические и кардиохирургические вмешательства не проводятся из-за наличия тяжелых сопутствующих заболеваний;

- больным с доказанными эпизодами «немой» ишемии или приступами стенокардии после проведенных оперативных вмешательств (неудачная или неполная реваскуляризация; рестенозы коронарных артерий).

Поэтому в нашей стране нитраты, благодаря своей способности устранять и предупреждать развитие ишемических эпизодов, находят широкое применение у пациентов со стабильной стенокардией напряжения различных функциональных классов — в добавление к стандартной терапии, включающей β-адреноблокаторы, антитромботические препараты, статины, иАПФ, а у постинфарктных больных — также антагонисты альдостерона.

Кроме того, следует отметить, что ряд авторов, например J.P. Dubeil, считают целесообразным использование нитратов у лиц с бессимптомной («тихой», безболевой) ишемией миокарда, которая выявляется при суточном мониторинге ЭКГ.

Благоприятные эффекты нитратов у больных со стабильной стенокардией приведены в табл. 2. Характер использования нитратов при стабильной стенокардии определяется индивидуальными особенностями возникновения ангинальных эпизодов. Течение стабильной стенокардии во многом зависит от тяжести и темпов прогрессирования стеноза коронарных сосудов, что и лежит в основе коронарной недостаточности. В одних случаях функциональный класс стенокардии может в течение многих лет оставаться неизменным, в других наблюдается медленное, но постоянное нарастание симптоматики. Стенокардия любого функционального класса, как и впервые возникшая, может внезапно приобрести быстро прогрессирующее течение. При возникновении приступа стенокардии категорически нельзя занимать выжидательную позицию в надежде на то, что он пройдет самостоятельно. Каждый приступ, независимо от функционального класса стенокардии, может привести к быстрому прогрессированию ишемии и завершиться инфарктом миокарда. Эффективное и быстрое купирование ангинозной боли — важный принцип лечения ИБС, определяющий не только качество жизни пациентов, но и вероятность развития неблагоприятных последствий.

Аэрозольная форма изосорбида динитрата (Изокет®) обладает высокой эффективностью при купировании приступов стенокардии независимо от ее функционального класса. Изокет® спрей имеет ряд существенных преимуществ при купировании болевого синдрома в сравнении с таблетированными сублингвальными нитратами за счет лекарственной формы в виде спрея, который быстрее всасывается, оказывает более длительный защитный эффект, позволяет точно дозировать препарат.

При редких, нетяжелых эпизодах стенокардии может использоваться тактика их купирования с применением короткодействующих препаратов нитроглицерина или ИСДН «по потребности». В остальных ситуациях обычно применяется подход, предусматривающий предупреждение развития эпизодов стенокардии с помощью ретардных форм ИСДН или ИСМН. Режим приема нитратов в течение суток при этом подбирается с учетом потребности конкретного пациента. Для предупреждения развития нитратной толерантности у больных создается безнитратный промежуток адекватной продолжительности.

Благоприятные эффекты нитратов у пациентов со стабильной стенокардией (Holubarsch C., Kojdo C., 2003):

- перераспределение объема циркулирующей крови к мезентериальным сосудам и сосудам внутренних органов, уменьшение венозного возврата (преднагрузки);

- уменьшение давления в легочной артерии;
- снижение конечно-диастолического давления левого желудочка, уменьшение систолического напряжения стенок левого желудочка, снижение потребления кислорода миокардом;

- коронарная дилатация (особенно субэндокардиальных отделов, а также отделов с наличием стенозирования), увеличение доставки крови к миокарду;

- улучшение коллатерального коронарного кровотока;

- снижение жесткости стенки аорты и крупных сосудов;

- предупреждение развития и ослабление спазма коронарных артерий;

- уменьшение количества, продолжительности и степени выраженности ишемических эпизодов, улучшение качества жизни пациентов;

- антитромботические эффекты;

- антиоксидантные эффекты;

- вазопротекторные эффекты (влияние на адгезию лейкоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток, апоптоз; замедление темпов развития атеросклеротических поражений — улучшение функции эндотелия, замедление формирования поврежденной интимы, влияние на процессы окисления холестерина липопротеидов низкой плотности).

Следует отметить, что с целью предупреждения развития приступов стенокардии в современной кардиологической практике главным образом применяются ретардные формы ИСДН и ИСМН. Препараты нитроглицерина пролонгированного действия в связи с высоким риском развития толерантности и побочных

эффектов на фоне их приема, а также меньшей эффективностью в сравнении с другими формами нитратов в настоящее время используются крайне редко. Существенно сократилась у нас в стране на протяжении последних лет также область применения неретардных форм ИСДН (в частности, Нитросорбида). Это прежде всего обусловлено малой продолжительностью действия Нитросорбида, а также необходимостью 4–6-кратного приема этого препарата на протяжении суток для обеспечения приемлемой продолжительности терапевтического эффекта и, как следствие, высокой частотой развития побочных эффектов и толерантности.

При стенокардии напряжения I функционального класса, когда приступы возникают предсказуемо, при значительных физических нагрузках, нет никакой необходимости в постоянной терапии нитратами. Таким больным назначают нитраты короткого действия перед событиями, способными вызвать приступ стенокардии, в первую очередь перед физическими нагрузками. Для этого весьма удобны аэрозольные формы нитратов (Изокет® аэрозоль и др.), оказывающие быстрый и выраженный антиангинальный эффект.

Больным стенокардией II функционального класса, которые лечатся чаще всего амбулаторно, уже показано назначение нитратов пролонгированного действия. При этом схему лечения следует подбирать таким образом, чтобы действие нитратов приходилось на утренние и дневные часы, когда пациент на работе или в быту чаще всего подвергается воздействию факторов, способных вызвать приступ стенокардии. А на вечерние часы и на время сна, когда возникновение приступов стенокардии маловероятно, должен приходиться безнитратный период.

При стенокардии напряжения III функционального класса нитраты также следует назначать таким образом, чтобы обеспечить действие препаратов в течение дня. Для этого особенно удобны нитраты пролонгированного действия, оказывающие антиангинальный

эффект на протяжении 10–12 ч и более. Если такой препарат принять утром или 2 раза на протяжении дня, то он будет сохранять свое действие в течение всего периода физической активности больного.

При стенокардии напряжения IV функционального класса, когда у больных возможно возникновение приступов стенокардии не только при физической нагрузке, но и в покое, нитраты приходится назначать постоянно, стремясь обеспечить терапевтический эффект на протяжении всех суток. Для этого удобнее всего назначать нитраты пролонгированного действия (например, Кардикет® 40–60 мг) 2–3 раза в день. При этом у таких пациентов особенно высок риск развития толерантности, для предотвращения которой часто приходится использовать, например, параллельное назначение иАПФ и т.д.

Вазоспастическая стенокардия

Больным с вазоспастической стенокардией, возникающей в ночное время, назначают нитраты пролонгированного действия перед сном. Для этого наиболее удобны таблетки ретард ИСДН или ИСМН. Если приступы вазоспастической стенокардии возникают в дневное время, то лечение проводят так же, как и при стабильной стенокардии напряжения, учитывая частоту приступов и характер их возникновения.

Если приступы вазоспастической стенокардии возникают редко и непредсказуемо, то целесообразнее купировать их быстродействующими лекарственными формами нитратов (например, Изокет® аэрозоль).

Острый коронарный синдром без элевации сегмента ST

Рекомендации по применению нитратов при остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST (включая лиц с нестабильной стенокардией и острым ИМ без элевации ST) базируются преимуще-

Таблица 2. Современные подходы к назначению нитратов у больных со стенокардией

ФК	Клиническая картина	Препарат	Кратность приема ¹	Продолжительность действия ²
I	Обычная физическая активность не вызывает стенокардии. Приступы возникают редко, только при нагрузках высокой интенсивности	Спорадический прием нитратов — 1–2 разовые дозы Изокета® аэрозоля в полость рта	При приступе или для его профилактики перед нагрузкой, обычно вызывающей стенокардию	1–1,5 ч
II	Болезнь вызывает незначительные ограничения физической активности	Кардикет® 20 мг Кардикет® 40 мг Кардикет® 60 мг Эфокс® лонг ³	2–3 раза 1–2 раза 1–2 раза Однократно	8 ч 10 ч 12 ч 12–14 ч
III	Заметное ограничение физической активности, стенокардия возникает при незначительной физической нагрузке	Кардикет® 40 мг Кардикет® 60 мг Эфокс® лонг ³	2 раза 2 раза Однократно	10 ч 12 ч 12–14 ч
IV	Любая физическая нагрузка затруднена из-за ангинозных болей, стенокардия может возникать даже в покое	Кардикет® 40 мг Кардикет® 60 мг	3 раза 2 раза	10 ч 12 ч

Примечания: ¹ — схема назначения нитратов у больных со стабильной стенокардией должна быть асимметричной, с сохраненным безнитратным промежутком для предотвращения развития толерантности; ² — после однократного приема препарата; ³ — критерии выбора в пользу препаратов ИСДН или ИСМН будут представлены в следующих разделах.

щественно на патофизиологических механизмах и на клиническом опыте. До сих пор у нас отсутствуют данные крупных контролируемых рандомизированных исследований, свидетельствующие о влиянии нитратов на прогноз у этой группы больных. Тем не менее при остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST внутривенно вводимые нитраты, в соответствии с международными рекомендациями, остаются одним из краеугольных камней лечебной тактики. Так, внутривенное введение нитратов (Перлинганит® или Изокет® раствор) показано в течение первых 24–48 часов от начала возникновения инфаркта миокарда без элевации сегмента ST. В последующем рекомендуется перевод пациентов на прием пероральных длительнодействующих форм нитратов (например, Кардикет®).

Инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST: результаты исследований ISIS-4 и GISSI-3

На сегодняшний день нитраты широко применяются у лиц с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST. При этом следует отметить, что в настоящее время показания к применению нитратов у этих больных обусловлены не только их гемодинамическими эффектами, но и влиянием на размер ишемического некроза миокарда и частоту внутригоспитальных осложнений.

Благоприятные эффекты нитратов у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

— Снижение напряжения стенок левого желудочка, уменьшение потребления кислорода миокардом.

— Коронарная вазодилатация, перераспределение крови с увеличением кровотока в ишемизированных участках, увеличение доставки крови к миокарду.

— Для лиц с острым инфарктом миокарда, не получающих тромболитики, показано отчетливое (на 21–35 %) уменьшение смертности в течение первой недели после начала инфаркта миокарда (Yusuf S. et al., 1988).

— Для лиц с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST показано уменьшение объема полости левого желудочка; уменьшение размера левого желудочка; снижение частоты механических катастроф (разрывов межжелудочковой перегородки, свободной стенки левого желудочка, папиллярных мышц); уменьшение частоты развития кардиогенного шока; снижение риска образования внутрисердечных тромбов; уменьшение частоты нарушений проводимости сердца (Jugdutt, 1991).

— Для пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, получавших тромболитики, показано: достоверное увеличение выживаемости в группах женщин и больных в возрасте более 70 лет; отчетливое увеличение влияния на выживаемость больных иАПФ при их комбинации с нитратами (GISSI-3, 1994).

— Для пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, получавших тромболитики, показана тенденция к увеличению выживаемости (ISIS-4, 1995).

В соответствии с последними рекомендациями Американской кардиологической ассоциации, внутривенное введение нитратов показано в первые 24–48 ч от момента возникновения инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST у больных:

- с передним инфарктом миокарда;
- с сохраняющейся ишемией миокарда;
- имеющих снижение систолической функции левого желудочка;
- с артериальной гипертензией.

В то же время у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка (особенно на фоне гиповолемии или артериальной гипотензии) риск применения нитратов значительно превышает потенциальную пользу. Осторожность следует соблюдать и при назначении нитратов больным с острым инфарктом миокарда нижней локализации. Эта категория пациентов особенно чувствительна к действию нитратов, поэтому у них дозировка нитратов должна быть изначально снижена. Кроме того, нижний инфаркт миокарда часто сочетается с инфарктом правого желудочка, что сопряжено с высоким риском развития тяжелой гипотензии (Jugdutt B., 1983).

В первые 24–48 ч после возникновения инфаркта миокарда предпочтение следует отдавать парентеральным формам нитратов. При этом Перлинганит® как препарат нитроглицерина, предпочтителен для лечения острого коронарного синдрома у больных с нестабильной гемодинамикой. Во всех других случаях для инфузионной терапии следует отдавать предпочтение Изокету® раствору, как препарату ИСДН, обладающему более продолжительным антиишемическим эффектом, который, кроме того, реже вызывает развитие артериальной гипотензии. В дальнейшем у больных, перенесших обширный трансмуральный инфаркт миокарда с сердечной недостаточностью или возобновляющимися приступами стенокардии, которым показано продолжение нитратной терапии, возможно применение пролонгированных пероральных форм нитратов.

На сегодняшний день наши представления о влиянии нитратов на раннюю и позднюю смертность больных, перенесших инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, в основном обусловлены результатами клинических исследований ISIS-4 и GISSI-3, а также работами, опубликованными в 1980-х и 1990-х годах.

Так, M. Luther et al. (1983) в исследовании 228 пациентов с ИМ (max уровень креатинкиназы 900 ед/л) продемонстрировали снижение риска рецидивирующего инфаркта в 5 раз и смертности от ИМ — в 2 раза при применении Изокета®. В метаанализе 15 исследований, в которые было включено свыше 2000 рандомизированных пациентов, на фоне внутривенного назначения нитроглицерина было показано 35% снижение смертности больных в остром периоде инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (Yusuf S. и соавт., 1988). Аналогичные результаты были получены у больных с ИМ при применении изосорбида динитрата (Luther M. и соавт.) Следует отметить, что

большинство из этих исследований было проведено в так называемый дотромболитический период, что делает результаты этого метаанализа особенно актуальными для Украины.

По данным другого метаанализа, включающего уже более 80 000 пациентов, применение внутривенных форм нитратов в течение первых 24–48 часов от начала инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST с последующим переходом на их пероральный прием приводило к снижению смертности больных на 6 % ($p = 0,051$) (особенно в группах женщин и пожилых пациентов), а также к снижению риска развития кардиогенного шока и постинфарктной стенокардии.

В 1991 г. В. Jugdutt и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором внутривенное назначение нитроглицерина привело по сравнению с плацебо к достоверному снижению частоты возникновения внутригоспитальных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST. Причем эти результаты были наиболее убедительными у пациентов с передней локализацией инфаркта миокарда.

По данным крупного рандомизированного исследования ISIS-4 (Fourth International Study of infarct Survival Collaborative Group, 1993), в котором приняли участие 58 000 пациентов, применение ИСМН у больных, перенесших Q-инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, приводило к снижению их смертности.

Повторный, более тщательный анализ результатов другого крупного рандомизированного исследования GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico, 1994 г.), в котором приняли участие 19 390 пациентов, продемонстрировал, что внутривенное введение нитроглицерина больным с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST:

- повышает выживаемость среди женщин и больных старше 70 лет;
- снижает смертность на 18 % в случае сочетанного применения с иАПФ (тогда как иАПФ эффективны только в 12 % случаев).

По сводным данным исследований ISIS-4 и GISSI-3, применение нитратов при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST приводит к статистически достоверному уменьшению смертности пациентов (на $5,5 \pm 2,6$ %; $p = 0,03$), т.е. к сохранению примерно 4 жизней на 1000 леченых больных (Flaherty, 1994).

Анализируя вышесказанное, следует признать, что, по-видимому, сегодня у больных, перенесших

инфаркт миокарда, роль нитратов в снижении смертности и предотвращении сердечной недостаточности недооценена.

Как следствие, существует необходимость в дальнейших научных исследованиях. Только в этом случае нитраты, продемонстрировавшие ранее свою способность влиять на ремоделирование левого желудочка и ограничение зоны инфаркта (Jugdutt V.L., 1991), смогут подтвердить в клинике свое влияние на снижение количества случаев хронической сердечной недостаточности и смертности (прежде всего поздней) у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST.

Хроническая сердечная недостаточность: необходимость в дополнительных терапевтических подходах

Применение нитратов положило начало эре «разгрузочной терапии» при сердечной недостаточности. Цель их длительного использования у пациентов с ХСН заключается в уменьшении пред- и постнагрузки на левый желудочек (табл. 3).

Убедительным доказательством благоприятных эффектов длительного применения «разгрузочной» терапии на прогноз при сердечной недостаточности стали результаты исследования VHeFT-I (Veterans Administration Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial I, 1986). В этом двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании оценивалось влияние комбинации нитратов с гидралазином (прямым вазодилатором) на прогноз у пациентов с ХСН в сравнении с плацебо или празозином (β -адреноблокатор). В течение периода наблюдения, составившего 42 месяца, смертность в группе пациентов, получавших нитраты в сочетании с гидралазином, оказалась на 26 % ниже по сравнению с обеими группами сравнения (плацебо и празозина). Благодаря результатам этого исследования нитраты с 1986 г. стали рассматриваться как «важнейший подход» к лечению больных ХСН и «эталонный золотой стандарт» вазодилатирующей терапии.

Изменение подхода к применению нитратов при ХСН произошло после анализа результатов исследования VHeFT-II (Veterans Administration Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial II, 1991). В этом исследовании применение комбинации нитратов с гидралазином уступило по эффективности терапии эналаприлом. Общая смертность в группе эналаприла при этом оказалась на 18 %, а частота внезапной смерти — на 21 % ниже по сравнению с таковыми в группе ни-

Таблица 3. Клинические аспекты применения нитратов у больных ХСН (Дзяк Г.В., Васильева Л.И., 1999)

Преимущества назначения нитратов	Недостатки назначения нитратов
Улучшают гемодинамику и клиническую симптоматику. Препятствуют ремоделированию сердца в постинфарктном периоде. Нитраты могут назначаться при непереносимости иАПФ и сартанов. Комбинированная терапия с гидралазином уменьшает смертность	Не доказана эффективность изолированного назначения. Не влияют на частоту госпитализаций. Не изучена эффективность комбинации с препаратами первого ряда — иАПФ и β -адреноблокаторами

тратов в сочетании с гидралазином [48]. С этого времени иАПФ становятся группой препаратов первого ряда в лечении сердечной недостаточности, а показания к использованию нитратов у больных ХСН сокращаются.

Таким образом, в настоящее время у пациентов с ХСН, не имеющих признаков ишемии миокарда, нитраты следует использовать только в тех случаях, когда по тем или иным причинам пациенту не могут быть назначены иАПФ или антагонисты АТ₁-рецепторов к ангиотензину II (АРА) (сартаны).

Однако это утверждение не касается случаев наличия у больных с сердечной недостаточностью стенокардии или других проявлений ишемии миокарда (по статистике, до 60 % пациентов с ХСН). У таких пациентов нитраты должны активно использоваться, как средства, обладающие самым мощным антиангинальным действием и одновременно с этим улучшающие клиническую симптоматику, снижающие пред- и постнагрузку на миокард и препятствующие его ремоделированию. По-видимому, наличие ИБС и является одним из наиболее важных факторов, определяющих показания к назначению нитратов больным с сердечной недостаточностью.

Вышеизложенные подходы к назначению нитратов нашли свое отражение в современных рекомендациях по лечению пациентов с ХСН, принятых в разных странах мира.

Украина:

— Нитраты могут на короткий срок назначаться пациентам с ХСН в сочетании с другими базисными препаратами в случае декомпенсации клинического состояния, сопровождающейся выраженными проявлениями легочного застоя и левожелудочковой недостаточности.

— Возможно использование внутривенных форм нитратов (НГ, ИСДН) в виде сублингвальных и аэрозольных форм, пролонгированных форм ИСДН и ИСМН. Отменять нитраты следует после достижения гемодинамической стабилизации (исчезновения ортопноэ, пароксизмальной ночной одышки).

— Нитраты являются вспомогательным подходом к лечению больных с ХСН. Их длительное применение у таких пациентов не рекомендуется, поскольку они рефлекторно активируют нейрогуморальные системы и ограничивают, вследствие своего вазодилатирующего действия, возможность достижения оптимальных доз иАПФ.

— Длительный прием нитратов показан пациентам с ХСН при наличии сопутствующей стенокардии.

Европа:

— Нитраты показаны при ХСН для лечения стенокардии (уровень доказательности С).

— В случае непереносимости иАПФ у больных ХСН использование сартанов более предпочтительно по сравнению с применением нитратов (уровень доказательности А).

— Нитраты могут использоваться при ХСН для устранения острых проявлений легочного застоя (уровень доказательности В).

США:

— Нитраты и β-адреноблокаторы показаны для лечения стенокардии у больных с ХСН (класс I, уровень доказательности В).

— Нитраты (в комбинации с гидралазином) показаны пациентам с ХСН, получающим терапию сердечными гликозидами, диуретиками и β-адреноблокаторами, которым невозможно назначить ингибитор АПФ вследствие гипотензии или тяжелой почечной недостаточности (класс IIa, уровень доказательности В).

— Добавление нитратов к ингибитору АПФ, изолированное или в сочетании с гидралазином, возможно у больных с ХСН, получающих терапию сердечными гликозидами, диуретиками и β-адреноблокаторами (класс IIb, уровень доказательности В).

Острая сердечная недостаточность: нитраты как неотложное средство стабилизации гемодинамики

При острой сердечной недостаточности (в первую очередь при наличии симптомов легочной гипертензии — пароксизмальной ночной одышки, кардиальной астмы, отека легких и др.) нитраты во всем мире рассматриваются как незаменимая группа лекарственных препаратов. Их роль в улучшении состояния системной и внутрисердечной гемодинамики у больных с острой сердечной недостаточностью, по мнению С. Holubarsch и G. Kojda, является «бесспорной» и «не подлежащей сомнению» [18]. Данный факт нашел свое отражение в современных стандартах лечения сердечной недостаточности.

При острой сердечной недостаточности нитраты (в первую очередь вводимые внутривенно — Перлингнит® и Изокет® раствор) позволяют быстро — в течение нескольких минут — улучшить клиническое состояние и уменьшить проявления застоя крови в малом круге кровообращения. Внутривенное введение нитратов при декомпенсированной сердечной недостаточности приводит к существенному улучшению геометрии левого желудочка и состояния внутрисердечной гемодинамики. Эти эффекты нитратов сопровождаются быстрым уменьшением давления в системе легочной артерии и снижением потребления кислорода миокардом.

Современные подходы к назначению нитратов у больных с острой сердечной недостаточностью или острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Украина:

— Нитраты вместе с другими препаратами могут на короткий период назначаться больным с сердечной недостаточностью в случае декомпенсации их клинического состояния, проявляющейся симптоматикой легочной гипертензии и правожелудочковой сердечной недостаточности. Отменяются нитраты сразу же после достижения стабилизации состояния гемодинамики (исчезновение ортопноэ и ночной одышки)

Европа:

— Нитраты могут быть использованы для лечения приступов острой сердечной недостаточности.

США:

— Больные с рефрактерной сердечной недостаточностью во время госпитализации часто получают в/в инфузии негликозидных инотропных препаратов и периферических вазодилаторов (нитроглицерин, ИСДН). По мере стабилизации клинического состояния необходимо направить усилия на переход от внутривенных инфузий к пероральному приему лекарственных препаратов.

Клинические преимущества применения нитратов пациентами с декомпенсированной сердечной недостаточностью были убедительно доказаны в рандомизированном клиническом исследовании КАРДЕН (Кардикет® при декомпенсации хронической сердечной недостаточности, 2004), проведенном под руководством профессоров Л.Г. Воронкова (Киев, Украина), А.И. Дядька, А.Э. Багрия (Донецк, Украина), В.К. Ташука (Черновцы, Украина), Н.Н. Сердюка, И.П. Вакалюка (Ивано-Франковск, Украина), Э.Б. Ватаман (Кишинев, Молдова). Было показано, что включение в схему лечения декомпенсированной сердечной недостаточности препарата Изокет® раствор способствует более быстрому по сравнению с базисной терапией преодолению застойных явлений в малом круге кровообращения и более выраженному повышению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) без увеличения риска развития артериальной гипотензии и без ограничения сопутствующего применения иАПФ.

Гипертензивные кризы

В некоторых случаях у больных с осложненным гипертензивным кризом нитраты являются препаратами выбора для проведения медикаментозной терапии.

Нитраты в лечении осложненных гипертензивных кризов у пациентов с острым коронарным синдромом. Парентеральные формы нитратов (Перлинганит® и Изокет® раствор) находят широкое применение у пациентов с гипертензивным кризом, осложнившимся развитием острого коронарного синдрома. Механизм антигипертензивного действия нитратов состоит в перераспределении объема циркулирующей крови с уменьшением преднагрузки, а также в дилатации крупных артерий со снижением постнагрузки. Быстрое начало и короткая продолжительность действия внутривенных форм нитратов позволяют адекватно титровать их дозу у таких больных в соответствии с желаемым темпом снижения АД.

Нитраты в лечении осложненных гипертензивных кризов у пациентов с отеком легких. Экстренная антигипертензивная терапия гипертензивного криза, протекающего с отеком легких, должна быть направлена прежде всего на снижение пред- и постнагрузки левого желудочка, что приводит к уменьшению давления в нем и ликвидации симптомов острого легочного застоя. Приемлемым темпом снижения АД в течение первого часа у таких пациентов считают достижение уровней, которые на 10–15 % ниже по сравнению с исходными. В дальнейшем величину АД постепенно доводят до уровня 130/90 мм рт.ст. и менее. Для купи-

рования гипертензивного криза у таких пациентов обычно используют внутривенное введение петлевого диуретика (фуросемида) в сочетании с препаратами нитроглицерина (Перлинганит®) или ИСДН (Изокет® раствор).

Комбинация нитратов и других лекарственных средств

При совместном использовании нитратов с другими лекарственными препаратами обычно не наблюдается значимых взаимодействий, за исключением суммации гипотензивного эффекта. Это существенное достоинство нитратов делает их удобным и безопасным средством для лечения пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Важным преимуществом нитратов является также то, что они не оказывают влияния на печеночный метаболизм других лекарственных препаратов.

β-адреноблокаторы. Нитраты хорошо комбинируются с β-адреноблокаторами. При использовании такой комбинации часто наблюдается взаимное потенцирование антиангинального эффекта. Побочные действия и нитратов, и β-адреноблокаторов при их совместном назначении, напротив, взаимно ослабляются.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция. Не рекомендуется совместное назначение нитратов с короткодействующими формами нифедипина. При их комбинации, во-первых, происходит не усиление действия, а ослабление; во-вторых, значительно возрастает риск побочных эффектов, в первую очередь тех, которые связаны с избыточным сосудорасширяющим действием: значительного снижения АД, головокружения, обморочного состояния. В то же время хорошие результаты приносит комбинация нитратов с длительнодействующими дигидропиридиновыми антагонистами кальция II–III поколения — амлодипином, фелодипином, лацидипином и т.д., которые также обладают выраженными антиангинальными свойствами.

Верапамил и дилтиазем. Нитраты хорошо сочетаются с антагонистами кальция, снижающими ЧСС — верапамилом и дилтиаземом. Как и при совместном назначении нитратов и β-адреноблокаторов, при комбинации нитратов с верапамилом или дилтиаземом наблюдается взаимное потенцирование антиангинального эффекта. В то же время побочное действие каждого из препаратов может ослабляться. Так, верапамил и дилтиазем ослабляют выраженность вызываемой нитратами тахикардии.

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Нитраты вступают в фармакологическое взаимодействие с иАПФ и АРА II (сартанами). При этом может наблюдаться взаимное потенцирование эффекта каждого из препаратов. Иногда это может оказаться полезным, помогая преодолеть сниженную чувствительность к нитратам в тех случаях, когда развилось привыкание к ним и т.д. Однако это же взаимодействие может быть и нежелательным,

поскольку оно может усилить побочные эффекты нитратов, в частности привести к значительному снижению АД, а в редких случаях — и к развитию коллаптоидного состояния. Поэтому комбинировать нитраты с иАПФ и АРА II надо осторожно, назначая первоначально и те, и другие препараты в уменьшенных дозах.

Сердечные гликозиды. При совместном назначении нитратов и сердечных гликозидов не наблюдается признаков фармакокинетического взаимодействия (как это происходит, например, при совместном назначении верапамила и сердечных гликозидов), поэтому при комбинированном назначении нитратов и сердечных гликозидов коррекции дозы последних не требуется.

Диуретики. Нитраты хорошо комбинируются со всеми диуретиками. Назначение диуретиков способно предотвращать развитие толерантности к нитратам и может использоваться для ее профилактики.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Отдельного рассмотрения заслуживает взаимодействие нитратов с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (PDE5) — силденафилом, вальденафилом и тадалафилом. Последние используются для лечения эректильной дисфункции, которая часто возникает у мужчин с наличием атеросклеротических сосудистых поражений. В соответствии с современными рекомендациями по применению ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ACC/АНА Expert Consensus (Viagrain CVD), 1999; Princeton Consensus Panel, 2000; Fox K.M. et al., 2003) в связи с риском развития тяжелой гипотензии категорически противопоказаны комбинации любых форм нитратов с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. Все пациенты, получающие нитраты, должны быть предупреждены о риске приема перечисленных препаратов в этой комбинации. Разрыв в приеме нитратов и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа должен быть не менее 24 ч.

Изосорбида динитрат или изосорбида мононитрат у больных с хроническими формами ИБС: что выбрать?

Препараты ИСДН появились на фармацевтическом рынке в 1960-х годах, когда врачи уже разочаровались в эффективности длительного использования таблетированных форм нитроглицерина (в том числе и ретардированных) для профилактики ишемии миокарда. К тому времени уже были выявлены все недостатки нитроглицерина:

- короткая продолжительность действия;
- быстрое развитие толерантности;
- плохая переносимость (головная боль и т.д.).

В отличие от таблетированных форм нитроглицерина, препараты ИСДН действуют более длительно и реже вызывают развитие толерантности и побочных эффектов. Впоследствии, когда на фармацевтическом рынке появились специальные пролонгированные формы ИСДН (Кардикет® и т.д.), они прочно заняли нишу препаратов для длительной профилактики стенокардии.

В 1974 г. был прослежен метаболизм ИСДН до мононитратов. Изосорбида-2-мононитрат и изосорбида-5-мононитрат к тому времени уже были известны как вещества, обладающие выраженным антиангинальным эффектом.

Однако появление препаратов ИСМН поставило перед врачами ряд вопросов. Какому из нитратов следует отдавать предпочтение у пациентов с хроническими формами ИБС? Чем руководствоваться при выборе средства нитратной терапии?

Следует отметить, что вопрос выбора между ретардными формами ИСДН и ИСМН для предупреждения развития приступов стенокардии в современной литературе рассматривается с неоднозначных позиций. Это связано в первую очередь с тем, что мы не располагаем сегодня убедительными данными доказательной медицины о преимуществах какой-ли-

Таблица 4. Критерии выбора препаратов ИСДН и ИСМН у пациентов с ИБС

Критерии выбора	ИСДН (Кардикет®)	ИСМН	Примечания
Тяжелые формы стенокардии (III–IV ФК)	+	–	Препараты ИСДН предоставляют возможность индивидуального подхода к чередованию нитратных и безнитратных промежутков у больных в зависимости от особенностей циркадного ритма ишемии и обладают более широким спектром антиангинального действия
Легкие формы стенокардии (II–III ФК)	–	+	Возможность реализовать на практике преимущество однократного приема препаратов ИСМН
Сопутствующий прием антигипертензивных и антиангинальных препаратов	+	–	Препараты ИСДН предоставляют возможность титрования дозы для достижения оптимальной эффективности и безопасности проводимой терапии
Сопутствующая сердечная недостаточность	+	–	Для препаратов ИСДН представлены данные доказательной медицины о благоприятном влиянии на прогноз (исследование VHeFT-1, 1986) и состоянии гемодинамики (исследование КАРДЕН, 2004) у больных с сердечной недостаточностью
Сопутствующие заболевания печени	–	+	Тяжелая патология печени, как правило, оказывает влияние на фармакокинетику препаратов ИСДН

бо из этих групп нитратов по сравнению с другой в плане влияния на качество жизни больных со стенокардией, а также на продолжительность и суточный ритм ишемических эпизодов. Не представлено также корректных свидетельств о различиях в переносимости ретардных форм ИСДН и ИСМН, а также в частоте развития нитратной толерантности при их использовании.

В этих условиях выбор той или иной группы нитратов, по мнению ряда авторов, должен основываться на фармакокинетике препарата и индивидуальных клинических особенностях пациента. При этом могут быть использованы следующие положения:

1. По сравнению с препаратами ИСМН препараты ИСДН обладают более широким спектром антиангинального действия, что обусловлено влиянием двух метаболитов (ИС-2-МН и ИС-5-МН).

2. Ретардные формы ИСДН по сравнению с ретардными формами ИСМН обладают более быстрым началом антиангинального и гемодинамического действия, а также относительно меньшей его продолжительностью.

3. ИСМН, в отличие от ИСДН, не метаболизируется в печени. Поэтому нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику препаратов ИСМН (но может повлиять на фармакокинетику препаратов ИСДН).

Исходя из вышесказанного, можно выделить критерии, определяющие выбор в пользу назначения препаратов ИСДН или ИСМН.

В заключение этого раздела отметим, что в последнее время появляется все больше оснований считать ИСДН и ИСМН представителями разных классов лекарственных препаратов. Так, например, известно, что действие ИСДН реализуется за счет его двух метаболитов. И если эффекты изосорбида-5-мононитрата уже довольно хорошо изучены, то другому активному метаболиту ИСДН — изосорбиду-

2-мононитрату еще недавно не уделялось должного внимания. Например, долгое время считалось, что он существует всего несколько минут, распадаясь до инертных метаболитов. Однако в последнее время появились данные о том, что период полувыведения изосорбида-2-мононитрата составляет несколько часов и он в большей степени, чем изосорбида-5-мононитрат, влияет на тонус субэпикардиальных артерий [15, 17].

Побочные эффекты и противопоказания к применению

Нитраты в целом хорошо переносятся больными, а их побочные эффекты нередко являются транзиторными и обычно не требуют отмены препаратов или коррекции схемы лечения.

Побочные эффекты нитратов являются прямым следствием их вазодилаторной активности и включают в себя: головную боль, гипотензию, покраснение лица, тахикардию и тошноту.

Одним из наиболее существенных побочных эффектов нитратов, ограничивающих возможность их применения у части больных, является головная боль. С учетом значительной клинической важности этого побочного эффекта мы сочли целесообразным рассмотреть его здесь более подробно. Развитие головной боли на фоне применения нитратов связывают с дилатацией церебральных сосудов. Представлены данные об особенностях действия нитратов на церебральный кровоток, отличающихся от их влияния на коронарную циркуляцию. Так, вазодилатирующее действие нитратов на церебральные артерии примерно в 100 раз менее выражено по сравнению с их влиянием на коронарные сосуды, в то время как ответ обоих типов артерий непосредственно на стимуляцию оксидом азота не различается. Это может свидетельствовать о более низком уровне преобразования нитратов NO в церебральных

Таблица 5. Современные представления о механизмах развития толерантности к нитратам (Holubarsch C., Kojda G., 2002)

Варианты толерантности к нитратам и их характеристика	Механизмы развития
Тяжелая толерантность к нитратам (например, при приеме высоких доз ИСМН или ИСДН)	
Выраженное снижение вазодилаторных эффектов нитратов. Нарушение вазодилатации, вызванной NO. Усугубление эндотелиальной дисфункции. Высокие уровни активных форм кислорода в стенке сосудов	Активация РААС. Активация протеинкиназы в стенке сосудов. Активация эндотелиальной НАДФ-Н-оксидазы. Нарушения внутриклеточной передачи NO-сигнала
Умеренная толерантность к нитратам (например, при эксцентрическом приеме высоких доз ИСМН или ИСДН)	
Умеренное снижение вазодилаторных эффектов нитратов. Отсутствие изменений функции эндотелия. Отсутствие повышения уровней активных форм кислорода в стенке сосудов	Ингибирование ферментативной биоактивации нитратов в структурах стенки сосудов
Отсутствие толерантности к нитратам	
Сохранение вазодилаторных эффектов нитратов. Отсутствие изменений функции эндотелия. Отсутствие повышения уровней активных форм кислорода в стенке сосудов	Отсутствие нарушений биоактивации нитратов в структурах стенки сосудов

артериях. В клиническом аспекте влияние нитратов на церебральную и системную (в том числе коронарную) циркуляцию также имеет отличия. Важным для практического применения нитратов является тот факт, что вызванная ими головная боль обычно уменьшается через несколько дней после начала лечения, в то время как системные гемодинамические и антиангинальные эффекты сохраняются. Эти данные также свидетельствуют о различиях в механизмах церебральной и нецеребральной вазодилатации на фоне применения нитратов.

Противопоказания к применению нитратов немногочисленны и включают выраженную артериальную гипотензию, коллапс, шок, внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния, черепно-мозговые травмы, закрытоугольную форму глаукомы, токсический отек легких и обструктивную гипертрофическую кардиомиопатию.

Толерантность к нитратам и пути ее предупреждения

Как показали клинические исследования, при постоянном внутривенном введении нитроглицерина или ИСДН их вазодилатирующая способность *in vivo* ослабевает спустя 17–24 ч. Тем не менее риск развития толерантности при использовании инфузий ИСДН (Изокет®) в 2 раза ниже, чем при применении инфузий нитроглицерина (Cintron G.V., 1988). Ослабление вазодилатирующих эффектов также наблюдается и при использовании таблетированных форм нитратов при условии высокой кратности приема в течение суток и отсутствия безнитратного интервала достаточной продолжительности. Этот феномен был обозначен как толерантность к нитратам. Клинически развившаяся толерантность проявляется на фоне проводимой нитратной терапии ухудшением переносимости больными физических нагрузок и повышением частоты приступов стенокардии. Толерантность к пролонгированным формам нитратов обычно развивается в случаях, если промежуток между приемами препарата составляет менее 8–10 часов. В связи с этим равномерное 3- или 4-кратное применение пролонгированных форм нитратов в течение суток в настоящее время используется редко и только у пациентов с тяжелыми формами ИБС, у которых продолжительность антиангинальной терапии должна быть не менее 18–20 ч.

Механизмы развития толерантности к нитратам интенсивно изучались на протяжении нескольких последних десятилетий, однако до сих пор этот вопрос остается открытым. В настоящее время предполагается, что толерантность к нитратам является динамическим процессом, в развитии которого на различных этапах могут участвовать разные патофизиологические механизмы.

Разработаны оптимальные подходы к применению пролонгированных форм нитратов, позволяющие практически устранить риск развития толерантности при длительном лечении. В основе этих подходов лежит включение в суточный режим приема препаратов

достаточно продолжительного безнитратного промежутка. Для невысоких дозировок ИСДН (20–30 мг на прием) может использоваться двукратный симметричный прием в течение суток с интервалом 12 часов. При применении более высоких дозировок ИСДН (> 40 мг на прием) предпочтителен так называемый асимметричный режим приема препарата (с использованием одного 16-часового безнитратного промежутка в течение суток).

Для ретардных препаратов ИСМН чаще используется однократный прием в течение суток. Лишь в случае необходимости контроля резистентного ангинозного синдрома ИСМН может применяться двукратно в течение суток, однако в этом случае для предупреждения развития толерантности безнитратный промежуток в течение суток должен быть не менее 16–18 часов.

В тех клинических ситуациях, когда состояние больного не позволяет спланировать для него 16-часовой безнитратный промежуток (стенокардия напряжения IV функционального класса, нестабильная стенокардия и т.д.), для снижения риска развития толерантности к нитратам используют их совместное назначение с ингибиторами АПФ и гидралазином.

Следует отметить, что, несмотря на имеющиеся существенные успехи в разработке эффективных методов предупреждения толерантности к нитратам (эксцентрические режимы применения, сочетание с ингибиторами АПФ и т.д.), она остается одним из факторов, сдерживающих более широкое распространение этих препаратов в клинической практике. Это связано с тем, что эксцентрические режимы дозирования (как для ИСДН, так и для ИСМН) не способны обеспечить 24-часовую продолжительность антиангинальной защиты, что сопровождается уменьшением порога возникновения стенокардии в конце безнитратного промежутка. Одним из подходов, который может нивелировать этот недостаток, может стать назначение другого класса антиангинальных средств (например, блокаторов кальциевых каналов пролонгированного действия) с пиком эффекта, приходящимся на вторую половину безнитратного промежутка.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. *Современные аспекты фармакотерапии ишемической болезни сердца. Лечащий врач.* 2003. № 6.
2. *Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Российский кардиологический журнал.* 2014. № 7(111).
3. *World Health Organization. Preventing chronic diseases a vital investment. Overview. WHO 2005. http://www.who.int/chp/chronic_disease_report*
4. Роуз Дж., Блекберн Г., Гиллум Р.Ф., Принеас Р. Дж. *Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний.* 2-е изд. Женева: ВОЗ, 1984. 224 с.

5. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. Recommendations of the American College of Cardiology. American Association on Management of Patients With Unstable Angina. Myocardial Infarction without ST Segment Elevation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. 50. 1-157.
6. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007. 28. 2375-2414.
7. Brorsson B., Bernstein S.J., Brook R.H., Werkö L.; for the SECOR/SBU Project Group. Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population. *Heart.* 2002 February. 87 (2). 140-145.
8. Бобрышев К.А. Органические нитраты как интегральная часть оптимальной консервативной терапии стабильной ишемической болезни сердца. Серцева недостатність та коморбідні стани. 2017. № 3.
9. Осадчий А.И. Ишемическая болезнь сердца. Рекомендации по ревазуляризации 2018 г. *Укр. мед. часопис.* 2018.
10. Лутай М.И., Лысенко А.Ф., Слободской В.А., Ткаченко Л.М. Применение органических нитратов в современной терапии при стабильной ишемической болезни сердца. *Укр. мед. часопис.* 2014. № 4 (102). VII/VIII.
11. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. 2-е изд. М.: БИНОМ; СПб.: Невский Диалект, 2002.
12. Thadani U., Lipicky R.J. Short and long-acting oral nitrates for stable angina pectoris. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1994. 8(4). 611-623.
13. Abrams J. How to use nitrates. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2002. 16(6). 511-514.
14. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Дифференцированное применение нитратов при ишемической болезни сердца в зависимости от формы и тяжести заболевания. *Кардиология.* 2006. 1. 74-82.
15. Murrell W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet.* 1879. 1. 80-81.
16. Марцевич С.Ю. Роль нитратов в лечении ишемической болезни сердца на современном этапе. *Кардиология.* 2009. 6. 12-16.
17. Лупанов В.П. Применение нитратов у больных хронической ишемической болезнью сердца. Трудный пациент. Июль 2011. 5. 23-25.
18. Лупанов В.П. Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца: фокус на изосорбид динитрат. *Медицинский совет.* 2015. № 6. 35-37.
19. Инструкция по применению препарата Изокет спрей.
20. Münzel T. Neue Erkenntnisse bei der Nitratwirkung, Nitrat-bioaktivierung und Toleranzentwicklung Recent studies on nitrates: their action, bioactivation and development of tolerance. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008. 133. 2277-2282.
21. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Кожина Н.А. Применение нитратов в лечении больных ишемической болезнью сердца. Место аэрозольных форм. *КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-nitratov-v-lechenii-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-mesto-aerazolnyh-form>*
22. Marmor A. Comparative evaluation of new formulation of isosorbide dinitrate oral spray and sublingual nitroglycerin tablets. *Am. J. Cardiol.* 1990. 65. 43-45.
23. Кириченко А.А. Эффективность ингаляционной формы Изокета у больных стенокардией. *Медицинский совет.* 2015. № 4. 56-58.
24. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1999. 33. 2092-2198.
25. Егоров В.А., Семенова Ю.Э. Роль нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца. *Лечащий врач.* 2005. № 4. 56-59.
26. Карпов Ю.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения. *Consilium Medicum.* 2016. № 1. Т. 18.
27. Лупанов В.П. Нитраты при ишемической болезни сердца в зависимости от клинической формы и тяжести заболевания. *Consilium Medicum.* 2006. 5. 91-99.
28. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Т. и др. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами (IQOLAN). *Кардиология.* 2003. 9. 4-7.

Получено/Received 16.04.2020

Рецензировано/Revised 05.05.2020

Принято в печать/Accepted 02.06.2020 ■

Ніконов В.В., Кіношенко Є.І., Курсов С.В.
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Нітрати в клінічній практиці

Резюме. Останніми роками сфера застосування нітратів у кардіології зазнала певних змін. Широке використання тромболітичних препаратів при гострому інфаркті міокарда призвело до зменшення частоти застосування внутрішньовенних форм нітратів при цій патології, а повсюдне поширення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і розширення показань до призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II (сартанів) при серцевій недостатності сприяло обмеженню використання нітратів при лікуванні таких хворих. Але незважаючи на нові розробки і підходи до лікування ішемічної хвороби серця, нітрати є однією з важливих груп лікарських препаратів. При стабільній стенокардії нітрати купірують біль ішемічного генезу, запобігають розвитку ангінального синдрому і підвищують толерантність хворих до фізичного навантаження. При гострому коронарному синдромі нітрати купірують больовий напад, перешкоджають постінфарктному

ремодельованню міокарда лівого шлуночка, покращують стан внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки, зменшують розмір зони інфаркту міокарда і знижують частоту внутрішньогоспітальних серцево-судинних ускладнень. Внутрішньовенне і пероральне застосування нітратів під час і після тромболітичної терапії у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST демонструє тенденцію до зменшення їх смертності. У той же час застосування нітратів у пацієнтів із групи ризику (жінки й літні пацієнти) або їх спільне використання з іАПФ, як показали дослідження ISIS-4 і GISSI-3, вірогідно знижує смертність хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. У пацієнтів із серцевою недостатністю нітрати суттєво покращують клінічну симптоматику і стан системної гемодинаміки, а при спільному використанні з гідралазином, як показало дослідження VHeFT-1, зменшують смертність. При цьому сфера застосування нітратів у су-

часній медичній практиці не обмежується тільки пацієнтами з ішемічною хворобою серця і серцевою недостатністю. Нітрати широко використовуються в лікуванні гіпертензивних кризів і набряку легенів. Нітрати часто призначаються хворим із портальною гіпертензією і гіпертензією в системі малого кола кровообігу (для зниження тиску у відповідних судинних басейнах). Як спазмолітичні засоби нітрати можуть застосовуватися для купірування кольок у пацієнтів із жовчокам'яною

і сечокам'яною хворобою. Є повідомлення про ефективне використання нітратів в акушерській практиці (при загрозі переривання вагітності й дистресі плода), а також в офтальмології (при тромбозі сітківки). Наведені дані свідчать про те, що нітрати, як і раніше, заслуговують на пильну увагу і більш широке застосування в клінічній практиці.

Ключові слова: нітрати; ішемічна хвороба серця; інфаркт міокарда; портальна гіпертензія

V.V. Nikonov, Ye.I. Kinoshenko, S.V. Kursov

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Nitrates in clinical practice

Abstract. In recent years, the field of application of nitrates in cardiology has undergone certain changes. The widespread use of thrombolytic drugs in acute myocardial infarction has led to a decrease in the frequency of using intravenous nitrates in this pathology, and the widespread use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and the expansion of the indications for the administration of angiotensin II receptor antagonists (sartans) for heart failure have helped to limit the use of nitrates in the treatment of such patients. But despite new developments and approaches to the therapy of coronary heart disease, nitrates are one of the important groups of drugs. With stable angina pectoris, nitrates relieve ischemic pain, prevent the development of anginal syndrome and increase patients' exercise tolerance. In acute coronary syndrome, nitrates stop a pain attack, prevent left ventricular remodeling after myocardial infarction, improve the state of intracardiac and systemic hemodynamics, reduce the size of the zone of myocardial infarction and decrease the incidence of hospital-acquired cardiovascular complications. Intravenous and oral administration of nitrates during and after thrombolytic therapy in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction shows a tendency to decrease their mortality. At the same time, the use of nitrates in patients at risk (women and

elderly patients) or their combined use with angiotensin-converting enzyme inhibitors, as shown by the ISIS-4 and GISSI-3 trials, significantly reduces the mortality of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. In patients with heart failure, nitrates significantly improve the clinical symptoms and the state of systemic hemodynamics, and when used together with hydralazine, as shown by the VHeFT-1 study, they reduce their mortality. Moreover, the scope of nitrate use in modern medical practice is not limited only to patients with coronary heart disease and heart failure. Nitrates are widely used in the treatment of hypertensive crises and pulmonary edema. Nitrates are often prescribed for patients with portal hypertension and pulmonary hypertension (to reduce pressure in the corresponding vascular systems). As antispasmodics, nitrates can be used to stop colic in patients with gallstone disease and urolithiasis. There are reports on the effective use of nitrates in obstetric practice (with threatened miscarriage and fetal distress), as well as in ophthalmology (with retinal thrombosis). The data presented indicate that nitrates, as before, deserve close attention and wider use in clinical practice.

Keywords: nitrates; coronary heart disease; myocardial infarction; portal hypertension

УДК 661-001.832

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207929

Ехалов В.В., Хоботова Н.В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,
г. Днепр, Украина

Неотложная помощь при обтурационной асфиксии (клиническая лекция)

Резюме. Обтурационная асфиксия является острым патологическим состоянием, которое развивается при случайном или преднамеренном перекрытии верхних и/или нижних дыхательных путей с последующим развитием признаков острой дыхательной и сердечной недостаточности. Инородные тела дыхательных путей в структуре смертности при лор-патологии занимают второе место. Ранняя диагностика и правильная тактика лечения позволяют значительно снизить уровень смертности при этом патологическом состоянии. Чаще всего (85–95 % всех случаев) инородные тела дыхательных путей встречаются у детей в возрасте от 1,5 до 3 лет; 80 % случаев инородных тел нижних дыхательных путей возникают в возрасте от 2 до 15 лет. Наиболее опасными для жизни являются неподвижные инородные тела, расположенные на уровне от глотки до бифуркации трахеи, и те, которые вызывают полную непроходимость. В сообщении изложены классификации, патогенез, диагностические критерии и основы лечебной тактики при обтурационной асфиксии на догоспитальном и госпитальном этапах.

Ключевые слова: асфиксия; обтурация; инородное тело; дыхательные пути

*Как будто сжимает горло невидимая рука
и нет сил сделать вдох.
И сердце бьется бешено, и грудь болит,
и тело сотрясает дрожь.
И хочется одного лишь — вырваться...
и бежать, бежать, бежать...*

Е. Казакова

Введение

Представлен в возрастном аспекте алгоритм диагностики и медицинской помощи на этапах маршрута пациента с устраненной и неустраненной обтурационной асфиксией, начиная с возможностей самопомощи, привлечения гражданских спасателей и заканчивая этапом специализированной помощи.

Определения

Обтурационная асфиксия — это острое патологическое состояние, развивающееся при случайном или преднамеренном перекрытии верхних и/или нижних

дыхательных путей с последующим развитием признаков острой дыхательной недостаточности (ОДН) и острой сердечной недостаточности (ОСН).

Закрытие дыхательных путей — патологическое состояние, в основе которого лежит случайное или преднамеренное прекращение доступа воздуха в легкие путем закрытия ротового и носовых отверстий.

Ларинготрахеальная обструкция — острое патологическое состояние, при котором инородное тело локализовано выше бифуркации трахеи.

Бронхиальная обструкция — острое патологическое состояние, при котором инородное тело находится в главном или долевым бронхе.

Актуальность темы

Инородные тела дыхательных путей в структуре причин смертности при лор-патологии занимают второе место. Ранняя диагностика и правильная тактика лечения значительно снижают уровень летальности при этом угрожающем состоянии. Чаще всего (85–95 % всех случаев) инородные тела дыхательных пу-

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

тей встречаются у детей в возрасте от 1,5 до 3 лет; 80 % случаев инородных тел нижних дыхательных путей наблюдаются в возрасте от 2 до 15 лет.

Причины:

1. Форсированный вдох во время еды, при наличии в полости рта таблеток для рассасывания, леденцов, мелких игрушек и т.п.
2. Жесткая детская игра, когда предлагают положить на язык колосок злака остями наружу и говорить: «Трактор, трактор...»
3. Закупорка пищевода большим куском пищи со сжатием трахеи через ее заднюю стенку.
4. Аспирация фрагментов зубов, массы мягких тканей, сгустков крови при челюстно-лицевой травме или стоматологическом вмешательстве.
5. Аспирация рвотными массами у человека с угнетенным кашлевым рефлексом (бульбарный паралич при боковом амиотрофическом склерозе и нарушении мозгового кровообращения; миастения) или в бессознательном состоянии, что приводит к гипофарингеальной обструкции (при расслаблении мышц и сгибании шеи корень языка упирается в заднюю стенку глотки).
6. Состояние алкогольного или наркотического опьянения, когда пострадавшие лежат лицом вниз, уткнувшись в подушки или другие мягкие предметы.
7. Плохое крепление зубных протезов.
8. Эпилептический припадок.
9. Гипервентиляционный синдром.
10. Наличие стриктур, дивертикулов, повреждений пищевода, вызывающих стаз пищевых масс над его анатомическими сужениями.
11. Опухоли пищевода или средостения.
12. «Присыпание» — закрытие дыхательных отверстий, когда мать засыпает во время кормления грудью и молочной железой закрывает младенцу лицо.
13. Обструктивная форма синдрома сонного апноэ.
14. Криминальные действия: убийство или пытки (обычно проводятся ладонью или с помощью любого предмета: платка, простыни, целлофанового мешка и т.п.).

По механизму обструкции дыхательных путей определяют три вида положения инородных тел в дыхательных путях:

— *Не obtурирующие просвет* — воздух может свободно проходить мимо инородного тела как на вдохе, так и на выдохе.

— *Полностью obtурирующие просвет* — воздух совсем не проходит.

— *Частично obtурирующие просвет по клапанному типу* — на вдохе воздух проходит мимо инородного тела в легкие, а при выдохе инородное тело перекрывает дыхательные пути, препятствуя выходу воздуха из легких.

По месту расположения инородные тела делятся на локализующиеся в верхних дыхательных путях — в носу, глотке, гортани, трахее, главных бронхах — или находящиеся в нижних дыхательных путях (ниже бифуркации трахеи).

По степени фиксации инородные тела делятся на фиксированные (практически не смещаемые при дыхании) и баллотирующие (смещаемые при дыхании).

Классификация асфиксий при закрытии дыхательных путей

1. **Дислокационная асфиксия** — патологическое состояние, возникающее при западании языка у больных с двусторонним переломом нижней челюсти (особенно в подбородочном отделе). Смещенный назад корень языка давит на надгортанник и закрывает вход в гортань.

2. **Обтурационная асфиксия** — патологическое состояние, развивающееся вследствие закрытия верхних дыхательных путей инородным телом, рвотными массами или кровавым сгустком.

3. **Стенотическая асфиксия** — патологическое состояние, возникающее при отеке гортани, голосовых связок и тканей подвязочного пространства, при сдавлении задних отделов гортани гематомой, опухолью и т.п.

4. **Клапанная асфиксия** — патологическое состояние, развивающееся при закрытии входа в гортань фрагментом разорванных мягких тканей задней стенки гортани (при вдохе присасывается свисающий лоскут, который в виде клапана перекрывает доступ воздуха через голосовую щель в трахею и бронхи).

5. **Аспирационная асфиксия** — патологическое состояние, которое наблюдается при попадании (аспирации) в трахею и бронхи рвотных масс, сгустков крови или содержимого полости рта.

Инородные тела ротоглотки. Асфиксию не вызывают мягкие предметы, если они заполняют только полость рта и не доходят до задней стенки глотки, потому что воздух поступает через нос. Если инородное тело достигает задней стенки глотки, то доступ воздуха прекращается и наступает асфиксия.

Инородные тела гортани. Большой предмет, попавший в гортань, закрывает ее просвет и голосовую щель, препятствует поступлению воздуха и быстро вызывает асфиксию. Инспираторная одышка не только не выталкивает инородное тело, но и наоборот, еще глубже втягивает его, раздражает гортанные нервы, вызывает шоковое состояние.

Инородные тела трахеи в основном подвижные (баллотирующие), чаще всего наблюдаются в трахее у маленьких детей, которые во время игры аспирируют бусины, горошины или другие небольшие предметы, свободно размещающиеся в полости трахеи. Такой эпизод может оставаться незамеченным взрослыми и выявляется только при внезапном ущемлении инородного тела в подскладочном пространстве: ребенок синееет, теряет сознание, падает и в течение нескольких секунд остается неподвижным. Такие приступы возникают в положении на спине или когда ребенок стоит на голове (кувыркается). После этого наступает релаксация спазмированных мышц, инородное тело высвобождается и снова проваливается в полость трахеи, сознание и нормальное дыхание возобновляются. Такие приступы ошибочно воспринимаются родителями как проявления эпилепсии или спазмофилии. Настоящая причина остается нераспознанной до медицинского обследования ребенка.

Инородные тела бронхов, если их размер меньше диаметра бронха, тоже могут быть подвижными, однако до того времени, пока они не застрянут в узком

бронхе вследствие миграции. Если тело органического происхождения (бобы, фасоль и др.), оно разбухает в силу своей гидрофильности. В случаях вклинивания инородного тела в главный бронх возникают одышка и приступообразный кашель. Фиксация такого тела на уровне бифуркации трахеи вызывает асфиксию.

Механизмы бронхиальной обструкции:

а) **шарикового клапана** — состояние, когда инородное тело плотно стоит при вдохе, но смещается при выдохе (раннее развитие ателектаза пораженной доли легкого);

б) **стоп-клапана** — состояние, когда набухшее инородное тело блокирует движение воздуха при вдохе и на выдохе (ранний ателектаз пораженной доли легкого);

в) **вентильный** — состояние, когда инородное тело пропускает воздух при вдыхании, но блокирует при выдохе (эмфизема легких со стороны пораженного бронха и смещение средостения в неповрежденную сторону (воздушная ловушка), повторные дыхательные циклы вызывают обструктивную эмфизему этого участка легкого, которая (в зависимости от калибра закупоренного бронха) может быть тотальной, частичной или долевого);

г) **проходного клапана** — состояние, когда инородное тело фиксировано, но не блокирует прохождение воздуха (постепенное развитие ателектаза, но без заметного смещения средостения);

д) **вклиненные** (неподвижные) инородные тела чаще наблюдаются в бронхах, клинические проявления могут возникнуть при осложнениях.

При **неполной закупорке** бронха наблюдается смещение тени средостения на вдохе в сторону пораженного бронха при форсированном дыхании или кашле (симптом Гольцкнехта — Якобсона); отставание диафрагмы с той же стороны и неодинаковая прозрачность легочных полей возникают на вдохе (снижена на стороне перекрытого бронха, более медленное заполнение легких воздухом) и выравниваются до момента выдоха; это связано с тем, что экскурсия здорового легкого всегда больше, чем легкого с патологическим процессом.

При **полной закупорке** бронха возникает ателектаз (апневматоз) соответствующего легочного элемента.

Клинические формы:

- молниеносная;
- острая;
- подострая;
- хроническая;
- бессимптомная.

Клинические периоды

Начальный (период дебюта) — ларингоспазм, приступ удушья (от нескольких секунд до 15–20 минут), при тотальном перекрытии гортани или трахеи появляются судороги, больной быстро теряет сознание и погибает от острой дыхательной недостаточности и остановки кровообращения; возможны непроизвольное мочеиспускание, дефекация, эякуляция; если состояние возникло у беременной, то велика вероятность самопроизвольного аборта. В случае острого развития асфиксии смерть наступает в течение 5–7 минут, максимум через 10 минут.

Латентный (относительной компенсации дыхательной функции или мнимого благополучия) — если обструкция неполная или инородное тело продвинулось в один из главных бронхов и далее — клинические проявления практически отсутствуют (от нескольких дней до 14–16 суток); чем дальше от главного бронха располагается инородное тело, тем менее выражены клинические симптомы в это время.

Развернутый (период осложнений) — острый ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, эрозивное кровотечение, ателектаз легких и т.п.

Жизненные показатели последовательно проходят 4 стадии:

— 60 секунд — начало дыхательной недостаточности, тахикардии (до 180 уд. в 1 мин) и гипертензии (до 200 мм рт.ст.); попытка вдоха превалирует над попыткой выдоха;

— последующие 60 секунд — судороги, цианоз, аритмия, гипотезия; попытка выдоха превалирует над попыткой вдоха;

— еще 60 секунд — кратковременная остановка дыхания;

— до 5 минут — сохраняется прерывистое нерегулярное дыхание, жизненные показатели угасают, зрачки расширяются, наступает апноэ.

В большинстве случаев смерть при полной остановке дыхания наступает в течение 3 минут. Иногда причиной этого может быть внезапная остановка кровообращения. В других случаях эпизодические сердечные сокращения могут сохраняться до 20 минут после начала асфиксии.

Данные анамнеза, указывающие на высокую вероятность наличия инородных тел дыхательных путей:

- внезапное начало;
- полное здоровье до того, как мгновенно изменилось состояние или самочувствие;
- кашель во время еды;
- кашель у ребенка, который держал во рту (трогал губами, просто держал в руках) посторонний предмет;
- боль, особенно сильная при глотании.

Клинические симптомы при инородных телах трахеи и гортани:

- инспираторная одышка, повторные коклюшеподобные приступы кашля, сопровождающиеся цианозом;
- выраженное возбуждение;
- осиплость голоса или афония;
- свистящее, слышимое на расстоянии дыхание;
- неоднократный длительный, приступообразный «лающий» кашель, который нередко переходит в рвоту;
- острые нарушения дыхания могут быть обусловлены перемещением инородного тела и спазмом голосовых связок при контакте с ними аспирированного тела;
- дети старшего возраста иногда отмечают тупую боль за грудиной;
- патогномичным признаком смещения инородного тела в трахее является «симптом хлопка» и наличие флотации при аускультации; часто хлопающий звук при дыхании слышен на расстоянии, а интенсивность его изменяется при смене положения пострадавшего;

- тимпанит при перкуссии и одновременное ослабление дыхательных шумов при аускультации;
- изменения состояния сознания, окраски кожных покровов, параметров гемодинамики;
- симптом Джексона — скопление слизи в грушевидных карманах;
- при высоко локализованных инородных телах — болезненное нажатие на гортань.

Клинические симптомы при инородных телах бронхов:

- мигрирующие инородные тела в области бифуркации трахеи нарушают вентиляцию то в одном, то в другом бронхе, что находит отражение в перемежающейся клинической картине;
- возможно кровохарканье из-за повреждения инородными телами слизистой оболочки дыхательных путей;
- экспираторная одышка — при инородных телах мелких бронхов;
- физикальные данные при инородных телах бронха свидетельствуют о наличии ателектаза (резкое ослабление или отсутствие дыхания, притупление перкуторного звука) или эмфиземы (перкуторный тон с коробочным оттенком, ослабленное дыхание);
- ослабление дыхательных шумов с одной или обеих сторон;
- сильный кашель;
- обильная слизисто-гнойная мокрота;
- гипертермия;
- воспалительная картина «белой» крови.

Н.В.! *Диагностику инородных тел дыхательных путей у детей затрудняет невозможность установления точного факта и времени аспирации, поэтому этот диагноз следует подозревать у любого ребенка с развитием ОДН при наличии соответствующих данных анамнеза.*

Н.В.! *Поздняя диагностика попадания инородных тел в дыхательные пути ведет к необратимым изменениям в легких, требующим сложных хирургических вмешательств.*

Специальные и инструментальные исследования:

- рентгеноскопия (выявление симптома Гольцкнехта — Якобсона);
- рентгенография;
- томография;
- бронхоскопия.

Осложнения обтурационной асфиксии:

- вторичное апноэ от истощения;
- постгипоксическая/постаноксическая энцефалопатия;
- раздражение дыхательных путей, гортани, головных связок;
- ларингоспазм;
- рефлекторная остановка кровообращения;
- острый ларингит, трахеит, бронхит;
- аспирационная пневмония;
- бронхоэктазы;
- парез голосовых связок;
- эрозия бронхиальных сосудов, легочное кровоотечение;
- воспалительные изменения и грануляционные разрастания в прилегающих тканях;

- ателектаз легких;
- гиперергический аспирационный пневмонит (в акушерской практике — синдром Мендельсона).

Изменения лабораторных показателей в зависимости от тяжести обтурационной асфиксии:

- Нарушения кислотно-основного состояния крови:
 - при умеренной острой дыхательной недостаточности отмечается респираторный алкалоз;
 - при выраженной — респираторный и умеренный метаболический ацидоз;
 - при тяжелой — выраженный респираторный и метаболический ацидоз;
 - при гиперкапнической коме и присоединении синдрома полиорганной недостаточности — декомпенсированный респираторный и метаболический ацидоз.
- Обструктивная асфиксия вызывает резкое увеличение сопротивления дыхательных путей, что приводит к усилению регионарной неравномерности вентиляции легких и увеличению шунтирования неоксигенированной крови. Кроме этого, высокое сопротивление дыхательных путей увеличивает работу дыхания, его энергетическую и кислородную цену, что приводит к истощению компенсаторных механизмов и возникновению опасной гипоксемии, к которой присоединяется гиперкапния.
- Уменьшение метаболического компонента кислотно-основного состояния (АВ, ВВ, [—ВЕ]), наблюдаемое как реакция на острую гиперкапнию, называют псевдометаболическим ацидозом. Дефицит оснований объясняется продукцией нелетучих кислот, которая повышается в результате гиповентиляции. Нормализация показателей внешнего дыхания устраняет метаболический компонент смешанного ацидоза без парентерального ощелачивания.
- 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).
- Лактат:
 - умеренная острая дыхательная недостаточность — норма или увеличение до 3 ммоль/л;
 - выраженная — увеличение до 4 ммоль/л;
 - тяжелая — увеличение до 5 ммоль/л;
 - при гипоксической коме — увеличение до более 7 ммоль/л.
- Электролитный баланс:
 - повышение уровня калия, снижение кальция и натрия по мере выраженности острой дыхательной недостаточности.

- Диурез:
 - при умеренной и выраженной острой дыхательной недостаточности может быть в пределах нормы;
 - при тяжелой острой дыхательной недостаточности — снижен;
 - при коме любой этиологии отмечается олигурия.
- В анализе мочи наблюдаются протеинурия и микрогематурия.
- Общий анализ крови:
 - лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево;
 - повышение скорости оседания эритроцитов.
- Биохимический анализ крови:
 - гипопроteinемия, снижение белкового коэффициента ниже 1,0, повышаются уровни α 2- и γ -глобулинов;
 - отмечается повышение уровня мочевины и креатинина, снижение клубочковой фильтрации по мере увеличения степени выраженности острой дыхательной недостаточности;
 - гипоксическое клеточное повреждение характеризуется повышением уровня трансаминаз.
- Свертывающая система и реологические свойства крови:
 - гиперкоагуляция на фоне значительного увеличения концентрации фибриногена, который при тяжелой степени острой дыхательной недостаточности и коме может составлять более 10 г/л;
 - вязкость крови и плазмы увеличена, нарушены функциональные свойства эритроцитов, определяющие состояние кровотока на уровне микроциркуляторного русла.
- Степень указанных нарушений увеличивается в зависимости от выраженности острой дыхательной недостаточности.

Лечение

На догоспитальном этапе:

- Зафиксировать время, позвать на помощь.
- Положить пострадавшего на спину на твердую поверхность, после чего применить модификацию тройного приема П. Сафара, выполнив последовательно следующие действия:
 - запрокинуть голову пострадавшего назад; одной рукой поднимают шею сзади, а другой нажимают сверху вниз на лоб, запрокидывая голову; при повреждении шейного отдела позвоночника такие манипуляции противопоказаны (выполняется только тракция в краниальном направлении);
 - выдвинуть нижнюю челюсть вперед путем тракции за ее углы (обеими руками) или подбородок (одной рукой).
- Открыть и осмотреть рот. При обнаружении во рту или горле крови, слизи, рвотных масс, которые мешают дыханию, необходимо удалить их с помощью марлевой салфетки или носового платка на пальце. При этой манипуляции голову пациента осторожно поворачивают в сторону.
- Удаление инородных тел из дыхательных путей:
 - постуральное положение;

- применение пальца (попробовать удалить инородное тело пальцем или двумя пальцами, введенными в глотку в виде пинцета к корню языка);
- применение активной аспирации;
- в положении пациента на боку сделать 4–5 сильных ударов ладонью между лопатками;
- прием Д. Геймлиха (1974) — поддиафрагмальный толчок, который обеспечивает выталкивающий эффект.

Техника выполнения приема Г.Д. Геймлиха

При вертикальном положении пострадавшего

Встаньте позади пострадавшего и обхватите его руками на уровне верхней части живота. Поддерживая туловище, наклоните пострадавшего вперед. Сожмите одну свою кисть в кулак и поместите его большим пальцем по направлению к туловищу в эпигастральной области потерпевшего. Второй кистью зафиксируйте кулак сверху. Интенсивно резко сжимайте живот и нижние ребра пострадавшего (до 5 серий) в направлении снизу вверх к диафрагме, для того чтобы создать мощное обратное движение воздуха из легких (вследствие форсированного повышения внутрибрюшного давления), которое выталкивает инородное тело из гортани. Следует помнить, что после того, как инородное тело покинет гортань пострадавшего, рефлекторно немедленно наступит глубокий вдох, при котором инородное тело, если оно осталось во рту, может снова попасть в гортань, поэтому оно должно быть немедленно изъято.

При горизонтальном положении пострадавшего

Пострадавшего следует уложить на спину, сесть на его бедра верхом и двумя ладонями совершать резкие нажатия (толчки) на верхнюю часть живота ниже мечевидного отростка в краниальном направлении. Смещение диафрагмы вверх способствует выталкиванию инородного тела из дыхательных путей.

Нельзя применять прием Д. Геймлиха в классическом варианте в следующих случаях:

- при подозрении на травматическое повреждение ребер;
- при подозрении на травматическое повреждение органов брюшной полости;
- при выраженных отеках, тучным пострадавшим, пострадавшим во второй половине беременности, детям до 8 лет (в таком случае альтернативой поддиафрагмальному является грудной толчок в точку над нижним участком сообщения ребер с грудиной).

Неотложная помощь при *дислокационной асфиксии* заключается в том, что пострадавшего укладывают на бок (на сторону повреждения) или лицом вниз так, чтобы его рот и нос не касались твердой поверхности (земли, носилок и др.). При попытке удалить пальцем инородное тело из ротоглотки иногда удается обнаружить фрагмент мягких тканей. В таких случаях больных с клапанной асфиксией следует транспортировать в положении на боку (на стороне повреждения) или в положении сидя с опущенным вниз лицом. В экстремальной ситуации, когда невозможно наложить трахеостому, жизнь пострадавшего может быть спасена, если выполнить коникотомию или пунктировать трахею толстой иглой (или венозным катетером большого

диаметра) через щитоперстневидную связку или между ее кольцами. Радикальная помощь заключается в подшивке лоскута мягких тканей в правильном положении или отсечении его при невозможности сохранения. Проводит операцию хирург-стоматолог.

При **обтурационной асфиксии** следует пальцем (обернутым марлей или бинтом) удалить из ротоглотки все сгустки крови и инородные тела. По возможности вакуум-отсосом очистить полость ротоглотки, что обеспечит свободное прохождение воздуха. Нельзя при обтурационной асфиксии прошивать язык, поскольку это способствует продвижению инородного тела в нижние отделы дыхательных путей.

Диагностика и устранение **стенотической асфиксии** возможны только в клинических условиях после соответствующего обследования. Перевязка кровоточащего сосуда на шее с удалением излившейся крови и проведение противоотечной терапии предотвращают прогрессирование дыхательной недостаточности. При ее нарастании можно сделать коникотомию, толстой иглой или стилетом с венозным катетером пунктировать трахею через ее кольца или щитоперстневидную связку. Прошивание языка не показано.

При **аспирационной асфиксии** пострадавшему необходимо придать положение, способствующее истечению жидкости из дыхательных путей.

Если не удается устранить причину возникновения обтурационной или аспирационной асфиксии, а также при стенотической и клапанной асфиксии выполняются хирургические вмешательства, направленные на нормализацию функции дыхания.

Если **кашель эффективный**, оптимальным действием будет позволить ребенку самостоятельно откашлять инородное тело.

Если **кашель неэффективный**:

У детей в возрасте до 1 года:

— Взяв за ноги, перевернуть ребенка вниз головой, постукивать основанием ладони в межлопаточной области в краниальном направлении (ребенка не встряхивать, тем более резко, поскольку весовое соотношение голова/тело у младенца значительно больше, чем у других возрастных категорий, и это создает большую вероятность травмы шейного отдела позвоночника).

Н.В.! *Случайный удар ладонью в затылок младенца при такой процедуре в большинстве случаев заканчивается смертью.*

— Ребенка укладывают ничком на предплечье левой руки и ребром правой ладони делают 5 скользящих

ударов между лопатками. Проверяют наличие инородных тел в ротовой полости и удаляют их.

— Если вышеприведенные варианты были неэффективными, ребенка помещают на колени лицом вверх и выполняют 5 толчков в грудную клетку на уровне нижней трети грудины и удаляют инородное тело изо рта.

— Если обструкция не устранена, надо попробовать открыть дыхательные пути с помощью запрокидывания головы и попытаться провести искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

У детей старше 1 года:

— Перкуссионный массаж спины (скользящие похлопывания), верхняя часть туловища и голова ребенка при этом опущены вниз.

— Осматривают ротовую полость, удаляют инородное тело.

— Если у пациента редуцированное дыхание сохранено в виде судорожных вдохов, можно выполнить коникотомию (крикотиреотомию) или вколоть 1–2 толстые инъекционные иглы в трахею под углом 45–60° в каудальном направлении по средней линии.

Самопомощь при обструкции дыхательных путей:

— Самостоятельно провести прием «аутоГеймлих» посредством нажатия себе руками на эпигастральную область с позиций элементарной физики так же невозможно, как изобрести вечный двигатель.

— «Метод стула» (можно использовать спинку стула, угол стола, поручень, подлокотник кресла и т.д.). Надо сильно прижать свой живот прямо над пупком к спинке стула. За счет веса собственного тела рекомендуется осуществить резкие толчки сверху вниз и снаружи внутрь.

— При отсутствии эффекта от приведенных выше мер лечение заключается в неотложном эндоскопическом исследовании трахеобронхиального дерева (верхняя трахеобронхоскопия) и удалении инородного тела.

При попадании в дыхательные пути желудочного содержимого надо немедленно выполнить:

— Интубацию трахеи.

— Перевод пострадавшего в положение Тренделенбурга.

— Удаление содержимого трахеобронхиального дерева активным аспиратором с введением небольшого объема жидкости (до 2–3 мл теплого изотонического раствора натрия хлорида).

— Как можно скорее вызвать врача-эндоскописта для проведения фибробронхоскопии (ФБС выполняется для удаления содержимого нижних дыхательных путей под визуальным контролем, главная цель ма-

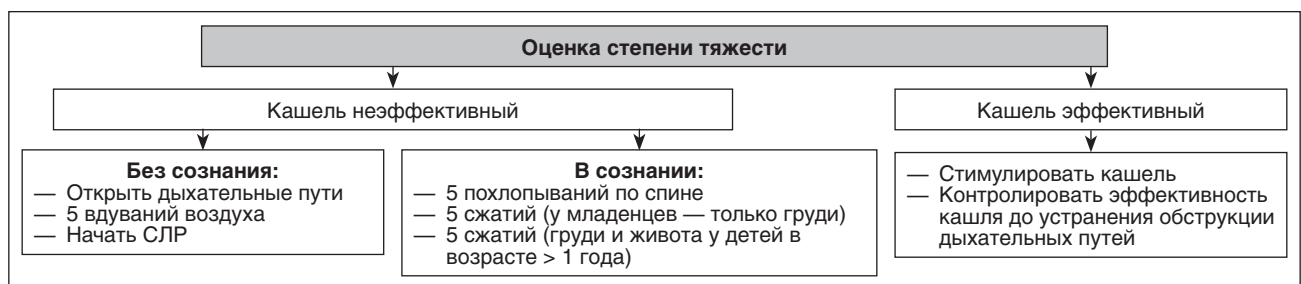


Рисунок 1. European Resuscitation Council, 2015

нипуляции — восстановление полной проходимости нижних дыхательных путей до уровня субсегментарных бронхов).

— ИВЛ путем трансназальной или трансоральной интубации трахеи (в случае возникновения технических проблем при интубации трахеи альтернативой может стать ИВЛ с применением ларингеальной маски, пищеводно-трахеального обтуратора с форсированной вентиляцией легких (в надежде на то, что воздух будет проникать мимо инородного тела). ИВЛ следует проводить до тех пор, пока пострадавший не будет доставлен в соответствующее лечебное учреждение.

— Если все перечисленные приемы не являются успешными, потребуется выполнение хирургической (при остром дефиците времени — пункционной) крикотиомии. Рекомендовано применение стандартного набора Quick-Trach (Mini Trach) — для быстрой пункции и катетеризации трахеи.

— Если инородное тело расположено выше места рассечения крикотиомоидной мембраны, то дыхание после расширения разреза и введения канюли (если таковая имеется) сразу облегчается.

— Если инородное тело расположено ниже места пересечения крикотиомоидной мембраны, необходимо удалить его из нижних дыхательных путей эндоскопическим методом.

— ИВЛ 100% кислородом 10–15 л/мин под контролем SaO_2 и немедленное транспортирование в профильный стационар.

— В случае развития клинической смерти следует действовать по протоколу как при внезапной смерти.

— Эффективность таких мероприятий, как промывание нижних дыхательных путей с использованием растворов антибиотиков (к которым чувствительна анаэробная микрофлора), глюкокортикоидных гормонов (гидрокортизон, метилпреднизолон) и ингибиторов протеолиза (контрикал) не доказана и требует дальнейшего исследования и подтверждения.

На госпитальном этапе:

— Госпитализации в профильный стационар подлежат все взрослые и дети с подозрением или точным диагнозом наличия инородного тела дыхательных путей.

— Удачная попытка извлечения инородного тела на догоспитальном этапе не может быть основанием для отказа от госпитализации.

— Продолжить ИВЛ с использованием умеренного или высокого уровня положительного давления в конце выдоха (ПДКВ), которого достаточно для поддержания поврежденных альвеол в раскрытом состоянии (И.П. Шлапак, 2006).

— Введение бронхолитиков: теофиллин (эуфиллин) — 10–20 мл 2% раствора (0,2–0,4 г) (при необходимости разводят в 100–150 мл раствора натрия хлорида 0,9% и вводят в/в со скоростью 30–50 капель в 1 минуту).

— Назначение препаратов со спазмолитическим действием: дротаверин 2% — 2–4 мл в/в; папаверин 2% — 2–4 мл в/в (в 20 мл раствора натрия хлорида 0,9%).

— Применение препаратов с миорелаксирующим действием: диазепам (сибазон) в/в в начальной дозе 10–20 мг, в дальнейшем при необходимости — 20 мг

в/м или в/в капельно (не более 6 мл, разводят в 5% растворе глюкозы или в растворе натрия хлорида 0,9%).

— Использование антигипоксантов: мельдоний (вазопро, милдронат) — 10 мл (100 мг) в/в, тиотриазолин — 2–4 мл в/в, натрия оксibuтират 20% — 10–20 мл в/в, аскорбиновая кислота — 1–3 мл 5% раствора, для внутривенного капельного введения разовую дозу растворяют в 50–100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят путем медленной инфузии со скоростью 30–40 капель в 1 минуту.

— Только в случае неуправляемой гиповолемии: гидроксиэтилкрахмал 130/0,42 — 500 мл в/в, раствор натрия гидрокарбоната 4% — 200 мл в/в.

— При психомоторном возбуждении — препараты седативного действия: диазепам (сибазон) 0,5% — 2–4 мл (далее по 2 мл в/в до получения эффекта), натрия оксibuтират 20% — 10–20 мл в/в.

— Введение глюкокортикостероидов: дексаметазон или бетаметазон (бетаспан) 12–20 мг в/в.

— Назначение салуретиков: фуросемид 1% 20–40 мг, торасемид (торсид) 20 мг.

— Применение антигистаминных препаратов (при подозрении на развитие аллергической реакции на органическое инородное тело): хлоропирамин (супрастин) 2% 1–2 мл в/в.

— Лечение постгипоксической/постаноксической энцефалопатии.

Прогноз

Для жизни наиболее опасны инородные фиксированные тела, которые расположены на уровне от глотки до бифуркации трахеи, и те, которые вызывают полную обтурацию.

Также опасны для жизни инородные тела, которые частично обтурируют дыхательные пути и создают клапанный механизм.

Наименее опасны для жизни, но очень опасны для здоровья инородные тела мелких бронхов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Зозуля І.С. та ін. *Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря*. К.: Заславський О.Ю., 2016. 124 с.
2. Височина І.Л., Снісарь В.І., Єхалов В.В., Гайдук О.І. та ін. *Алгоритм виконання практичних навичок лікарями загальної практики на обладнанні амбулаторій: навчальний посібник*. За ред. І.Л. Височиної, Н.Д. Чухрієнко. Дніпро: Гельветика, 2017. 208 с.
3. *Guidelines 2015 CPR&ECC/American Heart Association [Електронний ресурс]*. Dallas, Texas 75231-4596, USA, 2015. Режим доступу: <http://www.heart.org>
4. *Guidelines for Resuscitation/European Resuscitation Council (ERC) [Електронний ресурс]*. Emile Vanderveldelaan 35, 2845 Niel, Belgium, 2015. Режим доступу: <http://www.erc.edu>
5. *Домедична допомога: Навчально-методичний посібник для студентів вищих медичних, фармацевтичних навчальних за-*

кладів спеціальності 226 «Фармація». За ред. О.Ф. Козлова. К.: Медицина, 2017. 49 с.

6. Лько А.А. Анестезіологія, інтенсивна терапія і реанімація: навчальний посібник. К.: Медицина, 2014. 263 с.

7. Клигуненко О.М., Лященко О.В., Ехалов В.В. Современные подходы к ведению трудной интубации трахеи. Тезисы IX Британско-українського симпозиуму «Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря». 2017. № 1/1. С. 45.

8. Лященко О.В., Ехалов В.В., Носенко И.В. и др. Трудная интубация трахеи: современные методы решения. Медицина неотложных состояний. 2017. № 5 (84). С. 61-64.

9. Мавродий В.М. Справочник по неотложной и интенсивной терапии. К.: Заславский А.Ю., 2016. 582 с.

10. Зозуля І.С., Вершигора А.В., Боброва В.І. та ін. Медицина невідкладних станів: Швидка і невідкладна медична допомога: підручник. К.: Медицина, 2012. 728 с.

11. Волков О.О., Дзяк Л.А., Ехалов В.В., Зозуля О.О., Клигуненко О.М., Лященко О.В., Седінкін В.А., Станін Д.М. Механічна асфіксія. Дніпро: ЛІРА, 2019. С. 32-50.

12. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г. та ін. Невідкладні стани в педіатричній практиці: навчальний посібник для медичних ВНЗ ІV рівня акредитації. К.: Медицина, 2016. 400 с.

13. Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Кілтурса Є.Л. та ін. Невідкладні стани в практиці сімейного лікаря: методичні рекомендації. Полтава: УМСА, 2011. 133 с.

14. Никонов В.В., Савицька И.Б., Нудьга А.Н. и др. Постгипоксическая энцефалопатия: возможности коррекции. Медицина неотложных состояний. 2008. № 4 (17). С. 65-71.

15. Основы интенсивной терапии: руководство Всемирной федерации обществ анестезиологов (WFSA). Изд. 2-е, переработанное и дополненное. Архангельск: Северодвинская типография, 2016. 464 с.

16. Перша медична (екстрена) допомога з елементами тактичної медицини на догоспітальному етапі в умовах надзвичайних ситуацій: навчальний посібник для медичних ВНЗ ІV рівня акредитації. 2-ге видання. За ред. В.С. Тарасюка. К.: Медицина, 2017. 368 с.

17. Рациональная диагностика и фармакотерапия органов дыхания. Под ред. Ю.И. Феценко, Л.А. Яшиной. К.: Здоров'я України, 2007. С. 205-214.

18. Сімейна медицина: книга 3: Спеціальна частина. Поліпрофільність загальної лікарської практики: підручник для медичних ВНЗ ІV рівня акредитації. За ред. О.М. Гуріної, Л.М. Пасієшвілі. К.: Медицина, 2017. 680 с.

19. Клигуненко Е.Н., Ехалов В.В., Сединкин В.А., Гайдук О.И. Современные аспекты обучения врачей циклов специализации приемам сердечно-легочной реанимации. Молодой ученый. 2016. № 12 (39). С. 307-310.

20. Клигуненко О.М., Дзяк Л.А., Ехалов В.В. та ін. Хірургія. Том III (книга 3 — суміжні спеціальності для хірурга): базовий підручник. Дніпропетровськ: Дніпро-VAL, 2011. 823 с.

21. Чаплик В.В., Олійник П.В. та ін. Медицина надзвичайних ситуацій. Вінниця: Нова книга, 2012. 344 с.

22. Еталони практичних навичок з анестезіології та інтенсивної терапії: навчальний посібник. За ред. І.П. Шлапака. К., 2006. 144 с.

23. Yekhalov V., Khabotova N. Obturative Asphyxia. Development of modern science: the experience of European countries and prospects for Ukraine. 3rd ed. Riga, Latvia: Baltija Publishing, 2019. P. 293-307.

Получено/Received 03.10.2019

Рецензировано/Revised 25.10.2019

Принято в печать/Accepted 11.03.2020 ■

Ехалов В.В., Хоботова Н.В.

ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Невідкладна допомога при обтураційній асфіксії (клінічна лекція)

Резюме. Обтураційна асфіксія — гострий патологічний стан, що розвивається при випадковому або навмисному перекритті верхніх та/або нижніх дихальних шляхів із подальшим розвитком ознак гострої дихальної та серцевої недостатності. Сторонні тіла дихальних шляхів у структурі смертності при лор-патології займають друге місце. Рання діагностика та правильна тактика лікування дозволяють значно знизити рівень смертності при цьому патологічному стані. Найчастіше

(85–95 % усіх випадків) сторонні тіла дихальних шляхів спостерігаються у дітей віком від 1,5 до 3 років; 80 % випадків сторонніх тіл нижніх дихальних шляхів виникають у дітей від 2 до 15 років. У повідомленні викладені класифікації, патогенез, діагностичні критерії та основи лікувальної тактики обтураційної асфіксії на догоспітальному та госпітальному етапах.

Ключові слова: асфіксія; обтурація; стороннє тіло; дихальні шляхи

V.V. Yekhalov, N.V. Khabotova

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Emergency care for obstructive asphyxia (clinical lecture)

Abstract. Obstructive asphyxia is an acute pathological condition that develops in an accidental or intentional obstruction of the upper and/or lower respiratory tract followed by the development of signs of acute respiratory failure and acute heart failure. Airway foreign bodies in the structure of mortality in ENT-pathology occupy the 2nd place. Early diagnosis and correct treatment significantly reduce the level of mortality in this pathological condition. Most often (85–95 % of all cases) airway foreign bodies occur in children aged

1.5 to 3 years; 80 % of cases of foreign bodies of the lower respiratory tract occur at the age from 2 to 15 years. The most life-threatening are immobile foreign bodies located at the level from the pharynx to the tracheal bifurcation, and those that cause complete obstruction. The report sets out the classification, pathogenesis, diagnostic criteria and the basics of therapeutic approaches in obstructive asphyxia at the prehospital and hospital stages.

Keywords: asphyxia; obstruction; foreign body; airways

УДК 616.12-089(088.27)-616.132.22-0889(088.27)

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207930

Бондар М.В., Овсієнко Т.В., Бондар Г.М., Сахно Т.К., Поліщук О.В.
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Контраст-індуковане гостре ураження нирок (лекція з демонстрацією клінічного спостереження)

Резюме. У клінічній лекції подана інформація щодо частоти контраст-індукованого гострого ниркового ураження (КІ-ГНУ) у разі внутрішньосудинного введення йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів (РКП); перераховані всі сучасні РКП для внутрішньосудинного введення та їх фізико-хімічні властивості; наведені сучасні діагностичні критерії КІ-ГНУ; визначені фактори ризику розвитку КІ-ГНУ; докладно описані вірогідні механізми нефротоксичної дії йодовмісних РКП; перераховані основні та додаткові заходи для запобігання виникненню КІ-ГНУ; вказані медикаментозні препарати, що не рекомендуються до застосування для запобігання й лікування КІ-ГНУ. У кінці лекції подано клінічне спостереження пізньої діагностики й лікування КІ-ГНУ після проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням.

Ключові слова: комп'ютерна томографія з контрастуванням; магнітно-резонансна томографія з контрастуванням; урографія; ангіографія; коронарографія; рентгеноконтрастні йодовмісні препарати для внутрішньосудинного введення; контраст-індуковане гостре ниркове ураження; гостра ниркова недостатність; епітелій ниркових канальців; швидкість клубочкової фільтрації

Вступ

Протягом останніх років значно збільшилося застосування рентгеноконтрастних препаратів (РКП) під час проведення урографії, ангіографії, комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) та операційних процедур. Щорічно в світі використовується більше 80 млн доз РКП, але, незважаючи на використання більш нових і менш нефротоксичних препаратів, ризик контраст-індукованих уражень нирок залишається значним, особливо в пацієнтів із попередніми порушеннями ниркових функцій. Контраст-індуковане ураження нирок вважається серйозною причиною гострого ураження нирок та являє собою актуальну проблему в клінічній практиці. Гострі ураження нирок, що можуть виникати після внутрішньосудинного (в/в) вве-

дення йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів, нагадують гострі ураження нирок, зумовлені іншими причинами. Тому гостре ураження нирок, що розвивається після внутрішньосудинного введення рентгеноконтрастних препаратів, зараз прийнято називати «контраст-індуковане гостре ниркове ураження» (КІ-ГНУ).

Контраст-індуковане гостре ниркове ураження — це ятрогенне гостре ураження нирок, що розвивається протягом декількох днів після внутрішньосудинного (внутрішньовенного, внутрішньоартеріального) застосування йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів, за винятком інших альтернативних причин.

Для діагностики КІ-ГНУ доцільно використовувати міжнародну систему класифікації гострої ниркової недостатності (KDIGO) з оцінкою стадії тяжкості.

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

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

Для кореспонденції: Бондар Михайло Володимирович, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: bmv.anest@ukr.net

For correspondence: M. Bondar, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: bmv.anest@ukr.net

КІ-ГНУ діагностується за наявності одного із нижченаведених критеріїв:

- підвищення концентрації креатиніну сироватки на 26,5 мкмоль/л і більше від вихідного рівня протягом 48 годин після введення РКП, або

- підвищення концентрації креатиніну сироватки в 1,5 раза порівняно з відомим вихідним рівнем протягом тижня до рентгеноконтрастного дослідження.

Якщо значення концентрації креатиніну протягом тижня не досліджувались, то використовують найменше його значення протягом останніх трьох місяців [5]. Незважаючи на те, що сироваткова концентрація креатиніну вважається найбільш чутливим показником ураження нирок, цей показник має низьку специфічність, бо може змінюватися залежно від дегідратації і під дією медикаментозних препаратів. Недавно проведені дослідження показали, що найбільш точним прогностичним фактором розвитку КІ-ГНУ виявилось наростання концентрації креатиніну сироватки крові через 12 годин після введення контрастного препарату порівняно з вихідним рівнем. Збільшення концентрації креатиніну сироватки крові на 5 % порівняно з вихідним рівнем дозволяє з 75% чутливістю і 72% специфічністю прогнозувати розвиток ранньої стадії КІ-ГНУ і порушення ниркових функцій протягом 30 днів ($p < 0,001$) [2]. За збережених функцій нирок (навіть у хворих з цукровим діабетом) ризик розвитку КІ-ГНУ невеликий і становить 1–2 % [4]. Однак у пацієнтів з уже існуючими порушеннями ниркових функцій або за наявності таких факторів ризику, як поєднання хронічної хвороби нирок (ХХН) з цукровим діабетом, хронічною серцевою недостатністю, похилим віком, прийомом нефротоксичних препаратів, частота КІ-ГНУ може зростати до 25 % [2]. Було показано, що в госпіталізованих хворих КІ-ГНУ спостерігається в 11 % випадків і займає третє місце серед основних найбільш частих причин гострої ниркової недостатності (ГНН), уступаючи тільки зниженню перфузії нирок і застосуванню нефротоксичних препаратів [3]. Після проведення КТ з в/в введенням низькоосмолярних рентгеноконтрастних препаратів у пацієнтів відділень інтенсивної терапії з нормальними вихідними показниками концентрації креатиніну сироватки збільшення концентрації креатиніну плазми більше ніж на 25 % спостерігалось у 18 % випадків. У контрольній групі у хворих, яким КТ проводилося без контрастування, концентрація креатиніну сироватки не змінювалась. Це дослідження продемонструвало, що у хворих, які знаходяться в критичному стані, навіть за вдаваного збереження функцій нирок в/в введення йодовмісних РКП супроводжується суттєвим збільшенням частоти розвитку КІ-ГНУ [2].

Рентгеноконтрастні препарати не реабсорбуються в ниркових канальцях. Їх період напіввиведення у разі внутрішньосудинного введення у пацієнтів з нормальними функціями нирок становить близько 2 годин. Протягом 4 годин екскретується 75 %, а протягом 24 годин — 98 % застосованої дози. У пацієнтів з нормальними функціями нирок приблизно через

150 хвилин після в/в введення концентрація РКП стрімко знижується, але у пацієнтів з вираженими порушеннями функцій нирок ця фаза може тривати до тижня [7].

Рентгеноконтрастні препарати за структурою молекул поділяють на іонні та неіонні, мономери та димери. До групи препаратів, що мають іонну димерну структуру, відносяться іoxaglate meglumine та іoxaglate sodium, які містять 320 мг/мл йоду, мають осмоляльність 600 мосм/кг H_2O і в'язкість $7,5 \text{ мПа} \times \text{с}$ за $t = 37^\circ \text{C}$. Ці препарати відносяться до РКП з низькою осмоляльністю.

До групи препаратів з низькою осмоляльністю, що мають неіонну мономерну структуру, відносяться:

- іoramidol — вміст йоду — від 200 до 370 мг/мл, осмоляльність — 413–796 мосм/кг H_2O , в'язкість — від 2,0 до 9,4 $\text{мПа} \times \text{с}$ за $t = 37^\circ \text{C}$;

- іohexol — осмоляльність — 322–520 мосм/кг H_2O ;

- іopromide — осмоляльність — 328–483 мосм/кг H_2O ;

- іoversol — осмоляльність — 502–651 мосм/кг H_2O ;

- іobitridol — осмоляльність — 585 мосм/кг H_2O .

Вищепераховані рентгеноконтрастні препарати мають меншу кількість побічних ефектів, меншу гостру нефротоксичність, тому широко використовуються в клінічній практиці. Побічні реакції відмічені у 1–3 % хворих з необтяженим анамнезом, у 16 % пацієнтів групи ризику.

До групи ізоосмолярних препаратів, що мають неіонну димерну структуру, відноситься іodixanol: вміст йоду — 270–320 мг/мл, осмоляльність — 280–290 мосм/кг H_2O , в'язкість — $6,3\text{--}11,8 \text{ мПа} \times \text{с}$ за $t = 37^\circ \text{C}$. Цей рентгеноконтрастний препарат викликає менший осмотичний діурез, натрійурез і, відповідно, меншою мірою знижує об'єм циркулюючої крові. У разі застосування йодиксанолу не знижується артеріальний тиск (АТ), не виникають порушення ритму серця, зрідка спостерігаються алергічні реакції.

Визначення факторів ризику розвитку КІ-ГНУ

Серед факторів ризику розвитку КІ-ГНУ, пов'язаних з променевою процедурою, мають значення:

- тип контрастного препарату (його осмоляльність і в'язкість);

- технологія застосування — об'єм (доза), спосіб введення (внутрішньовенний або внутрішньоартеріальний);

- повторне введення протягом короткого проміжку часу — менше 24 годин (за винятком екстрених ситуацій) або багаторазове застосування протягом декількох днів;

- наявність ускладнень після попереднього застосування.

Фактори ризику розвитку КІ-ГНУ, які пов'язані з особливостями пацієнта, включають (2А):

- вік старше 75 років;

- захворювання нирок в анамнезі, що проявляються альбумінурією/протеїнурією, стійкими змінами в осаді сечі, змінами нирок, зафіксованими візуалі-

заційними методиками дослідження нирок, стійким зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²;

- трансплантація нирки, єдина нирка, рак нирки, операції на нирці;
- цукровий діабет;
- відоме або запідозрене гостре ниркове ураження;
- гіповолемія, дегідратація, нестабільна гемодинаміка, артеріальна гіпотензія, шок;
- хронічна серцева недостатність (клас 3–4 за NYHA), низька фракція викиду;
- гострий інфаркт міокарда (менше 24 годин з моменту розвитку);
- множинна міелома;
- анемія;
- застосування нефротоксичних препаратів (циклоспорину А, аміноглікозидів, амфотерицину В, цисплатину, нестероїдних протизапальних препаратів, діуретиків та ін.).

Вважається, що за збереження функцій нирок (навіть у хворих з цукровим діабетом) ризик розвитку КІ-ГНУ невеликий і становить 1–2 % випадків. Однак у пацієнтів з попередніми порушеннями функцій нирок або наявністю певних факторів ризику (наприклад, поєднання хронічної хвороби нирок і цукрового діабету) частота КІ-ГНУ може зростати до 25 %.

У багатьох дослідженнях було показано, що у хворих з КІ-ГНУ підвищений ризик смерті або подовження термінів госпіталізації.

Механізми нефротоксичної дії рентгеноконтрастних препаратів, що вводяться внутрішньосудинно

У разі в/в введення рентгеноконтрастні речовини накопичуються в високих концентраціях у місцях з високою перфузією тканин, таких як нирки, печінка, головний мозок. Ці препарати практично не зв'язуються з білками плазми і мають період напіввиведення від 90 до 120 хвилин, але він може подовжуватися до 1 тижня у пацієнтів з вихідним порушенням ниркових функцій. У пацієнтів, у яких після внутрішньосудинного введення рентгеноконтрастних речовин розвивається КІ-ГНУ, смертність зростає до 20 % [1]. Крім того, КІ-ГНУ подовжує термін госпіталізації, виникає необхідність в проведенні замісної ниркової терапії, що підвищує вартість лікування [7].

Вважається, що безпосередні механізми ураження нирок рентгеноконтрастними речовинами зумовлені їх гіперосмолярною нефротоксичною дією на епітелій ниркових каналців. Це призводить до втрати епітеліальними клітинами ниркових каналців функцій, до їх апоптозу і, зрештою, до їх некрозу. Ці ефекти зумовлені біохімічними і фізичними властивостями кожного конкретного рентгеноконтрастного препарату.

На рівні окремого нефрона початкове ураження епітеліальних клітин ниркових каналців характеризується втратою ними мембранного потенціалу через вихід із ладу їх мембранної Na⁺/K⁺-АТФази, яка перерозподіляється від базолатеральної до просвітної поверхні епітеліальних клітин ниркових каналців, що

призводить до порушення нормального транспорту іонів через клітинні мембрани та збільшення доставки натрію (а відповідно, і хлору) в дистальні звивисті каналці, де цей феномен порушує реабсорбцію калію. Таким чином, створюються умови для виникнення електролітних розладів у вигляді гіпонатріємії, гіпокаліємії, гіпохлоремії і, ймовірно, метаболічного алкалозу. Це явище призводить до стимуляції синтезу реніну завдяки тубулогломерулярному зворотному зв'язку з подальшим звуженням ниркових судин за рахунок стимуляції синтезу ангіотензину II та альдостерону. Із прогресуванням клітинного ушкодження епітеліальні клітини відділяються від базальних мембран і викликають обструкцію просвіту ниркових каналців, підвищення тиску в них і, нарешті, зменшення швидкості клубочкової фільтрації.

Ішемічне ураження нирок посилюється пошкоджуючим впливом рентгеноконтрастних речовин на ендотелій ниркових судин за рахунок їх високої осмолальності і в'язкості з порушенням продукції подразненими/ураженими ендотеліоцитами монооксиду азоту, простагліцину і надмірною продукцією подразненими/ураженими ендотеліоцитами ендотеліну I. Таким чином, рентгеноконтрастні агенти можуть призвести до внутрішньониркової вазоконстрикції, що, в свою чергу, може супроводжуватися зниженням рівня клубочкової фільтрації і доставки кисню метаболічно-активним структурам нефрона. Крім того, рентгеноконтрастні речовини збільшують в'язкість крові, що погіршує мікроциркуляторний кровотік, а підвищення осмолальності крові, в свою чергу, погіршує здатність еритроцитів змінювати свою форму, що сумарно підвищує ризик тромбозу ниркових мікросудин. Ці механізми зумовлюють тривалу ішемію мозкового прошарку нирок [5, 7].

Таким чином, КІ-ГНУ виникає в результаті двох механізмів: прямої цитотоксичної дії рентгеноконтрастних речовин на епітелій ниркових каналців і ниркової ішемії/гіпоперфузії. Ці чинники також збільшують продукцію та звільнення активних кисневих радикалів, що токсично впливають на епітеліальні клітини ниркових каналців. В поєднанні зі зниженням продукції монооксиду азоту ендотелієм ниркових судин ці механізми зумовлюють ішемію нирок і нефропатію. Пряма цитотоксична дія рентгеноконтрастних речовин на епітеліальні клітини ниркових каналців зумовлена їх осмотичним зневодненням, некрозом або вакуолізацією, які свідчать про апоптоз епітеліальних клітин ниркових каналців після їх безпосереднього контакту з йодовмісними контрастними речовинами [5, 7].

Запобігання виникненню контраст-індукованого гострого ниркового ураження

Для запобігання виникненню КІ-ГНУ KDIGO рекомендується проведення профілактичних заходів.

1. Усім пацієнтам, яким планується процедура з внутрішньосудинним введенням йодовмісного РКП, необхідно оцінити ризик можливого розвитку КІ-ГНУ і проводити обстеження на предмет наявності вже існуючого порушення функції нирок (1С).

2. Пацієнти, які не мають вищеперахованих факторів ризику розвитку КІ-ГНУ, яким планується стандартне рентгеноконтрастне дослідження, не потребують визначення вихідного рівня креатиніну сироватки перед внутрішньосудинним введенням йодовмісного РКП (2A).

3. У пацієнтів з високим ризиком розвитку КІ-ГНУ доцільно розглянути можливість використання альтернативних візуалізаційних методів діагностики, наприклад променевих методів дослідження без використання йодовмісних РКП за умови забезпечення ними достатньої інформації (2B).

4. Не рекомендується використовувати гадоліній-вмісних РКП при проведенні рентгенографії, КТ або ангіографії для того, щоб уникнути ризику КІ-ГНУ, пов'язаного з введенням йодовмісних РКП (1C).

5. У всіх пацієнтів, які мають ризик нефротоксичної дії РКП, до його введення повинен бути визначений вихідний рівень креатиніну сироватки, і якщо він патологічно завищений, то процедура повинна бути відкладена до тих пір, поки цей показник не нормалізується. Винятком є ті ситуації, коли користь від термінового контрастного дослідження/втручання перевищує ризик його відтермінування (1A).

6. Пацієнтам, які знаходяться на замісній нирковій терапії і не входять в групу ризику КІ-ГНУ, може проводитися внутрішньосудинне введення йодовмісного РКП (2D).

7. Ризик розвитку КІ-ГНУ залежить від наявності у пацієнтів факторів ризику та зростає пропорційно збільшенню їх кількості (2B).

8. Не рекомендується застосування рентгеноконтрастних препаратів у пацієнтів з серцевою й судинною недостатністю, електролітними порушеннями до тих пір, доки не будуть скориговані гемодинамічні показники й електролітні відхилення в сироватці крові (1A).

9. Рекомендується відмінити прийом потенційно нефротоксичних препаратів за 1–2 дні (оптимально — за 3–4 дні) до проведення дослідження з використанням РКП (2C).

10. Пацієнтам з цукровим діабетом, які приймають метформін, не рекомендується припиняти лікування метформіном на період дослідження з використанням йодовмісних РКП, якщо ШКФ перевищує 45 мл/хв/1,73 м². Після завершення дослідження рекомендується контролювати рівень креатиніну плазми (1A).

11. На період проведення рентгеноконтрастного дослідження лікування метформіном повинне бути тимчасово припинено терміном на 48 годин, якщо ШКФ становить 30–44 мл/хв/1,73 м² (1A).

12. Після проведення дослідження рекомендується контролювати показники ниркових функцій до тих пір, поки вони не нормалізуються і не стануть сприятливими для відновлення лікування метформіном (1A).

13. Рекомендується у пацієнтів високого ризику слідкувати за симптомами лактат-ацидозу (сонливість, млявість, гіперпноє, спрага, анорексія, блювання, діарея, рН < 7,25, лактат плазми ≥ 5 ммоль/л) (2A).

14. Застосування метформіну та йодовмісних РКП протипоказано за ШКФ нижче 30 мл/хв/1,73 м², наявності інтеркурентних захворювань з порушенням функції печінки, наявності серцевої недостатності, ішемії міокарда або периферичних м'язів, сепсису, тяжких інфекцій (1A).

15. У пацієнтів високого ризику рекомендуються повторні визначення концентрації креатиніну плазми через 48 і 72 години після рентгеноконтрастного дослідження (2D).

16. У пацієнтів з факторами ризику розвитку КІ-ГНУ рекомендується використання ізоосмолярних (iodixanol) або низькоосмолярних (iopamidol) йодовмісних РКП (1B).

17. У пацієнтів із значними порушеннями функцій нирок перевагу слід віддавати використанню ізоосмолярних йодовмісних препаратів (2C).

18. У пацієнтів високого ризику з порушеними функціями нирок не рекомендується використовувати гадоліній-вмісні РКП (у дозах, що забезпечують порівнянний рівень рентгеноконтрастності, вони більш нефротоксичні) (2B).

19. Рекомендується використовувати мінімально можливі дози РКП, які дозволяють досягнути необхідного діагностичного результату.

Додаткові заходи/рекомендації для зниження ризику розвитку КІ-ГНУ:

— якщо можливо, до прийняття остаточного рішення про необхідність в/в введення РКП проведіть КТ-дослідження без контрастування; ретельно проаналізуйте результати та обговоріть їх з лікарем, який направив хворого на дослідження;

— з метою зниження кількості використаного контрасту у худорлявих пацієнтів дозуйте препарат на масу тіла;

— під час проведення КТ-ангіографії адаптуйте тривалість введення препарату до тривалості сканування так, щоб введення контрасту не продовжувалось після закінчення сканування;

— у пацієнтів з низьким ризиком розвитку КІ-ГНУ рекомендується використовувати пероральний шлях регідрації, якщо впевнені, що рідина й електроліти засвоюються у разі прийому всередину (2C);

— у пацієнтів з високим ризиком розвитку КІ-ГНУ з метою регідрації рекомендується використовувати інфузійну терапію паралельно з пероральним прийомом рідини (2C);

— у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку КІ-ГНУ з метою регідрації рекомендується використовувати адекватну інфузійну терапію 0,9% розчином натрію хлориду зі швидкістю 1,0–1,5 мл/кг/год протягом 6–12 годин до і після процедури (1A);

— гідратація 0,9% розчином натрію хлориду вважається більш ефективною порівняно з гідратацією 0,45% розчином натрію хлориду (1A);

— у пацієнтів з високим ризиком розвитку КІ-ГНУ можлива альтернативна гідратація розчином натрію бікарбонату (154 мEq/l в 5% розчині глюкози) зі швидкістю 3 мл/кг/год за 1 годину до і 1 мл/кг/год протягом 6 годин після введення йодовмісного РКП (1A);

— механізм дії натрію бікарбонату вивчений недостатньо, однак вважається, що інфузія натрію бікарбонату дозволяє знизити утворення вільних радикалів за рахунок збільшення рН вмісту ниркових каналців;

— інфузія натрію бікарбонату також сприяє видаленню потужного оксиданту — пероксинітриду, який утворюється із монооксиду азоту після його взаємодії з атомарним киснем на фоні зниженої активності супероксиддисмутази, яка в нормі перетворює атомарний кисень у молекулярний. Активні форми кисню разом із медіаторами запалення пошкоджують епітелій проксимальних каналців;

— інфузійна терапія розчином натрію бікарбонату не рекомендується пацієнтам з цукровим діабетом (1В);

— у пацієнтів з низьким ризиком розвитку КІ-ГНУ може бути ефективним використання N-ацетилцистеїну в поєднанні з ентеральним прийомом рідини (2D).

Не рекомендується використовувати для запобігання або лікування КІ-ГНУ: низькі дози допаміну (1А); фенолдопам (1С); передсердний натрійуретичний пептид (1С); антагоністи аденозину (теофілін) (2С); блокатори каналів кальцію (1С). Використання петльових діуретиків і манітолу збільшує ризик розвитку КІ-ГНУ, тому застосування їх в профілактиці КІ-ГНУ не виправдане (1В). Не рекомендовано використовувати сечогінні препарати для збільшення кількості сечі за встановленого ГНУ, за винятком водного навантаження (2С).

У пацієнтів з термінальною ХНН в стадії анурії, які знаходяться на замісній нирковій терапії діалізом, може здійснюватись внутрішньосудинне введення йодовмісних РКП без ризику додаткового пошкодження нирок (1А). У діалізних пацієнтів слід уникати осмотичного навантаження за рахунок внутрішньосудинного введення йодовмісних РКП і перенавантаження рідиною (1А).

Гідратацію у пацієнтів, які знаходяться на перитонеальному діалізі, слід проводити тільки після

оцінки водного статусу пацієнта (1В). Час проведення наступного сеансу не залежить від часу введення йодовмісного РКП (1А). Для видалення йодовмісного РКП не має потреби в проведенні додаткового сеансу гідратації (1А).

Профілактичне проведення гідратації у пацієнтів з вихідним порушенням функцій нирок не зменшує ризик розвитку КІ-ГНУ (1С).

Гемофільтрація, проведена перед і після рентгеноконтрастного дослідження пацієнтам групи дуже високого ризику з ХНН 5-ї стадії, більш ефективна для запобігання ГНН, ніж гідратація сольовими розчинами (1С).

Рекомендують не використовувати з профілактичною метою видалення РКП за допомогою інтермітуючих гемодіалізів або гемофільтрацій (1С) [4, 5].

Клінічне спостереження

Хвора В., 68 років, була госпіталізована до відділення нефрології клінічної лікарні № 3 за актом самозвернення 07.09.2018 р. з діагнозом «гіперазотемія». Скарги на виражену загальну слабкість, нудоту, неприємний запах з роту. Вважала себе хворою впродовж 2 місяців, коли виникли загальна слабкість і нудота. У червні обстежувалась в клініці «Борис», куди надійшла швидкою допомогою. Були виконані МРТ головного мозку з контрастуванням і визначені рівні гормонів, які відображали функцію гіпофіза, щитоподібної залози і наднирників. Були діагностовані: багатовузловий еутиреоїдний зоб, мікроаденома гіпофіза (нормотропінома), вторинний гіперкортицизм?

Гормональне дзеркало: тиреотропний гормон (ТТГ) — 2,07 мкМО/мл (норма — 0,4–4,0); тироксин (вільний) — 19,1 пмоль/л — норма, соматотропний гормон — 0,18 — норма; адренкортикотропний гормон (АКТГ) — 51,0 пг/мл (норма — 6–58); кортизол — 693,6 нмоль/л (норма: ранок — 190–690; вечір — 51–250); K^+ плазми — 3,5; Ca^{++} плазми — 1,18 ммоль/л (концентрація інших електролітів плазми у виписці не подається); глікований гемоглобін — 5,6 %.

Таблиця 1. Біохімічні аналізи крові під час госпіталізації і в процесі лікування

Показник	22.08	27.08	29.08	31.08
K^+ , ммоль/л	2,38	3,1		2,81
Na^+ , ммоль/л	127	118		129,1
Cl^- , ммоль/л	82	84		
Ca, ммоль/л	2,42	2,69		
Ca^{++} , ммоль/л	0,87	0,83		
Mg^{++} , ммоль/л	0,93 (0,7–0,99)	1,59		
P, ммоль/л	2,5 (0,96–110)	1,16		
Сечовина, ммоль/л		21,1		7,6
Креатинін, мкмоль/л	233	14,4		107,7
Загальний білок, г/л	82,2	93,0		61,9
Натрій у добовій сечі, ммоль/л			64,8 (норма — 40–220)	

Стан хворої не покращувався, і 22.08.2018 р. хвору госпіталізують до гастроентерологічного відділення клінічної лікарні «Феофанія». Під час госпіталізації виражена слабкість, нудота, які обумовлені водно-електролітними порушеннями: гіпокаліємією, гіпонатріємією та підвищеним вмістом сечовини і креатиніну крові, виражена артеріальна гіпотонія. Біохімічні аналізи крові під час госпіталізації і в процесі лікування наведені в табл. 1.

Лікування протягом 10 днів: дієта № 5 з підвищеним вмістом солі; розчин Рінгера 400,0 + розчин трисоль 400,0 + 10% розчин NaCl 40,0 + 4% KCl 40,0 + реосорбілакт 400,0; аспаркам, бетаргін, проксіум, кортексин, перорально: атоксіл, проксіум, хофітол, аторвастатин, відвар насіння льону, АЦЦ.

31.08.2018 р. стан хворої покращився, електролітні порушення потребують продовження лікування амбулаторно практично в тому ж обсязі, що й у стаціонарі.

Діагноз під час виписки: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки в стадії загострення, рецидивуючий перебіг, конкремент правої нирки. Астеноневротичний синдром, соматогенно-обумовлений. Аденома гіпофізу?

І нічого про причину електролітних порушень, про гіперазотемію. Ніякого діагнозу!

Тому через тиждень, 07.09.2018 р., хвора звернулася в клінічну лікарню № 3 зі скаргами, що були описані вище.

У процесі лікування спостерігалась така динаміка біохімічних аналізів крові (табл. 2).

Добова сеча від 17.09.2018 р.: K^+ — 63 ммоль (норма — 25–120); Na^+ — 94,7 ммоль (норма — 90–220); Cl^- — 144 ммоль (норма — 95–195); Ca^{++} — 4,84 ммоль (норма — 2,5–7,5).

Таким чином, клініка захворювання пацієнтка складалась: з гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, гіпокальціємії, нормомагніємії; транзиторної гіперазотемії; суттєвої гіперреніємії, нормоальдестеронізму, гіперпаратиреоїдизму, гіперкортицизму за нормальної концентрації АКТГ; низького АТ, м'язової слабкості, гіперлактатемії, яка, можливо, нівелювала вихідний метаболічний алкалоз.

Лікування: з 07.09 по 10.09 (нефрологія): 5% глюкоза 400,0 + інсулін 6 ОД + 4% KCl 40,0 × 4 р/добу; 0,9% NaCl 400,0 + 10% CaCl₂ 20,0 × 2 р/добу.

На фоні такого неповноцінного лікування стан хворої продовжував погіршуватись і 10.09 біохімічні аналізи крові погіршились: K^+ плазми — 1,8 ммоль/л; Na^+ плазми — 113 ммоль/л; Cl^- плазми — 72 ммоль/л; сечовина плазми — 30,0 ммоль/л; креатинін плазми — 338 мкмоль/л. В зв'язку з цим хвора переводиться до

Таблиця 2. Динаміка біохімічних аналізів крові

Показник	07.09	08.09	10.09	11.09	12.09	13.09	14.09	17.09
K^+ , ммоль/л	2,5	3,9	1,8	3,2	2,4	2,9	2,9	4,3
Na^+ , ммоль/л	117	115	113	128	129	137	137	144
Cl^- , ммоль/л	74	74	72	95	98	96	104	108
Ca^{++} , ммоль/л	0,99	1,07	1,08	1,52	1,37	1,23	1,08	1,16
Глюкоза, ммоль/л	7,9	9,3	9,2	9,8	5,7	6,7	5,5	5,7
Лактат, ммоль/л	5,5	3,4	3,0	3,6	2,9	1,9	1,1	1,0
pH	7,38	7,43	7,48	7,45	7,51	7,49	7,47	7,44
pCO ₂	29,1	28,5	32,5	27,8	28,2	32,4	27,2	39,1
AB	18,5	19,3	25,0	21,5	25,3	25,5	21,9	23,6
BE	-7,5	-8,3	0,8	-4,2	0,5	1,9	-3,8	0,3

Таблиця 3

Показник	07.09	08.09	09.09	10.09	12.09	13.09	15.09	17.09	20.09
Сечовина, ммоль/л	26,3	38,5	49,0	30,0	13,5	14,3	7,0	5,1	3,2
Креатинін, мкмоль/л	710	680	600	338	132	155	77		77
Загальний білок, г/л	57	64	60	66	81	71	57,6		55
Білірубін, мкмоль/л	18,9	18,0	20,1	38,5	12,1	12,5	12,0	9,2	10,8
Прямий, мкмоль/л	7,9	4,4	5,0	8,0	0	0	1,7	0	0
Непрямий, мкмоль/л	11,0	13,6	15,1	24,5	12,1	12,5	10,3	9,2	10,8
Сеча, питома вага				1007		1015	1006		1018

Таблиця 4

Гормон	13.09.2018
ТТГ, мкМО/мл	2,232 (норма — 0,4–4,0)
Тироксин (вільний), нг/дл	1,63 (0,89–1,76)
Пролактин, нг/мл	10,6 (2,8–29,2)
АКТГ, пг/мл	25 (6–58)
Кортизол, нмоль/л	1154,2 (190–690)
Паратгормон, пг/мл	445,9 (15–69)
Ренін активний, нг/л	104,94 (в.п. — 7,54–42,3; г.п. — 4,66–31,9)
Альдостерон, пг/дл	23,1 (7–30)
Альдостерон/ренінове співвідношення	0,22 (7–30)

блоку реанімації та інтенсивної терапії (БРИТ), де хворій була призначена повноцінна терапія, спрямована на корекцію електролітних порушень.

Програма інтенсивної терапії у БРИТ

10.09: 0,9% NaCl 400,0 + 10% NaCl 50,0 + 4% KCl 50,0 + 10% кальцію глюконат (CaGl) 30,0 × 3 р/добу, діурез — 2200 мл.

11.09: 0,9% NaCl 400,0 + 10% NaCl 50,0 + 4% KCl 50,0, діурез — 1900,0 мл.

12.09: 0,9% NaCl 400,0 + 10% NaCl 20,0 + 4% KCl 50,0 × 3 р/добу, АТ — 100/60 мм рт.ст., діурез — 1400,0 мл.

13.09: 0,9% NaCl 400,0 + 10% NaCl 20,0 + 4% KCl 50,0 × 4 р/добу, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 79/хв, діурез — 1500 мл.

14.09: 0,9% NaCl 400,0 + 4% KCl 50,0 + CaGl 10,0 × 4 р/добу, АТ — 90/60 мм рт.ст., ЧСС — 66–105/хв.

15.09: 0,9% NaCl 400,0 + 4% KCl 50,0 + CaGl 10,0 × 4 р/добу, АТ — 90/60 мм рт.ст., ЧСС — 74–84/хв, діурез — 1700 мл.

На фоні вищевказаного лікування електролітні порушення були повністю скориговані: K^+ — 4,3 ммоль/л; Na^+ — 144 ммоль/л; Cl^- — 108 ммоль/л, азотемія знижувалася, концентрація креатиніну плазми — 77 мкмоль/л, сечовини плазми — 3,2 ммоль/л.

13.09.2018 р. хвора консультована професором-нефрологом О. Івановим. Діагноз: контраст-індуковане гостре ниркове ураження. Вторинний гіперпаратиреоз.

20.09.2018 р. хвора виписана із стаціонару в задовільному стані.

Обговорення клінічного спостереження

Таким чином, у даному клінічному випадку мало місце контраст-індуковане ураження нирок після проведення МРТ головного мозку з контрастуванням, яке протягом 2 місяців проявлялось суттєвою азотемією (рівень креатиніну сироватки коливався від 233 мкмоль/л 22.08.2018 р. до 710 мкмоль/л 07.09.2018 р.) і критичними порушеннями електролітного обміну у вигляді критичної гіпонатріємії — 113 ммоль/л, критичної гіпокаліємії — 1,8 ммоль/л, критичної гіпохлоремії — 72 ммоль/л (аналізи від 10.09.2018). Незважаючи на такі небезпечні показники гіпонатріємії в плані розвитку набряку моз-

ку, клінічних ознак набряку мозку не реєструвалось. Вказана критична гіпокаліємія не супроводжувалась життєво небезпечними порушеннями серцевого ритму. Критична гіпохлоремія супроводжувалась мінімальними лабораторними ознаками метаболічного алкалозу: рН — 7,48, pCO_2 — 32,5 мм рт.ст., АВ — 25,0 ммоль/л, ВЕ — 0,8 (аналіз від 10.09.2018). Незважаючи на існування протягом більше 2 місяців у даної пацієнтки всіх лабораторних ознак контраст-індукованого гострого ниркового ураження, діагноз своєчасно не був установленний, що опосередковано може свідчити про недостатню обізнаність практикуючих лікарів з діагностикою КІ-ГНУ. На ліквідацію цієї прогалини в медичній освіті лікарів і направлений зміст даної лекції.

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

Список літератури

1. Aksu U., Gulcu O., Aksakal E. et al. Long-term mortality and Contrast-Induced Nephropathy. *Angiology*. 2019. 3319718823628.
2. Guoli Sun, Ji-yan Chen, Yong Liu Contrast-Induced Nephropathy: Further Investigation About Risk Factors. *Angiology*. 2019. 1–2. Article reuse guidelines: sagepub.com/journals-permissions.
3. Junseok Jeon, Suhyun Kim, HeeJin Yoo et al. Risk Prediction for Contrast-Induced Nephropathy in Cancer Patients Undergoing Computer Tomography under Preventive Measures. *Journal of Oncology*. 2019. Article ID 8736163.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International supplements*. 2012. 2(1).
5. Mehran R., Dangas G.D., Weisbord S.D. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N. Engl. J. Med.* 2019. 380. 2146–55.
6. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019. 40(2). 87–165.
7. Steffens L., Hayes L., Wiebe A.Z. Pharmacology of Contrast-Induced Nephropathy. *AACN Advanced Critical Care*. 2019. 30(2). 97–104.

Отримано/Received 02.02.2020

Рецензовано/Revised 20.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 06.03.2020 ■

Бондарь М.В., Овсиенко Т.В., Бондарь А.Н., Сахно Т.К., Полищук Е.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Контраст-индуцированное острое повреждение почек (лекция с демонстрацией клинического наблюдения)

Резюме. В клинической лекции представлена информация о частоте контраст-индуцированного острого почечного повреждения (КИ-ОПП) после внутрисосудистого введения йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов (РКП); перечислены все современные РКП для внутрисосудистого введения и их физико-химические свойства; приведены современные диагностические критерии КИ-ОПП; определены факторы риска развития КИ-ОПП; подробно описаны вероятные механизмы нефротоксического действия йодсодержащих РКП; перечислены основные и дополнительные мероприятия для предупреждения возникновения КИ-ОПП; указаны медикаментозные препараты, которые не рекомен-

дуются для предупреждения и лечения КИ-ОПП. В конце лекции представлено клиническое наблюдение поздней диагностики и лечения КИ-ОПП после проведения магнитно-резонансной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием.

Ключевые слова: компьютерная томография с контрастированием; магнитно-резонансная томография с контрастированием; урография; ангиография; коронарография; рентгеноконтрастные йодсодержащие препараты для внутрисосудистого введения; контраст-индуцированное острое почечное повреждение; острая почечная недостаточность; эпителий почечных канальцев; скорость клубочковой фильтрации

M.V. Bondar, T.V. Ovsienko, A.M. Bondar, T.K. Sahno, E.V. Polischuk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Contrast-induced acute kidney injury (lecture demonstrating a clinical observation)

Abstract. The clinical lecture provides information on the frequency of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) after intravascular administration of iodine-containing radiopaque drugs (RCD). All modern RCDs for intravascular administration and their physical and chemical properties are listed. The article presents modern diagnostic criteria of CI-AKI, identifies risk factors for the development of CI-AKI, describes in detail the possible mechanisms of nephrotoxicity of iodine-containing RCD, considers the main and additional measures to prevent the occurrence of

CI-AKI, lists the medications not recommended for the prevention and treatment of CI-AKI. At the end of the lecture, a clinical case of the late diagnosis and treatment of CI-AKI after an MRT of the brain using intravenous contrast is presented.

Keywords: computer tomography with contrast; magnetic resonance tomography with contrast; urography; angiography; coronarography; radiopaque iodine-containing drugs for intravenous administration; contrast-induced acute kidney injury; acute kidney failure; renal tubule epithelium; glomerular filtration rate

УДК 006.015.2[355.588.2+356.33]616-083.98:316.422.4:614.2(477)

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207931

Рощін Г.Г.¹, Синельник С.В.¹, Кузьмін В.Ю.¹, Мазуренко О.В.¹, Сличко І.Й.¹,
Мороз Є.Д.², Близнюк М.Д.², Печиборщ В.П.², Крилюк В.О.², Новіков Ф.М.²,
Дворський П.Д.², Іванов В.І.², Кереселідзе Г.Л.², Дорош В.М.³, Сидоренко Д.М.³,
Деніел Смайл⁴, Рогов А.В.⁵, Саранов В.Ф.⁶, Вервейко І.О.⁶

¹ НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», м. Київ, Україна

³ Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна

⁴ Служба екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, м. Сакраменто, США

⁵ ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф», м. Київ, Україна

⁶ КНП «Волноваська центральна районна лікарня», Донецька область, м. Волноваха, Україна

Міжвідомча цивільно-військова уніфікація екстреної медичної допомоги відповідно до реформування системи охорони здоров'я України (аналітичний огляд літератури)

Резюме. На підставі положень Воєнно-медичної доктрини України та Концепції реформи системи екстреної медичної допомоги, з метою формування єдиного методологічного підходу до оптимізації логістичного управління системою провести аналіз організації надання екстреної медичної допомоги та медичного забезпечення Збройних Сил України та цивільного населення в особливий період держави, що в рамках Єдиного медичного простору розглядається як ключовий стандарт прав людини і юридичний виклик у сфері охорони здоров'я України. На підставі концептуального підходу щодо реформування системи охорони здоров'я України і практики його реалізації, зокрема в особливий період держави, проведено аналіз міжнародного та національного законодавства, нормативно-правових актів України, управлінських рішень урядового й відомчого рівнів, зокрема протокольного характеру, Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства оборони України та Державної служби України з надзвичайних ситуацій, які регламентують етапи реформування підсистеми екстреної медичної допомоги, а також визначення їх співвідношення та особливостей міжвідомчого адміністративно-правового регулювання. Предметом дослідження було медичне забезпечення військовослужбовців і цивільного населення відповідно до вимог медичного захисту в умовах надзвичайних ситуацій воєнного характеру. Аналітичний огляд проведено на виконання науково-дослідної роботи «Розробка принципів галузевої і міжвідомчої взаємодії при наданні екстреної медичної допомоги населенню на територіях проведення антитерористичних операцій та при надзвичайних ситуаціях з масовим ураженням людей», що затверджена МОЗ України (№ держ. реєстрації 0118U1140, виконання — 2018–2020 рр. у НМАПО ім. П.Л. Шупика, керівник д.м.н., проф. Рощін Г.Г.), і «Наукове обґрунтування принципів та методів функціонування служби медицини катастроф як механізму військово-цивільного співробітництва у системі цивільного захисту населення» (№ держ. реєстрації 0118U003653, виконання — 2018–2019 рр. у ДЗ «УНПЦ ЕМД та МК МОЗ України», керівник д.м.н. Печиборщ В.П.).

Ключові слова: екстрена медична допомога; реформування системи охорони здоров'я України; медичне забезпечення НАТО; огляд

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

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

Для кореспонденції: Рощін Г.Г., доктор медичних наук, професор, лауреат Державної премії в галузі науки і техніки, лауреат Державної премії в галузі освіти, заслужений лікар України, завідувач кафедри медицини катастроф та військово-медичної підготовки, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: roshchin@meta.ua

For correspondence: Georgiy G. Roshchin, MD, PhD, Professor, Ukraine State Prize Winner in Science and Technology, Honoured Doctor of Ukraine, Head of the Department of disaster medicine, military and medical training, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: roshchin@meta.ua

Вступ

Україна — найбільш критичний регіон Європи за техногенним навантаженням, яке в 5–6 разів перевищує середньоєвропейський рівень. Наприклад, у 2016 році 392 тис. українців померло від захворювань системи кровообігу і ще 31,7 тис. — від зовнішніх причин (нешасні випадки, дорожньо-транспортні пригоди, насильницькі дії), що разом становило 72,3 % смертей в Україні [11]. Наша країна посідає друге місце у світі за кількістю смертей на 100 тис. населення, і саме зазначені причини пояснюють цей трагічний показник. Окремою проблемою є відсутність національних галузевих стандартів у сфері ОЗ з надання ЕМД, що базуються на доказовій медицині [47].

На сучасному етапі розвитку суспільства виклики сьогодення вимагають відповідної системи заходів щодо надання ЕМД, в першу чергу великої кількості постраждалих під час НС [29]. Удосконалення підходів до реагування на НС включатиме: розроблення та запровадження нової методології організації надання ЕМД та проведення медичного сортування постраждалих на догоспітальному етапі внаслідок масового випадку (включно з алгоритмом взаємодії екстрених рятувальних служб) [50]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), сутність, зміст і особливості адміністративно-правового регулювання при функціонуванні системи ЕМД засновані на принципах медико-соціального обґрунтування, що передбачає: постійну готовність до надання ЕМД, доступність та безоплатність, її своєчасність, якість та пріоритетність, відповідність єдиним вимогам та регіональну екстериторіальність [23, 87].

Існує думка, що виконання цих завдань вимагає передбачення щільної мережі ефективних лікувальних закладів, які у відповідності з різноманітним характером травмування, непередбачуваністю кількості постраждалих з різними, часто тяжкими пошкодженнями (наприклад, при подоланні наслідків катастроф) повинні забезпечувати диференційоване ефективне лікування [4]. Політравма — проблема полісистемних та поліорганичних ушкоджень, тому крім явної хірургічної та травматологічної специфікації до її вирішення залучаються анестезіологи, нейрохірурги, судинні та пластичні хірурги й інші спеціалісти [12, 38, 48].

Важливою складовою національної безпеки України є здоров'я її громадян, зокрема військовослужбовців Збройних Сил України (ЗСУ), особового складу інших військових формувань та правоохоронних органів спеціального призначення. Охорона здоров'я громадян та створення безпечних умов їх життєдіяльності визначені одними з найважливіших функцій держави. Ці положення закріплені в ст. 3 Конституції України, де зазначено, що права і свободи людини та їх гарантії визначають зміст і спрямованість діяльності держави, а держава відповідає перед людиною за свою діяльність. Держава формує політику у сфері ОЗ в Україні та забезпечує її виконання шляхом реалізації положень Конституції та законів України. У ст. 49 Конституції України визначені права громадян України на охорону

здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування. Зокрема зазначено, що охорона здоров'я забезпечується державним фінансуванням відповідних соціально-економічних, медико-санітарних і оздоровчо-профілактичних програм. Держава створює умови для ефективного і доступного для всіх громадян медичного обслуговування, медична допомога у державних і комунальних закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) надається безоплатно [13, 26].

Отже, проблеми управління й оцінки якості та безпеки медичної допомоги населенню є одними з найважливіших питань для будь-якої системи охорони здоров'я. Актуальність питань забезпечення якості особливо зростає в період реформування галузі ОЗ [37]. Оцінюючи з цих позицій державні зусилля щодо реформування національної системи ОЗ, слід підтримати їх концептуальну переорієнтацію, що відповідає прийнятим Україною зобов'язанням згідно з Угодою про асоціацію між Україною та ЄС [27]. Щодо цього, основою державного фінансування визначено «Програму медичних гарантій», яка є переліком видів та обсягів медичної допомоги та необхідних лікарських засобів, що надаються на умовах повної оплати за рахунок коштів Державного бюджету України. Відповідно до Законопроекту «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» повноцінність функціонування цього механізму забезпечується легалізацією тарифікації медичних послуг та параметрів реімбурсації лікарських засобів [18]. Зокрема, відповідно до Закону України «Про добровільне об'єднання територіальних громад» від 05.02.2015 р. № 157-VIII, слід зважати на правові питання з приводу розмежування системи ОЗ, підпорядкованої райдержадміністрації та об'єднаній територіальній громаді [77].

З урахуванням обмежених економічних умов держави, з метою максимального та ефективного використання наявних медичних ресурсів, для забезпечення успішної реалізації державної політики в галузі ОЗ необхідно формування ЄМП України — нової парадигми розвитку національної системи ОЗ як найбільш раціональний та ефективний напрямок внутрішньої перебудови системи ОЗ нашої держави. Але в українському законодавстві з питань ОЗ та в інших нормативно-правових актах такого поняття і визначення не існує [37].

ЄМП — один із ключових стандартів у сфері ОЗ, що передбачає забезпечення рівного доступу всіх громадян у межах всієї країни до фінансованої державою медичної допомоги як за територіальним критерієм, так і за економічними показниками, незалежно від місця знаходження та матеріального становища пацієнта. В свою чергу, це передбачає спільне ефективне та раціональне використання можливостей закладів ОЗ усіх форм власності, що розташовані на визначеній території, та не виключає можливості існування відомчої медицини [51]. Тому прийняте рішення Уряду про «Деякі питання медичного забезпечення військовослужбовців, осіб рядового і начальницького складу та поліцейських, які беруть участь в антитерористичній операції» дозволило об'єднати зусилля

військової та цивільної ОЗ на засадах ЄМП з метою поліпшення стану медичного забезпечення військовослужбовців ЗСУ [49]. Причому система медичного забезпечення ЗСУ повинна забезпечити провідну роль серед медичних служб інших військових формувань держави в ЄМП [61].

Наприкінці ХХ століття в Україні напрацьовано нормативно-правові акти щодо створення територіальних госпітальних баз (ТерГБ), в яких задекларовано участь системи ОЗ держави у наданні медичної допомоги і лікуванні поранених (хворих) військовослужбовців в особливий період, — це було першим реальним кроком на шляху формування ЄМП та реалізації принципу «війну ведуть не збройні сили, а держава та народ». Головним завданням ТерГБ у воєнний час було надання кваліфікованої та спеціалізованої медичної допомоги пораненим (хворим) військовослужбовцям, їх лікування та реабілітація поза межами збройного конфлікту, а в мирний час — у разі введення надзвичайного стану, пов'язаного з виникненням НС природного або техногенного характеру. Склад ТерГБ та їх ліжкова кількість визначені окремими урядовими рішеннями, а порядок утворення та організації діяльності — спільними наказами МОЗ та МО України [16, 45].

Нині з метою забезпечення більш ефективного управління медичною інфраструктурою в умовах децентралізації, на виконання Постанови Кабінету Міністрів України (КМ України) від 30.11.2016 р. № 932 «Про затвердження Порядку створення госпітальних округів (постанова втратила чинність на підставі постанови КМ України № 1074 від 27.11.2019 р.) та згідно з наказом МОЗ України від 20.02.2017 р. № 165 «Примірне положення про госпітальний округ» в рамках формування ЄМП вторинної ланки були сформовані засади щодо утворення госпітальних округів (ГО) [48]. Відповідно до загальної частини, п. 3–6 наказу МОЗ від 18.12.2017 р. № 1621 «Про внесення змін до Примірного положення про госпітальний округ», створення ГО дасть змогу забезпечити: гарантований своєчасний доступ до надання вторинної (спеціалізованої) та ЕМД населенню; ефективне використання бюджетних коштів, зокрема шляхом інституційної спроможності прийняття управлінських рішень щодо репрофілювання існуючих ЗОЗ та створення не менше однієї багатопрофільної лікарні інтенсивного лікування (БЛІЛ) першого та/або другого рівня у зоні обслуговування госпітальних округів. Як структурний підрозділ БЛІЛ — відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги (ВЕМД) та центр травми (ЦТ) повинні забезпечити надання ЕМД на ранньому госпітальному етапі [39, 55].

Але виклики сьогодення в нашій державі вказують на те, що утворення ГО стикається з суттєвими проблемами реорганізації районів у межах реформи місцевого самоврядування та децентралізації влади [1, 20].

Слід зауважити, що поняття ВЕМД (у системі ОЗ Великої Британії та США — Emergency department, ED) у сучасному розумінні сформувалося починаючи з 1970 р., і основним принципом її функціонування

вважається організація надання ЕМД постраждалому, що враховує елементи догоспітальної та ранньої госпітальної допомоги, а також передбачає створення практичної та наукової спеціальності «медицина невідкладних станів» (Medicine of Emergency Conditions) [21, 54, 85, 93]. Фахівці, які працюють у ED, повинні успішно скласти іспит відповідно до програм: ATLS (Advance Trauma Life Support) — професійна підтримка життя при травмах, ACLS (Advance Cardiac Life Support) — професійна допомога при серцево-судинних розладах, PALS (Pediatric Advance Life Support) — професійна підтримка життя у дітей та немовлят, MALS (Medical Advance Life Support) — професійна ЕМД.

Відповідно до лікарської спеціальності «медицина невідкладних станів», яка передбачає знання та вміння виконувати маніпуляції й оперативні втручання, рятуючи життя, передбачено рекомендації Європейської ради реанімації (European Resuscitation Council, ERC) та Американської асоціації невідкладної медичної допомоги (National Association of Emergency Medical Technicians, NAEMT). Ще в 1970 році в США було створено Національний реєстр асоціації фахівців невідкладної медичної допомоги (National Registry of Emergency Medical Technicians, NREMT), які працюють в системі ЕМД (Emergency Medical Services, EMS), функції якого було призначено для складання сертифікаційних іспитів та оцінки компетентності практикуючих фахівців на чотирьох рівнях: національно реєстрований екстрений медичний реагувальник (Nationally Registered Emergency Medical Responder, NREMR) — початковий рівень в системі ЕМД, національний технік невідкладної медичної допомоги (Emergency Medical Technician, EMT), розширений технік невідкладної медичної допомоги (Advanced Emergency Medical Technician, AEMT), EMT-Intermediate/99 та національний парамедик (Paramedic, NRP) як вищий рівень сертифікації в системі EMS. Станом на початок 2019 р. NREMT зареєструвало 12,5 тис. осіб із сертифікацією EMR, 262,754 тис. — EMT, 16,554 тис. — AEMT та 103,518 тис. — NRP. Із 2012 р. у військових формуваннях США спостерігається тенденція до уніфікації надання ЕМД відповідно до сертифікації в системі EMS та NREMT, використовується як офіційна програма звітності [99].

У наш час в Україні затверджено вітчизняні протоколи надання ЕМД за методологією GRADE (методологія класифікації рекомендацій, оцінювання та оцінки експертами), в основі яких — настанови Національної асоціації державних службовців ЕМД США (National Model EMS Clinical Guidelines, NASEMSO), яка надала дозвіл Україні на переклад та використання своїх настанов [41, 85].

Наприклад, у США ще у 80-х роках минулого століття почала створюватись система медичної допомоги при травмах, яка торкнулась реформування майже усієї системи ОЗ і включала низку взаємно доповнюючих елементів, а саме:

— введення на догоспітальному етапі уніфікованих протоколів надання ЕМД з переоснащенням карет швидкої допомоги;

— частина багатопрофільних госпіталів, різних за потужністю, була перетворена у ЦТ I–IV рівнів із законодавчо затвердженими вимогами до них;

— ЦТ — це статус лікарняного закладу, що відповідає готовності лікарні до надання допомоги травмованим пацієнтам, з обов'язковим компонентом, що складається із ВНМД і спеціально обладнаної кімнати травми в ньому (Trauma Room) [80, 87].

Відповідно до цього, єдиний федеральний стандарт DOT (ККК 1822С, USA) запроваджено не тільки для оснащення автомобілів класу А, В і С, а й спецтранспорту рятувальних служб. Паралельно з цим була впроваджена нова хірургічна спеціальність «хірургія пошкоджень» (Trauma Surgery). В навчальних центрах і університетських клініках США були розроблені та впроваджені нові програми підготовки та перепідготовки фахівців догоспітального етапу — парамедиків з питань надання невідкладної медичної допомоги при травмах, а також загальних хірургів і лікарів з невідкладної медичної допомоги за програмою ETLS. Спеціалізація хірурга травми включає п'ятирічну резидентуру із загальної хірургії та трирічну спеціалізацію з травми [87, 95].

Рівень ЦТ визначається Американською асоціацією хірургії та Комітетом з травми або місцевими уповноваженими організаціями. Центри травми створено в США з розрахунку в середньому один ЦТ на 2 млн населення адміністративної території, але це залежить від щільності населення, відстані транспортування і джерел постачання [80]. Особливістю функціонування такої системи є те, що постраждалих, незалежно від виду травми, доставляється тільки у ЦТ певного рівня, що залежить від характеру травми та тяжкості стану постраждалого і ресурсів догоспітального етапу (наприклад, наявність гелікоптера) [66, 94]. Отже, формування госпітальної військово-медичної мережі необхідно здійснювати за принципами ЦТ трьох рівнів та формуванням відповідних маршрутів пацієнтів з урахуванням тяжкості стану постраждалого військовослужбовця [66].

Слід зауважити, що основним інструментом формування засад ЄМП є запровадження загальнообов'язкового медичного страхування. Відповідно до завдань «Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 року», основні принципи ЄМП в Україні вже реалізуються через запровадження і використання єдиної нормативно-правової бази з питань ОЗ, єдиних стандартів медичної допомоги, клінічних протоколів та інших галузевих стандартів у сфері ОЗ, системи акредитації ЗОЗ та ліцензування господарської діяльності з медичної практики, єдиних вимог щодо підготовки та атестації медичних (фармацевтичних) фахівців усіх освітньо-кваліфікаційних рівнів і спеціальностей, порядку обігу наркотичних та сильнодіючих речовин тощо [37]. Це дозволяє з практичної точки зору залучення цивільних ЗОЗ до надання медичної допомоги військовослужбовцям як у мирний час, так і в особливий період [13].

Але не треба забувати, що, відповідно до законів України, військово-медичні служби військових формувань та правоохоронних органів спеціального призна-

чення, які здійснюють медичне забезпечення військ і надання медичної допомоги на полі бою і наближених до них районах, призначені для збереження життя і здоров'я військовослужбовців, медичного забезпечення повсякденної і навчально-бойової діяльності військ, здійснення медичного контролю за особовим складом, який працює в несприятливих та шкідливих умовах виробничого мікроклімату (медичне забезпечення безпеки польотів, підводно-водолазної роботи, роботи в умовах низьких та високих частот тощо). Наведені завдання військово-медичних служб суто специфічні та не покладаються на цивільну систему ОЗ в будь-якій державі [14].

Сьогодні є низка розбіжностей між військовою та цивільною системами ОЗ щодо надання ЕМД на полі бою або в осередку надзвичайних ситуацій. Загальними принципами підготовки медичного персоналу для збройних сил багатьох країн з надання ЕМД при травмі в умовах збройного конфлікту є їх взаємодія з цивільною системою охорони здоров'я. При цьому такі розбіжності не впливають на якість надання ЕМД військовослужбовцям у країнах Альянсу. Отже, в нашій державі принципи підготовки медичного персоналу з надання ЕМД при травмі (наприклад, ATLS Training Program) потребують модифікації [31, 63]. В Україні недосконалість науково-обґрунтованої державної програми міжвідомчої взаємодії з організацією медичного забезпечення НС та єдиного нормативно-правового акту щодо підготовки цивільної та військової систем ОЗ до роботи в особливий період та організації медичного забезпечення військовослужбовців і цивільного населення у мирний і воєнний час призводить до дублювання в процесі надання медичної допомоги та блокує створення уніфікованої системи медичного забезпечення в НС [3, 15]. На підтримку таких заходів можна навести уривок з основного військового статуту сухопутних військ бундесверу HDv 100/100: «Ніщо так негативно не впливає на морально-психологічний стан солдатів у бою, як відсутність своєчасної та кваліфікованої медичної допомоги пораненим» [4]. Відсутність або несвоечасність надання домедичної допомоги на полі бою призводить до загибелі як мінімум 25 % постраждалих з умовно смертельними пораненнями та збільшення навантаження на подальші етапи медичної допомоги [10].

У світі потреба у створенні системи цивільної оборони (ЦО) зумовлена катастрофічним зростанням небезпечних для життя і здоров'я населення наслідків надзвичайних ситуацій. Так, під час бойових дій ХХ століття відносні втрати цивільного населення в десятки разів збільшились щодо загальних санітарних втрат. Якщо в роки Першої світової війни втрати серед цивільного населення становили 5 % від загальних втрат, у Другу світову війну — 48 %, у війні в Кореї вони вже дорівнювали 84 %, у В'єтнамі — 90 %, у військових діях у Чечні (1994–1996) — 95 % від загального числа санітарних втрат. Така тенденція продовжується і в ХХІ столітті. У світі набув свого поширення досвід колективного захисту мирного населення (яскравий приклад НАТО), а країни, які не входять в ці міждер-

жавні системи, розраховують тільки на власні сили, створюючи уніфіковані державні системи цивільної оборони. У разі виникнення НС організація медичного забезпечення, надання медичної допомоги постраждалим та особовому складу підрозділів ЦО покладаються на спеціалізовані медичні служби цивільної оборони (МСЦО) [10].

Для вирішення завдань, що стоять перед системою ОЗ за умов НС, практично в усіх розвинутих країнах світу була розбудована система медичного захисту населення і створені організаційні структури у вигляді державних служб ЕМД населенню за НС, які пізніше отримали назву служб медицини катастроф (СМК). В основу структури СМК можуть бути покладені географічні, адміністративно-територіальні або інші ознаки, що впливає на організацію системи у різних державах. Так, у Російській Федерації створена СМК із системою управління на федеральному, регіональному, територіальному, місцевому та об'єктовому рівнях. У США здебільшого витримується адміністративно-територіальний принцип розбудови Національної системи медицини катастроф (National Disaster Medical System, NDMS), за реалізацію функцій якої несе персональну відповідальність заступник міністра — директор Департаменту ОЗ і соціального забезпечення США. NDMS по суті є міжвідомчим координуючим органом МОЗ США, МО та Федеральної агенції з управління в НС (Federal Emergency Management Agency, FEMA), яка безпосередньо пов'язана з регіональними центрами та центрами надзвичайного реагування на федеральному рівні та на рівні штатів FEMA. Ще в 1992 р. було створено Федеральний план реагування на НС (Federal Response Plan), підписаний керівниками двадцяти шести департаментів та агенцій, у вигляді завдань та функцій екстреного управління, в першу чергу — медичного захисту населення США (Emergency Support Function, ESF №-n) [42, 90].

У нашій державі організація медичного захисту населення при НС, зокрема воєнного характеру, відповідає основним напрямкам виконання вимог «Кодексу цивільного захисту України». Наприклад, відповідно до Постанови КМ України від 06.06.2018 р. № 450 «Про внесення змін до Положення про єдину державну систему цивільного захисту і Положення про Державну інспекцію ядерного регулювання України» у додатках до Положення — МОЗ України, визначена підсистема медичного захисту населення. В подальшому, згідно з наказом МОЗ України від 25.03.2019 р. № 667 «Положення про функціональну підсистему медичного захисту населення», режими функціонування підсистеми встановлюються відповідно до ст. 11-15 «Кодексу цивільного захисту України», а заходи щодо їх реалізації визначаються відповідно до «Положення про єдину державну систему цивільного захисту» (ЄДСЦЗ), затвердженого Постановою КМ України від 09.01.2014 р. № 11 [40]. Відповідно до ст. 36 п. 1 та 2 «Кодексу цивільного захисту України», медичний захист населення включає: надання медичної допомоги постраждалим внаслідок НС, рятувальникам та іншим особам, які залучалися

до виконання аварійно-рятувальних та інших невідкладних робіт, гасіння пожеж, проведення їх медико-психологічної реабілітації; медична допомога населенню забезпечується службою медицини катастроф, керівництво якою здійснює центральний орган виконавчої влади, який забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я; планування і використання сил та засобів закладів ОЗ незалежно від форми власності [10, 24].

Слід зважати на те, що однією з найважливіших складових процесів у прийнятті управлінських рішень визначається організація управління та міжвідомча координація реагування, тому що вплив їх зростає пропорційно масштабу НС, складності обстановки, збільшенню кількості залучених сил та потреби в матеріальних засобах [57].

ЄДСЦЗ — це сукупність органів управління, сил і засобів центральних і місцевих органів виконавчої влади, органів місцевого самоврядування, що складається з функціональних і територіальних підсистем та їх ланок (центральні органи виконавчої влади, що створюють функціональні підсистеми ЄДСЦЗ: Міністерство внутрішніх справ (МВС) України, МОЗ України, МО України, Міністерство інфраструктури України, Міністерства енергетики та захисту довкілля, Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України, Міністерство розвитку громад та територій України). Відповідно до ст. 8 п. 1 «Кодексу цивільного захисту України», основною метою функціонування ЄДСЦЗ є забезпечення реалізації державної політики у сфері цивільного захисту (ЦЗ) у мирний час та в особливий період держави. Одним із складових функцій ЦЗ є захист населення та територій при НС (заходи з евакуації населення; радіаційний, хімічний, біологічний, психологічний, а також медичний захист; навчання населення та вміння діяти у разі НС) [24, 43, 67].

Безпосередня робота щодо планування діяльності територіальної підсистеми ЄДСЦЗ та її ланок, організація їх роботи з виконання вимог нормативно-правових актів з питань техногенної та пожежної безпеки, ЦЗ і діяльності аварійно-рятувальних служб відображена у «Типовому положенні про регіональну та місцеву комісію з питань техногенно-екологічної безпеки і надзвичайних ситуацій», затвердженому Постановою КМ України від 17.06.2015 р. № 409 (зі змінами № 100 від 21.02.2018 р.). Але, наприклад, відповідно до п. 3 пп. 2, до повноважень комісії віднесено організацію евакуації під час НС та здійснення заходів щодо медичного та біологічного захисту населення, однак завдання та обов'язки підрозділу цим Положенням не визначені.

Окрім цього, з метою координації діяльності медичних служб ЦЗ, військових формувань і правоохоронних органів, інших державних ЗОЗ продовжується розроблення документів щодо плану реагування на НС в особливий період та взаємодії ЗОЗ із підрозділами інших відомств, про що йдеться в Постанові КМ України від 08.07.2015 р. № 469 «Про затвердження Положення про спеціалізовані служби цивільного захисту» (зі змі-

нами, внесеними згідно з Постановою КМ України від 27.12.2018 р. № 1158) [35]. Наприклад, порядок переведення ЄДСЦЗ з режиму функціонування у мирний час в режим функціонування в умовах особливого періоду затверджено Постановою КМ України від 14.03.2018 р. № 223 у «Плані реагування на надзвичайні ситуації державного рівня». Але у додатку до плану немає відображення насамперед щодо складу сил ЦЗ, зокрема спеціалізованих служб ЦЗ, а також завдань, що виконуються у взаємодії з органами і силами територіальної оборони (за погодженням зі штабом зони територіальної оборони).

Взаємоузгоджене планування заходів взаємодії всіх зацікавлених структур у процесі ліквідації медико-санітарних наслідків НС на державному, регіональному, місцевому та об'єктовому рівнях регламентоване спільним наказом МВС та МОЗ України від 03.04.2018 р. № 275/600 «Про затвердження Інструкції щодо організації взаємодії між Державною службою України з надзвичайних ситуацій і Міністерством охорони здоров'я України в разі виникнення надзвичайних ситуацій».

У подальшому з метою реформування системи ДСНС та підвищення її спроможності щодо забезпечення виконання у взаємодії з іншими складовими сектора безпеки й оборони завдань з протидії загрозам національній безпеці у сфері ЦЗ, на виконання Розпорядження КМ України від 25.01.2017 р. № 61-р «Про схвалення Стратегії реформування системи Державної служби України з надзвичайних ситуацій», реалізація стратегії передбачає протягом 2019–2020 рр. зокрема переоснащення мобільних медичних формувань ДСНС (мобільних медичних пунктів) сучасною медичною технікою та медичним майном. Також, відповідно до Розпорядження КМ України від 27.12.2018 р. № 1076-р «Про затвердження плану основних заходів цивільного захисту на 2019 рік», у відповідальних за виконання відомствах: МО України, Державіаслужбі, МВС України, зокрема підпорядкованих службах — ДСНС та Національній гвардії, розроблено галузеві та регіональні плани дій з удосконалення, підготовки та визначення стану готовності до виконання завдань за призначенням органів управління, сил та засобів ЄДСЦЗ України; підготовки керівного складу і фахівців, діяльність яких пов'язана з організацією і здійсненням заходів щодо ЦЗ до дій у разі виникнення НС, зокрема при переведенні територіальної підсистеми ЄДСЦЗ з режиму функціонування в мирний час на режим функціонування в особливий період. З огляду на це потрібно внесення змін і доповнень у відповідний до Постанови КМ України від 26.09.2015 р. № 630 (для службового користування) календарний план щодо переведення з режиму функціонування у мирний час у режим функціонування в умовах особливого періоду, уточнення та коригування інших додатків до плану у частині основних показників стану цивільного захисту.

Спираючись на безпосередній досвід ДЗ «УНПЦ ЕМД та МК МОЗ України» в ліквідації медичних наслідків при НС, а також вивчення правових положень, організаційно-функціональної структури, нормативно-правової бази та положень медичного захисту на-

селення країн СНД та ЄС в особливий період (воєнний час), виклики сьогодення вимагають створення та функціонування медичних мобільних формувань ЦЗ як компонента ЄДСЦЗ України у вигляді мобільних медичних бригад, мобільних медичних госпіталів, мобільних медичних загонів [42].

Отже, у разі виникнення НС, зокрема воєнного характеру та в умовах проведення контртерористичних операцій, організаційно-методична розробка й реалізація концепції функціонування сучасної системи медичного захисту населення України, заходи якої виконують підрозділи медичної служби на різних рівнях функціонування ЄДСЦЗ України, а також у загальнодержавному масштабі, повинна забезпечити лікувальну, соціальну й економічну ефективність системи ЕМД. Систему медичного захисту населення України, зокрема у воєнний час, за обсягом матеріально-технічного та кадрового забезпечення варто розглядати як складову національної безпеки держави [32, 33].

Результати та обговорення

Нами було проаналізовано сучасні протоколи з надання ЕМД у США, Великій Британії, країнах Західної Європи та Австралії. Дослідження показали, що незалежно від особливостей систем ЕМД в цих країнах основні напрямки їх діяльності ґрунтуються на єдиних принципах — своєчасності та якості надання ЕМД, спадкоємності догоспітального та раннього госпітального етапів, використанні єдиних стандартів та алгоритмів надання ЕМД, які розроблені відповідно до вимог доказової медицини [41, 60]. Створення систем ЕМД в цих країнах розпочалось у 70-х роках минулого століття та продовжувалось понад 20 років, що пов'язано зі структурними перебудовами всієї сфери ОЗ та значними матеріальними витратами [53]. На підставі аналізу звітів Європейського бюро ВООЗ та європейських стандартів з питань організації надання ЕМД встановлено, що моніторинг країн Європейського Союзу (ЄС) проводиться за такими показниками [60, 86]:

- наявність закону про ЕМД та джерела його фінансового забезпечення;
- догоспітальна ЕМД;
- госпітальна ЕМД;
- освіта та спеціальності в ЕМД;
- реагування системи ЕМД в умовах НС.

Слід зазначити, що майже в усіх розвинутих країнах світу ЕМД належить до обсягу медичної допомоги, що гарантується державою і надається безоплатно [91].

Отже, на підставі концепції логістичного управління відповідно до міжнародних стандартів та Розпорядження КМ України від 03.04.17 р. № 275-р «Про затвердження середньострокового плану пріоритетних дій Уряду до 2020 року та плану пріоритетних дій Уряду на 2017 рік», розглядаючи систему ЕМД як єдине ціле, необхідно виділити її основні компоненти із включенням до системи підрозділів ЕМД та ЗОЗ усіх форм власності, в першу чергу через внесення відповідних змін до «Основ законодавства України про охорону здоров'я» та Закону України «Про екстрену медичну допомогу», а саме [59, 66]:

— наявність джерела фінансування (державний та місцевий бюджети, фонди, гранти тощо) з включенням до системи ЕМД відомчої та приватної ЕМД;

— адміністративно-фінансове управління системою ЕМД через місцеві органи виконавчої влади, відомчі установи та приватний сектор;

— функціональне медичне управління системою (функціональне керівництво шляхом запровадження ліцензування як установ з надання ЕМД, так і індивідуально кожного фахівця з медицини невідкладних станів з контролем на державному рівні);

— створення повноцінної підсистеми ЕМД на догоспітальному етапі з уведенням нових спеціальностей (екстрений медичний технік, парамедик, медична сестра з медицини невідкладних станів, лікар з медицини невідкладних станів відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги), наприклад: стандарт професійної (професійно-технічної) освіти з професії 5132 Q86.00-2019 — «Екстрений медичний технік» було затверджено наказом Міністерства освіти і науки України № 969 від 10.07.2019 р.

Як один із варіантів створення нормативної бази і вдосконалення управління можливо запровадження спеціального підрозділу у структурі МОЗ України, з чіткою програмою і повноваженнями для запровадження стандартів національної обов'язкової інформації та електронної системи ОЗ, інтеграції та обміну даними, що відповідає міжнародним стандартам (наприклад, HL7/CDA та IHE) [44]. У свою чергу, основні напрями вдосконалення державної кадрової політики в ЗСУ передбачають застосування в повсякденній діяльності служб персоналу МО України та єдиної автоматизованої інформаційно-аналітичної системи автоматизованого обліку та управління персоналом [22].

На сучасному етапі розвитку нашої державі, відповідно до указів Президента України «Про Стратегію державної політики сприяння розвитку громадянського суспільства в Україні та першочергові заходи щодо її реалізації» від 24.03.2012 р. № 212/2012 та «Про Стратегію сталого розвитку України 2020» від 12.01.2015 р. № 5/2015; Постанови КМ України від 10.09.2014 р. № 442 «Про оптимізацію системи центральних органів виконавчої влади»; «Про Концепцію розвитку системи громадського здоров'я в Україні» (схвалена Розпорядженням КМ України від 7.12.2000 р. № 1313/2000, зі змінами від 30.11.2016 р. № 1002-р) та «Про Національну стратегію реформування системи охорони здоров'я в Україні на період 2015–2020 рр.»; «Пріоритетних напрямів розвитку правової науки на 2016–2020 роки», затверджених постановою президії Національної академії наук України 24.12.2015 р.; наказу МВС України від 16.03.2015 р. № 275 «Про затвердження Переліку пріоритетних напрямів наукового забезпечення діяльності органів внутрішніх справ України на період 2015–2019 рр.», визначено сутність, зміст, особливості та пріоритетні завдання адміністративно-правового регулювання в системі ЕМД.

Згідно з Постановою КМ України від 25.03.2015 р. № 267 «Про затвердження Положення про Міністерство охорони здоров'я України», п. 4, пп. 8: «...здійснює

керівництво службою медицини катастроф; визначає пріоритетні напрями розвитку системи екстреної медичної допомоги». Але саме територіальні центри ЕМД та МК законодавчо визначені як головні організатори виконання процесу у роботі системи ЕМД, зокрема в особливий період та під час ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій. На етапах реформування системи ЕМД важлива функція центрів була затверджена Постановою КМ України від 08.02.2012 р. № 84 «Про затвердження Примірного положення про Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф». Протягом 2013–2016 рр. було створено 24 центри ЕМД та МК в усіх областях України, що дозволило за індексом надання ЕМД піднятися у світовому рейтингу із 180-го місця серед держав світу у 2012 р. на 112-те — у 2016 р. [58].

Відповідно до нормативно-правових актів стосовно децентралізації влади в Україні, у Державному бюджеті 2019 року через механізм субвенції було передбачено загальне фінансування на суму 55,5 млрд грн місцевим бюджетам на амбулаторну, стаціонарну та ЕМД, з яких близько 6 млрд грн (10,8 %) передбачено тільки на ЕМД [25]. Крім того, 922,5 млн грн держжава планувала витратити на реформу ЕМД в рамках пілотного проекту розвитку ЕМД у Вінницькій, Донецькій, Одеській, Полтавській, Тернопільській областях та місті Києві, а саме: закупівлю 70 % потреби спеціалізованого санітарного транспорту для розвитку служби ЕМД; проведення програми підготовки інструкторів для підвищення кваліфікації, відповідно до світових стандартів, осіб, задіяних у роботі системи ЕМД; цільові видатки на підвищення рівня оплати праці працівників, які пройдуть підвищення кваліфікації; закупівля спеціального навчального обладнання та манекенів для навчально-тренувальних симуляційних центрів; створення єдиних регіональних оперативно-диспетчерських служб; впровадження уніфікованих сучасних галузевих стандартів диспетчеризації [17, 18, 58]. Але згадані законопроекти не можуть бути прийняті без розробки стандартів медичної допомоги населенню, обґрунтування державних критеріїв повноти гарантованої медичної допомоги, визначення та узгодження тарифів на лікування та реімбурсацію [1].

З урахуванням гострої кризової ситуації в Україні, що склалась у 2014 році внаслідок проведення АТО/Операції об'єднаних сил у східних регіонах держави, з метою підвищення готовності до відвернення та нейтралізації загроз національній безпеці, забезпечення протидії терористичним проявам і вдосконалення механізму розробки та реалізації єдиної державної політики у сфері ЦЗ внесено відповідні зміни до «Кодексу цивільного захисту України» та прийнято рішення Ради національної безпеки та оборони України «Про додаткові заходи щодо зміцнення національної безпеки України» (рішення введено в дію Указом Президента від 12.03.2015 р. № 139/2015), де, відповідно до частини II пп. 4, вирішено забезпечити разом із МОЗ України, МВС і СБУ за участю волонтерських організацій проведення практичних занять для військовослужбовців щодо надання домедичної допомоги згідно зі стандартами НАТО [69].

У подальшому, згідно з Постановою КМ України від 25.03.2015 р. № 143 «Про оптимізацію мережі військових навчальних підрозділів вищих навчальних закладів» та спільного наказу МО України, МОЗ України та Міністерства освіти і науки України від 29.09.2015 р. № 514/633/989 «Про утворення кафедр медицини катастроф та військової медицини вищих медичних навчальних закладів» і ст. 32 Закону України «Про вищу освіту» проведено оптимізацію та адаптацію навчально-виховного процесу відповідно до міжнародних стандартів.

Згідно з наказом МОЗ України від 22.07.2016 р. № 746 «План заходів МОЗ України на реалізацію Стратегічного оборонного бюлетеня України», схваленого Указом Президента України від 6.06.2016 р. № 240/2016, відповідно до завдання 4.2.5 «Будування єдиної міжвидомчої системи підготовки та перепідготовки медичних кадрів, стандартизації та управління якістю освіти для сил оборони; запровадження у системі медичної освіти військово-медичної підготовки, яка б забезпечувала ефективне навчання стандартам надання медичної допомоги у всіх аспектах, але в першу чергу — при бойовій травмі (патології)», було розпочато запровадження та адаптацію галузевих стандартів у сфері ОЗ з питань надання ЕМД держав — членів НАТО:

- затвердження доктрини з медичного забезпечення сил оборони у відповідності із стандартом НАТО — AJP-4.10 [96];

- індикаторами виконання завдання визначено: наявність забезпечення автоматизації процесів на всіх етапах медичної евакуації, процесів управління потоками пацієнтів (згідно з AJMedP-5, НАТО), реєстрації персональних медичних даних та ведення медичної карти в електронному вигляді [97];

- принципів поділу системи МЗ на етапи 1–4 відповідно до стандартів НАТО включає терміни для евакуації під час проведення операцій сил оборони (домедична допомога — 10 хв; 2 год до етапу 1; 4 год до етапу 2) [79];

- створення навчально-польової бази для підготовки медичного персоналу сил оборони;

- забезпечення нормативно-правового визнання стандарту 68W (Combat medic US Army) як EMT-B у цивільній системі ОЗ, введення спеціальності до Державного реєстру сертифікації;

- забезпечення системи підготовки парамедиків (EMT-P, TP-C) та нормативно-правового визнання стандарту TP-C (Paramedic US Army 18D) як EMT-P у цивільній системі ОЗ, навчально-методичного керівництва та унормування нормативів підготовки та введення спеціальності до Державного реєстру сертифікації;

- надання правового визнання та використання міжнародних стандартів надання допомоги (як домедичної, так і медичної), що повинні мати в основі посадових обов'язків фахівці невідкладної медичної допомоги — TCCC (Tactical Combat Casualty Care), CLS (Combat Life Saver US Army), Combat medic 68W, PHTLS (Pre-Hospital Trauma Life Support), ATLS (Advanced Trauma Life Support);

- впровадження концепції надання допомоги DCR (Damage Control Resuscitation) та DCS (Damage Control Surgery) для ефективного надання медичної допомоги при бойовій травмі [89];

- забезпечення інтеграції підсистеми (та даних) медичної ситуаційної обізнаності із загальновійськовою системою C4ISR [83].

З метою забезпечення ЕМД в умовах НС військового характеру в Україні у 2015 р. за участю міжнародних волонтерських організацій (у 205-му навчальному центрі на постійній основі перебувають представники канадської місії ЮНІФАЕР) для підготовки медичного персоналу ЗСУ було введено протоколи тактичної медицини TCCC (ТЕМДБ — шаблон домедичної і догоспітальної ЕМД в польових умовах постраждалому з бойовою травмою, який використовує максимально практичний підхід до тактики надання і обсягу допомоги та евакуації) та ТЕСС (Tactical Emergency Casualty Care) (ТЕМДЦ — цивільний аналог тактичної догоспітальної ЕМД постраждалим за умов протистояння з озброєними порушниками цивільного правопорядку та інших НС військового характеру) як стандарт лікування бойової травми на етапах евакуації, які зазвичай здійснюють у цивільні медичні заклади, але змінений для відповідності ситуацій правилами і нормами, що застосовуються в цивільних сферах: в першу чергу служби ЕМД, органи правопорядку та пожежно-рятувальної служби [92, 98]. Протокол TCCC розробили Butler і Hagmann у 1996 р. на основі ATLS-протоколу (Advanced Trauma Life Support) як модель тактичної медичної допомоги пораненому, яку застосовують військові формування під час бойових дій [81]. Цей протокол в першу чергу спрямований на запобігання трьом причинам смерті на полі бою (кровотеча з рани на кінцівці ($\approx 60\%$), напружений пневмоторакс ($\approx 33\%$), травматична обструкція дихальних шляхів ($\approx 6\%$)) [68, 88].

У США з 1999 року та державах Альянсу НАТО з 2005 року протоколи тактичної медицини включено в навчальні програми підготовки військового персоналу, що зобов'язаний надавати домедичну та долікарську допомогу на основі навчального курсу PHTLS (Prehospital Trauma Life Support) (догоспітальна допомога для підтримання життя при травмах) за системою NAEMT (National Association of Emergency Medical Technicians) [30, 56, 82]. Тому у 2017 р., відповідно до положень нової редакції Стандартизованої угоди НАТО № 2122 стосовно навчання військовослужбовців з надання первинної медичної допомоги пораненим та основ гігієни для військового персоналу ЗУ України, було відпрацьовано зміни, внесені до програм індивідуальної підготовки військовослужбовців (I-CT-3) та фаховій підготовки військового медика, яка в армії США заснована на 16-тижневому курсі (68W), що включає детальне теоретичне та практичне навчання за протоколом надання допомоги пораненим (TCCC-MP, CLS (Combat Life Saver) — протокол порятунку життя під час бою). Протокол TCCC має два рівні, а саме: TCCC-AC (All Combatants) і TCCC-MP (Medical Personnel). Стандарт підготовки I-CT-3

застосовується під час організації та виконання заходів індивідуальної підготовки військовослужбовців із тактичної медицини ЗСУ, інших військових формувань, а також в установах, закладах та організаціях всіх форм власності, що здійснюють підготовку (навчання) військовозобов'язаних та допризовників [65]. Наприклад, в нашій державі у складі Національної академії внутрішніх справ створене навчально-тренувальне відділення домедичної підготовки Національної академії внутрішніх справ України. Після закінчення курсу навчання, що базується на протоколі ТССС-АС, випускник-інструктор має право проводити заняття з особовим складом за програмою бойової та спеціальної підготовки підрозділів Національної гвардії (НГ) України, затвердженою наказом командуючого НГ України від 06.03.2017 р. № 138.

Отже, соціальні виклики останніх років передбачали адаптацію до змін у сфері національної безпеки шляхом реформування системи ОЗ України та медичної служби ЗСУ з метою забезпечення їх здатності до виконання завдань за призначенням. Це свідчило про необхідність перегляду загальноприйнятих нормативів потреби в медичних ресурсах ЗСУ у напрямі їх збільшення відповідно до обсягу певних видів медичної допомоги та оперативно-медичної обстановки, що складається в сучасних локальних війнах і збройних конфліктах, і попереднього психологічного та фізичного адаптування до збройних конфліктів сучасності [10]. Зважаючи на сучасні засоби ведення воєнних дій та їх медико-санітарні наслідки, за допомогою розробки організаційної моделі та нормативно-правової бази застосування медико-організаційних заходів мінімізації негативних наслідків у разі зростання загроз здоров'ю громадян України в умовах НС воєнного характеру, наприкінці 2015 року стає необхідним визначення концептуальної стратегії щодо впровадження адаптованих медико-організаційних технологій у складові системи ЕМД під час проведення контртерористичних операцій [33].

У відповідності з принципами і політикою медичного забезпечення (МЗ) Організації Північноатлантичного договору (Альянс, НАТО) (МС 0326/3) з урахуванням національних особливостей, з метою запровадження єдиних підходів у питаннях надання медичної допомоги та лікування поранених у воєнний час, об'єднання зусиль систем військової та цивільної ОЗ для досягнення максимальної їх ефективності, модернізації системи МЗ військ та повної сумісності з відповідними силами держав — членів НАТО та згідно з Постановою ВР України від 25.11.2015 р. № 825-VIII «Про Рекомендації парламентських слухань на тему: “Про військово-медичну доктрину України”», було реалізовано концепцію функціонування сучасної системи медичного захисту населення України в умовах проведення контртерористичних операцій та визначено в редакції нової «Воєнної доктрини України» та «Воєно-медичної доктрини України» [47, 70]. У подальшому це потребує впровадження організаційно-правових заходів, пов'язаних зі здійсненням цілеспрямованих, системних і скоординованих дій з боку органів держав-

ного управління, виконавчої влади, органів місцевого самоврядування, недержавних установ і громадських організацій [8].

«Принципи і політика медичного забезпечення НАТО» (МС 0326/3) посідає чільне місце у структурі правового супроводу медичного забезпечення держав — членів НАТО, що містить загальні принципи медичного забезпечення та презентує медичну політику НАТО, спрямовану на виявлення аспектів військової політики й напрями оперативного медичного забезпечення держав — членів НАТО. При цьому держави — члени НАТО мають розробляти сумісні концепції медичної допомоги, плани, структури та процедури [76]. Одним із актів нормативно-правового супроводу, що застосовуються під час імплементації, є Стандартизована угода НАТО (Standardization Agreement, STANAG) та Стандартизовані рекомендації (STANREC) — об'єднані та нормотворчі документи НАТО зі стандартизації, що визначає добровільну згоду держав — учасниць організації для реалізації обраного стандарту, повністю або частково, із застереженнями або без них [19]. Наприклад, деякі медичні стандарти та керівні документи НАТО, вимоги яких було впроваджено у 2018 році в національних нормативних документах: STANAG 2087 (Ed. 6), IDT — Medical Employment of Air Transport in the Forward Area — ВСТ 01.305.002 — 2016 (01) «Медичне застосування повітряного транспорту на передовій» та STANAG 2546 (Ed. 1), IDT/AJMedP-2 — Allied Joint Medical Doctrine for Medical Evacuation — ВСТ 01.305.001 — 2016(01) «Об'єднана союзна доктрина з медичної евакуації».

З урахуванням зазначеного слід зауважити, що компонентами розроблення стандартів є: планування, розроблення, застосування та їх перегляд. Ці компоненти визначені відповідно до циклу Демінга (методологія PDCA) [76]. Втілення стандартів НАТО має бути зваженим і враховувати організаційну специфіку ЗСУ та їх медичного забезпечення, а також реальну політичну ситуацію й економічні можливості держави. Отже, запровадження компонентів стандартизації МЗ ЗСУ має здійснюватися шляхом створення такої системи, яка б відповідала соціально-економічним умовам держави і сучасним завданням бойової діяльності збройних сил [2].

Практичну реалізацію положень «Воєнної доктрини України» з урахуванням актуальних воєнно-політичних загроз і викликів було відображено у «Стратегічному оборонному бюлетені України», відповідно до якого оборонна реформа сприятиме створенню системи МЗ ЗСУ [70, 72]. На виконання Указу Президента України від 6.06.2016 р. № 240/2016 «Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 20 травня 2016 року “Про Стратегічний оборонний бюлетень України”» у частині III «Механізм імплементації оборонної реформи» п. 3.4 передбачено внести зміни до законів України та інших нормативно-правових актів за напрямом «нормативно-правове врегулювання та створення системи медичного забезпечення військ (сил) з урахуванням євроатлантичного досвіду, у тому числі запровадження надан-

ня ефективної та кваліфікованої медичної допомоги, медичної реабілітації та оздоровлення військовослужбовців, удосконалення процедур замовлення і постачання медичного майна та медичної техніки», а також у частині III, відповідно до п. 4.2 «Побудова системи медичного забезпечення для надання належної медичної підтримки всім завданням сил оборони на період до 2020 року», передбачено утворення єдиної міжвідомчої системи медичного забезпечення для «надання належної медичної підтримки всім завданням сил оборони». Згідно з цим у частині V «Шляхи досягнення стратегічних цілей» на підставі положень «Стратегії національної безпеки України», «Военної доктрини України» та «Концепції розвитку сектора безпеки і оборони України» була визначена «Стратегічна ціль 4. Об'єднана система логістики і система медичного забезпечення», яка буде реалізована шляхом виконання «Оперативної цілі 4.2. Побудова системи медичного забезпечення для надання належної медичної підтримки всім завданням сил оборони»: «Очікуваний результат: створено систему медичного забезпечення, спроможну надавати відповідну медичну підтримку всім завданням, що стоять перед силами оборони України, яка функціонує відповідно до стандартів НАТО, і здатну робити внесок у функціонально сумісні медичні можливості для спільних місій з НАТО. Досягнуто необхідних спроможностей щодо розшуку поранених, їх медичної евакуації та надання необхідної допомоги і лікування. У діяльність військово-медичних служб упроваджено сучасні технології надання медичної допомоги і лікування поранених відповідно до стандартів медичної допомоги, клінічних протоколів та інших галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я. Унормовано питання використання можливостей системи охорони здоров'я у державі щодо надання медичної допомоги, лікування і медичної реабілітації поранених у рамках єдиного медичного простору, створено систему медичної реабілітації, яка забезпечує відновлення фізичних, психологічних і соціальних функцій для повернення до виконання обов'язків військової служби або соціальної та трудової адаптацію. Удосконалено систему підготовки та перепідготовки військово-медичних кадрів для сил оборони та запроваджено військово-медичну підготовку, яка забезпечить ефективне навчання стандартів надання медичної допомоги при бойовій травмі (патології). Створено медичну інформаційну систему складових сил оборони, що охоплює всі етапи медичної евакуації та процеси управління потоками пацієнтів, відповідає стандартам, доктринам та рекомендаціям НАТО. Досягнута ціль партнерства України — НАТО (G5404) «Реформування системи медичного забезпечення» [71, 72].

З метою вдосконалення МЗ ЗСУ, відповідно до Указу Президента України від 05.02.2016 р. № 39/261 «Про затвердження військово-адміністративного поділу території України» та нормативно-правового врегулювання питання лікування військовослужбовців у цивільних ЗОЗ в МО України було опрацьовано Проект Постанови КМ України «Про удосконалення

медичного забезпечення військовослужбовців, які беруть участь в антитерористичній операції на Сході України» та додатка 1 «Положення про Тимчасові функціональні об'єднання (ТФО) закладів охорони здоров'я адміністративно-територіальних одиниць», що передбачає виділення у найбільш потужних цивільних ЗОЗ державної та комунальної власності резерву профільних ліжок у межах до 30 % від ліжкового фонду, для надання своєчасної та якісної спеціалізованої медичної допомоги військовослужбовцям ЗСУ [8]. У подальшому Проект Постанови було врегульовано наказом МО України «Про затвердження адміністративно-територіальних зон відповідальності закладів охорони здоров'я Збройних Сил України за організацію медичного забезпечення» [36].

ТФО утворюються обласними державними адміністраціями й органами місцевого самоврядування за погодженням з МОЗ України і МО України на базі ЗОЗ, визначених КМ України. Підготовка ТФО до виконання завдань за призначенням, виділення резерву профільних ліжок, утворення та зберігання місячного запасу лікарських засобів, виробів медичного призначення, донорської крові та її препаратів здійснюється за замовленням МО України через МОЗ України за рахунок цільових видатків державного бюджету, передбачених для надання медичної допомоги. Однією з важливих вимог до ЗОЗ є забезпечення можливості прийому не менше 10–15 поранених (хворих) одночасно. Надання медичної допомоги і лікування поранених військовослужбовців має здійснюватися відповідно до стандартів та клінічних протоколів, затверджених МОЗ України. Для керівництва ТФО створюються групи управління, які очолюють заступники керівників структурних підрозділів з питань ОЗ обласних державних адміністрацій. Склад груп визначається керівниками обласних державних адміністрацій за погодженням з МОЗ та МО України. Загальне керівництво ТФО здійснюється МОЗ України, але для забезпечення ефективного управління ТФО та взаємодії з військовими лікувальними закладами з МО України направляєється її представник від органів управління медичним забезпеченням. НАМН України та вищі медичні навчальні заклади III–IV рівнів акредитації у разі необхідності підсилюють ЗОЗ медичними фахівцями необхідної спеціальності та кваліфікації [28]. Ці пункти Положення були доопрацьовані, затверджено Постановою КМ України від 11.05.2017 р. № 412 утворення Координаційного центру з питань організації діяльності медичних служб сил оборони та органів і ЗОЗ [46].

У подальшому на виконання Розпорядження КМ України від 24.05.2017 р. № 352-р «Деякі питання медичного забезпечення військовослужбовців, осіб рядового і начальницького складу та поліцейських, які беруть участь в антитерористичній операції» ці положення були доопрацьовані згідно зі спільним наказом МО та МОЗ України від 07.02.2018 р. № 49/180 та доповнені адміністративно-організаційними заходами щодо забезпечення надання консультативної та методичної допомоги закладам охорони здоров'я, що за-

лучаються для надання вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги військовослужбовцям [36, 49].

Створення ТФО є раціональним, економічно вигідним, доцільним і перспективним для формування системи медичного забезпечення військ в особливий період. Створення ТФО не матиме негативного впливу на стан системи ОЗ цивільного населення у визначених регіонах на відміну від ТерГБ, коли територіальні ЗОЗ цивільної системи ОЗ вилучатимуться для потреб МЗ військ цілісними комплексами [7].

Сьогодні головне місце у процесі реформування ЗСУ займає реорганізація військово-медичної служби, в першу чергу щодо організації, принципів та методів розшуку, надання ЕМД та евакуації поранених і хворих, з урахуванням досвіду збройних сил провідних європейських держав та членів НАТО [30]. Вирішення цих питань було розпочато ще в 2016 р. у рамках співпраці «Україна — НАТО» на основі впровадження системи управління військами — С4ISR та J-структури органів та рівнів військового управління відповідно до стандартів НАТО [19, 83, 84]. Згідно з єдиною військово-медичною доктриною НАТО (АJP-4.10(A)), медична логістика збройних сил Альянсу є загальним обов'язком медичних і логістичних служб. Координація роботи медичного персоналу та персоналу логістики (J4) дуже важлива, оскільки МЗ є частиною функціонального напрямку бойового забезпечення. Головними напрямками співпраці з іншими службами є: розроблення концепції та плану забезпечення; визначення вимог до функціонування; ресурсне забезпечення; визначення структур служб логістики й МЗ; розгортання, підтримка роботи та зміна дислокації лікувальних закладів; координація логістичних аспектів аеромедичної евакуації, причому планування та виконання завдань координуються з персоналом оперативного рівня (J3) авіаційного командування; вирішення питань виділення транспорту для медичної евакуації [5, 6, 78, 96].

На підставі «Стратегічного оборонного бюлетеня України» та вимог рішень РНБО України від 4.03.2016 р. «Про Концепцію розвитку сектора безпеки і оборони України» була затверджена Державна програма розвитку збройних сил на період до 2020 року, яка надає підґрунтя щодо реформування та розвитку ЗСУ й є завершальним циклом оборонного планування. Станом на 2016 рік МЗ ЗСУ було обтяжено низкою проблем, які за часи виконання програми планувалося вирішити, а саме: створення медичної інформаційної системи ЗСУ та єдиного органу управління МЗ; забезпечення сучасними засобами евакуації медичних підрозділів ЗСУ; перехід до підготовки та перепідготовки медичних кадрів у відповідності зі стандартами НАТО [9, 73]. Тому на виконання Розпорядження КМ України від 03.04.2017 р. № 275-р «Про затвердження середньострокового плану пріоритетних дій Уряду до 2020 року та плану пріоритетних дій Уряду на 2017 рік» у розділі V п. 4 «Безпека та оборона» було передбачено створення єдиного органу МЗ ЗСУ та забезпечення набуття ним спроможностей до кінця 2017 року.

На першому етапі, відповідно до Указу Президента України № 103/2017 від 08.04.2017 р. «Про затвердження Річної національної програми під егідою Комісії України — НАТО на 2017 рік», у п. 2.1.1.2 «Удосконалення системи матеріально-технічного та медичного забезпечення ЗС України» зазначено: протягом 2017 року реформувати Військово-медичний департамент МО України та Центральне військово-медичне управління ЗСУ у єдиний орган управління МЗ на стратегічному рівні — Головне військово-медичне управління (ГВМУ) з підпорядкуванням його Міністру оборони України, та затверджено 04.01.2018 р. відповідно до спільної Директиви МО України та Генерального штабу ЗСУ. На другому етапі — до 2020 року — під час реорганізації структури МО України і Генерального штабу ЗСУ планується підпорядкувати ГВМУ начальнику Генерального штабу — Головнокомандувачу ЗСУ, що дасть можливість сформувати ефективну систему управління МЗ військ від МО України до окремої військової частини через всі рівні військового управління. З метою уточнення і чіткого розмежування повноважень МО України та органів військового управління ЗСУ та на виконання наказу МО України від 29.03.2019 р. № 141 «Про трансформацію системи об'єднаного керівництва силами оборони та військового управління в ЗС України» у ГВМУ триває робота щодо визначення перспективної структури системи МЗ та її наближення до стандартів НАТО, визначення її функцій та завдань.

Реалізація положень і заходів «Стратегічного оборонного бюлетеня України» та трансформація системи МЗ ЗСУ з імплементацією доктринальних основ і організаційних засад МЗ збройних сил держав — членів НАТО обумовили запровадження «Настанови з медичного забезпечення ЗС України» на особливий період, яка враховує: положення «Принципів і політики щодо медико-санітарного забезпечення НАТО» (МС 0326/4) та «Спільної доктрини НАТО щодо медико-санітарного забезпечення» (АJP-4.10(B)) як основний нормативно-правовий акт військово-медичної служби Альянсу та нової дефініції — рівень медичного забезпечення, що відповідає прийнятому в НАТО визначенню «Role». З урахуванням впровадження в ЗСУ стандартів НАТО та відповідно до міжнародних вимог, термін «рівень медичного забезпечення» використовують в системі лікувально-евакуаційних заходів для розподілу (класифікації) медичних підрозділів і військово-медичних закладів на чотири категорії відповідно до завдань і спроможностей щодо надання медичної допомоги на етапах медичної евакуації поранених [14, 34].

З метою втілення стандартів Альянсу було застосовано директиву МС-411 (NATO Civil-Military Cooperation (CIMIC) Policy, 1997), в якій окреслені принципи та підходи до концепції цивільно-військового співробітництва (ЦВС) у НАТО. Ці принципи були відображені та детально пояснені у 2003 році у доктрині ЦВС (АJP-09). Слід зауважити, що директива стосується стратегічного рівня ЦВС, доктрина охоплює оперативний рівень його застосування, а на

тактичному рівні засади ЦВС визначені у тактиці, методах та процедурах, еволюція поглядів яких переглянута у 2013 році (АЖР-3.4.9) з метою пристосування до сучасних викликів та вимог, а також внесення необхідних змін у бачення ЦВС [75]. На підставі впровадження «Доктрини НАТО щодо цивільно-військової медичної взаємодії» (AJMedP-6) одним із напрямків реформування ЗСУ та їх розвитку є модернізація системи МЗ із максимальною інтеграцією її з цивільною системою ОЗ [7, 15].

У подальшому, відповідно до стратегічного курсу держави на набуття членства в НАТО, на початку 2018 року була затверджена «Річна національна програма під егідою Комісії Україна — НАТО на 2018 рік», яка є системним стратегічним документом у сфері євроатлантичної інтеграції України, реформування сектора безпеки і оборони України відповідно до стандартів і рекомендацій Альянсу. В розділі II п. 2.1 «Оборонні/військові питання. Реформування сектора безпеки і оборони України» визначено середньострокові цілі, які планується реалізувати до 2020 року, та пріоритетні завдання на 2018 рік, що передбачає системне запровадження цілеспрямованих та планомірних заходів стосовно реформування військової медицини на основі створення системи МЗ сил оборони, яка здатна робити внесок у функціонально сумісні медичні спроможності спільних із НАТО місій. У першу чергу буде упроваджено сучасні технології надання медичної допомоги і лікування поранених відповідно до стандартів медичної допомоги, клінічних протоколів та інших галузевих стандартів у сфері ОЗ держав — членів НАТО, а саме: створення медичної інформаційної системи складових сил оборони, що охоплює всі етапи медичної евакуації та процеси управління потоками пацієнтів, згідно зі стандартами, доктринами та рекомендаціями НАТО; створення єдиної системи логістики, удосконалення системи управління медичним забезпеченням та мережі військово-медичних закладів ЗСУ відповідно до принципів та стандартів НАТО, насамперед це набуття військово-медичним персоналом та особовим складом логістики ЗСУ навичок роботи в медичній інформаційній та координаційній системі (MEDICS), медичній інформаційно-адміністративній системі (MIMS), системах НАТО із забезпечення розгортання і пересування військ (ADAMS), прийому, підготовки та зосередження матеріальних засобів (CORSOM), контролю за переміщенням військ (EVE), а також у системі звітування з питань медичного забезпечення та логістики (LOGREP), сучасних електронних системах реєстрації пацієнтів та травм; оновлення матеріально-технічної бази мобільних госпіталів з метою досягнення взаємосумісності з НАТО та модульного принципу їх формування; підготовка та забезпечення медичної служби засобами розшуку поранених, транспортними засобами медичної та аеромедичної евакуації, зокрема броньованими, сучасним комплектно-табельним оснащенням для надання медичної допомоги; участь представників медичної служби ЗСУ у міжнародних

заходах у межах «Індивідуальної програми партнерства між Україною та НАТО», а також у міжнародних навчальних курсах з медичного забезпечення та стажуванні в ЗОЗ оборонних відомств провідних держав світу, медичних польових навчаннях [74].

У цілому, на підставі Закону України «Про особливості державної політики із забезпечення державного суверенітету України на тимчасово окупованих територіях у Донецькій та Луганській областях» (18.01.2018 р. ухвалений Верховною Радою України та підписаний Президентом України 20 лютого 2018 року), з 30 квітня 2018 року розпочато Операцію об'єднаних сил, що дозволило радикально покращити взаємодію, планування, організацію та виконання заходів щодо відсічі збройній агресії. Наприклад, з метою досягнення цілі партнерства Україна — НАТО (G5404), відповідно до пункту пріоритетного завдання «Реформування системи медичного забезпечення» на 2018 рік та на виконання Постанови КМ України від 27.12.2018 р. № 1208 «Про затвердження Порядку логістичного забезпечення сил оборони під час виконання завдань оборони держави, захисту її суверенітету, територіальної цілісності та недоторканності», згідно з п. 20, було розпочато запровадження об'єднаної системи логістики і, зокрема, системи МЗ сил оборони, «для ефективного виконання завдань логістичного забезпечення сил оборони під час їх застосування між силами оборони та центральними (місцевими) органами виконавчої влади, іншими державними органами, органами місцевого самоврядування».

Отже, концепція цивільно-військової уніфікації ЕМД — це організаційно-методична складова процесу реформування системи ОЗ України, що варто розглядати як складову національної безпеки держави.

Висновки та пропозиції

1. Відповідно до Указу Президента України «Про Національну стратегію реформування системи охорони здоров'я в Україні на період 2015–2020 рр.», аналіз основних системних принципів організації надання ЕМД на сучасному етапі реформування системи ОЗ в Україні підтвердив концептуальний підхід щодо прийняття управлінських рішень МОЗ та нормативно-правових актів, які регламентують етапи реформування підсистеми ЕМД і практику його реалізації в Україні впродовж 2017–2019 рр.

2. Виклики сьогодення вимагають цілеспрямованого впровадження єдиних уніфікованих протоколів з надання ЕМД для відповідних фахівців профільних міністерств, відомств та ЗОЗ усіх форм власності, із запровадженням до програм навчання з медицини невідкладних станів міжнародних програм: BLS, ALS, ACLS, ATLS, PALS, MALS та TISS. Розробити та затвердити стандарт на автомобілі та їх табель оснащення відповідно до прийнятих протоколів, а також диспетчерської служби з відповідними протоколами фахівця — диспетчера ЕМД.

3. Вирішення першочергових питань на ранньому госпітальному етапі з надання ЕМД, можливо, зі створенням відділень (палат) невідкладної медичної

допомоги багатопрофільних лікарень, центрів травми трьох рівнів та інформаційно-консультативних токсикологічних центрів, зокрема відновити в Україні центральний рівень служби медицини катастроф з утворенням мобільних формувань. Доведено, що досвід, набутий практичними лікарями з надання допомоги постраждалим із травмою, є неоціненним при наданні гуманітарної допомоги населенню від НС природного і техногенного характеру, а також у разі терористичних актів та військових операцій. Керівники хірургічних бригад (загальні хірурги першої та вищої категорії) закладів охорони здоров'я, які сертифіковані як «центр травми», повинні проходити спеціальну післядипломну підготовку з торакальної хірургії (160 годин), травматології (160 годин), інтенсивної терапії та реанімації (160 годин) з уведенням спеціальності «хірургія пошкоджень» (Trauma Surgery, відповідно до кваліфікаційних вимог Американської асоціації хірургії).

4. Створення Національного реєстру травм, аналіз якого, по-перше, міг би застосовуватися для визначення важливості й масштабу впливу наслідків травмування на здоров'я людей, а по-друге — для сприяння розробці ефективних управлінських рішень та їх контролю. Ретельне дослідження даних про травматизм для визначення того, «хто, що, коли, де і як виникла травма?», є першим кроком моделі запобігання.

5. Виконання протоколів з надання ЕМД в умовах НС військового характеру потребує об'єднання спроможностей і зусиль медичних служб ЗСУ та інших структур сектора безпеки держави, а також ЗОЗ та закладів цивільного захисту, об'єднаних основними нормативно-правовими актами — «Военно-медичною доктриною України» та вимогами Закону України «Про екстрену медичну допомогу». Поєднання ресурсів цивільної та військової ланок ОЗ на єдиних принципах надання ЕМД дозволить сформувати дієву загальнодержавну систему ЕМД.

6. Для успішної реалізації державної програми реформування системи ОЗ в Україні в першу чергу слід розрахувати фактичну потребу бюджетного фінансування для забезпечення у повному обсязі фонду заробітної плати працівників підсистеми ЕМД та оснащення матеріально-технічної бази відповідно до міжнародних стандартів надання ЕМД. Внести зміни до додатка 2 Постанови КМ України від 30.08.2002 р. № 1298 щодо встановлення більш високих тарифних розрядів «Єдиної тарифної сітки розрядів і коефіцієнтів з оплати праці працівників установ, закладів та організацій окремих галузей бюджетної сфери» — працівників служби ЕМД. Відповідно до цього у Державному бюджеті передбачити додаткові видатки на ОЗ за КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру».

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

Список літератури

1. Аналітична доповідь до щорічного Послання Президента України до Верховної Ради України «Про внутрішнє та зовнішнє становище України в 2017 році». К.: НІСД, 2017. 928 с. (див. с. 388-395).
2. Бадюк М.І., Ковида Д.В., Микита О.О. Нормативно-правова база медичного забезпечення ЗСУ в умовах запровадження стандартів НАТО. *Екстрена медицина: від науки до практики*. 2017. № 2(23). С. 11-20
3. Бакай А.Є. Державне регулювання медичного забезпечення населення України в надзвичайних ситуаціях: стан дослідженості проблеми. *Інвестиції: практика та досвід*. 2016. № 23. С. 93-99.
4. Біла книга лікування тяжко поранених: рекомендації відносно структури, організації та устаткування для лікування тяжко поранених в Федеративній Республіці Німеччина. Німецьке товариство травматологічної хірургії. Берлін, 2006.
5. Білоус М.В., Шматенко О.П., Рижов О.А., Дроздов Д.В. Основні аспекти медичного постачання у збройних силах держав — членів НАТО. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 2(21). С. 102-109.
6. Білоус М.В., Шматенко О.П., Рижов О.А., Приходько Т.В. Система медичного постачання Збройних Сил України: фокус на інтеграцію. *Вісник фармації*. 2019. № 2(98). С. 41-47.
7. Білий В.Я., Жаховський В.О., Лівінський В.Г., Кудренко М.В., Мельник І.П. Розвиток системи лікувально-евакуаційних заходів як основи медичного забезпечення військ в особливий період. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. № 4(40). С. 12-18. <https://doi.org/10.24959/nphj.19.7>
8. Верба А.В. Стан та проблемні питання медичного забезпечення в зоні проведення антитерористичної операції в різні періоди. *Медичне забезпечення антитерористичної операції: науково-організаційні та медико-соціальні аспекти: збірник наукових праць: за заг. ред. академіків НАН України Цимбалюка В.І. та Сердюка А.М. К.: ДП «НВЦ «Пріоритети», 2016. 316 с. С. 15-26.*
9. *Військова медицина та реформи в Україні "Battlefield medicine and Reform in Ukraine": доповідь / Центр передової військової медицини НАТО (багатонаціональна медична група аналізу отриманого досвіду, 4-й семінар з вивчення медичного досвіду, за прямої підтримки Командування ОЗС НАТО з питань трансформації, Оперативного командування (ОЗС) НАТО та Комітету керівників військово-медичних служб країн НАТО. Будапешт, Угорщина, 6–7 вересня 2016. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.coemed.org/news-a-events/conferences/396-1st-multinational-medical-ll-team-meeting>*
10. Волянський П.Б., Печиборщ В.П., Якимець В.М., Вороненко В.В., Хижняк М.І. Медичний захист населення в надзвичайних ситуаціях в єдиній державній системі цивільного захисту: керівництво. Київ: Видавництво Людмила, 2019. 693 с.
11. Державна служба статистики України. Демографічний щорічник «Населення України за 2016 рік». Кількість померлих за причинами смерті, статтю та типом поселень у 2016 році. 2017. 109 с.
12. Крилюк В.О., Гур'єв С.О., Іскра Н.І., Гудима А.А., Соловійов О.С., Кузьмін В.Ю., Максименко М.А., Кузьмінський І.В., Доморацький О.Е., Гродецький В.К., Сурков Д.М., Дзецюх Т.І., Самофал Ю.Є., Крижевський В.В. *Екстрена медична допомога травмованим на догоспітальному етапі: навчальний посібник*. Київ, 2017. 400 с.

13. Жаховський В.О. Єдиний медичний простір як елемент формування медичного потенціалу держави. Україна. Здоров'я нації. 2016. № 4/1(41). С. 82-86.
14. Жаховський В.О., Лівінський В.Г. Роль та значення дефініцій у військовій медицині. Сучасні аспекти військової медицини. 2019. Вип. 26(1). С. 3-19. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Savt_2019_26\(1\)_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Savt_2019_26(1)_3)
15. Жаховський В.О., Лівінський В.Г. Воєнно-медична доктрина України: її місце серед нормативно-правових актів держави та роль у формуванні системи медичного забезпечення військовослужбовців і цивільного населення у воєнний час. Вісник Національного університету оборони України. 2014. № 6(43). С. 397-403.
16. Жаховський В.О., Лівінський В.Г., Кудренко М.В., Слабкий Г.О., Мельник І.П. Нормативно-правові засади, стан та перспективи формування моделі єдиного медичного простору в Україні. Україна. Здоров'я нації. 2017. № 3(44). С. 106-114.
17. Законопроект «Про внесення змін до Бюджетного кодексу України щодо забезпечення державних фінансових гарантій надання медичних послуг та лікарських засобів» від 21 червня 2017 р. № 6604.
18. Законопроект «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» від 6 червня 2017 р. № 6327.
19. Збірник наукових праць Центру воєнно-стратегічних досліджень Національного університету оборони України імені Івана Черняхівського. 2018. № 3(64). 146 с.
20. Звіт щодо стану процесу формування госпітальних округів та госпітальних рад. К.: Центр «Ейдос», 2018. 36 с.
21. Іскра Н.І., Печиборць В.П., Кузьмін В.Ю. Особливості планування функцій та структури відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги багатoproфільних лікарень на основі досвіду США. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. 2016. № 5. С. 5-13.
22. Коваль О.В. Удосконалення державної кадрової політики в Збройних Силах України. Державне управління та місцеве самоврядування: зб. наук. пр. Редкол.: С.М. Серьогін (голов. ред.) [та ін.]. Дніпро ДРІДУ НАДУ, 2017. Вип. 4(35). С. 163-173.
23. Ковригіна В.Є. Міжнародно-правова регламентація екстреної медичної допомоги в Україні. Науковий вісник Херсонського державного університету. Серія «Юридичні науки». 2015. Вип. 3-2. Т. 4. С. 132-140.
24. Кодекс цивільного захисту України від 02.10.2012 р. № 5403-VI (із змінами і доповненнями, внесеними законами України: № 224-VII від 14.05.2013 р., № 353-VII від 20.06.2013 р., № 1166-VII від 27.03.2014 р., № 124-VIII від 15.01.2015 р., № 766-VIII від 10.11.2015 р., № 1404-VIII від 02.06.2016 р., № 2020-VIII від 13.04.2017 р. та № 2581-VIII від 02.10.2018 р.).
25. Комітет з питань соціальної політики, зайнятості та пенсійного забезпечення (протокол № 107 від 19 грудня 2018 року) «Про результати засідання Консультативної ради з питань удосконалення медичної реформи при Комітеті Верховної Ради України з питань соціальної політики, зайнятості та пенсійного забезпечення».
26. Конституція України, прийнята на п'ятій сесії Верховної Ради України 28.06.1996 р. Відомості Верховної Ради України. 1996. № 30.
27. Концепція розвитку системи громадського здоров'я в Україні (схвалена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 р. № 1002-р) [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.kmu.gov.ua/control/uk/cardnpd?docid=249618799>
28. Лівінський В.Г. Обґрунтування нового механізму використання системи цивільної охорони здоров'я для лікування поранених і хворих військовослужбовців шляхом створення тимчасових функціональних об'єднань. Україна. Здоров'я нації. 2016. № 4/1(41). С. 63-68.
29. Медицина катастроф. Військова медицина: рек. анотований бібліогр. покажч.; уклад.: Н.Б. Гавриш, В.В. Хівренко, І.М. Лазоренко, Л.М. Драган. Х., 2018. 36 с.
30. Гур'єв С.О., Шкатула Ю.В., Печиборць В.П., Іскра Н.І., Бадіон Ю.О. Медичний захист військ. Суми: Видавництво СумДУ, 2017. 176 с.
31. Микита О.О. Комплексний аналіз управління якістю медичної допомоги на основі стандартизації медичного забезпечення збройних сил і цивільної охорони здоров'я. Екстрена медицина: від науки до практики. 2016. № 1(17). С. 29-43.
32. Мороз Є.Д., Близнюк М.Д., Гуселетова Н.В., Крилюк В.О., Новіков Ф.М., Максименко М.А., Іванов В.І., Трофімова К.П., Кузьмін В.Ю., Дорош В.М., Сидоренко Д.М. Науковий аналіз організаційно-функціональної структури наявної системи медичного захисту населення України під час проведення антитерористичної операції. Екстрена медицина: від науки до практики. 2016. № 2(18). С. 10-17.
33. Мороз Є.Д., Близнюк М.Д., Гуселетова Н.В., Крилюк В.О., Новіков Ф.М., Максименко М.А., Трофімова К.П., Іванов В.І., Кузьмін В.Ю. Особливості системи медичного захисту населення України під час проведення контртерористичних операцій. Екстрена медицина: від науки до практики. 2017. № 2. С. 21-27.
34. Наказ Генерального штабу Збройних Сил України від 11.02.2019 р. № 60 «Про затвердження Настанови з медичного забезпечення Збройних сил України на особливий період».
35. Наказ Міністерства внутрішніх справ України від 18.08.2014 р. № 831 «Порядок організації медичного забезпечення в системі Державної служби України з надзвичайних ситуацій».
36. Наказ Міністерства оборони України від 16.11.2016 р. № 608 «Про затвердження адміністративно-територіальних зон відповідальності закладів охорони здоров'я Збройних Сил України за організацію медичного забезпечення».
37. Наказ МОЗ України від 01.08.2011 р. № 454 «Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 року».
38. Наказ МОЗ від 18.12.2017 р. № 1621 «Про внесення змін до Примірного положення про госпітальний округ».
39. Наказ МОЗ України від 19.10.2018 р. № 1881 «Про затвердження Об'єму надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, що повинен забезпечуватися багатoproфільними лікарнями інтенсивного лікування першого та другого рівня, та змін до Порядку регіоналізації перинатальної допомоги» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1292-18#n16>
40. Наказ МОЗ від 25.03.2019 р. № 667 «Положення про функціональну підсистему медичного захисту населення» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-25032019--667-pro-zatverdzhennja-polozhennja-pro-funkcionalnu-pidsistemu-medichnogo-zahistu-naseleennja>
41. Наказ МОЗ України від 05.06.2019 р. № 1269 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних докумен-

тів зі стандартизації екстреної медичної допомоги» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-05062019-1269-pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhenja-mediko-tehnologichnih-dokumentiv-zi-standartizacii-ekstrenoi-medichnoi-dopomogi>

42. Новіков Ф.М., Кузьмін В.Ю., Кушнір В.А., Дворський П.Д., Шуригін О.Ю. Мобільні медичні формування цивільного захисту населення України як компонент єдиної системи екстреної медичної допомоги в особливий період (воєнний час). Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання екстреної медичної допомоги» (13 липня 2011 р., м. Кам'янець-Подільський). Кам'янець-Подільський, 2011. С. 15-16.

43. Нормативно-правові основи реорганізації системи реагування та ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій на територіальному рівні (довідковий посібник) / С.О. Гур'єв, Г.Г. Роцін, М.Д. Близнюк [та ін.]; за ред. С.О. Гур'єва. Київ, 2013. 84 с.

44. Постанова Верховної Ради України від 21.04.2016 р. № 1338-VIII «Про Рекомендації парламентських слухань на тему: “Про реформу охорони здоров'я в Україні”».

45. Постанова Кабінету Міністрів України від 16.10.1995 р. № 819 «Про взаємодію медичних служб Збройних Сил та інших військових формувань із державною системою охорони здоров'я і про створення загальнодержавної системи екстремальної медицини» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/819-95-n>

46. Постанова Кабінету Міністрів України від 11.05.2017 р. № 412 «Про утворення Координаційного центру з питань організації діяльності медичних служб сил оборони та органів і закладів охорони здоров'я» [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.kmu.gov.ua/control/uk/newsnpd?fromDate=05.10.2006&npdList_stind=181

47. Постанова Кабінету Міністрів України від 31.10.2018 р. № 910 «Про затвердження Воєнно-медичної доктрини України».

48. Постанова Кабінету Міністрів України від 27.11.2019 р. № 1074 «Деякі питання створення госпітальних округів».

49. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 24.05.2017 р. № 352-р «Деякі питання медичного забезпечення військовослужбовців, осіб рядового і начальницького складу та поліцейських, які беруть участь в антитерористичній операції» (назва Розпорядження із змінами, внесені згідно з Постановою КМ № 331 від 11.04.2018 р. «...та здійсненні заходів із забезпечення національної безпеки і оборони, відсічі і стримування збройної агресії Російської Федерації у Донецькій та Луганській областях»).

50. Розпорядження Кабінету Міністрів України від 22.05.2019 р. № 383-р «Про схвалення концепції розвитку системи екстреної медичної допомоги».

51. Роль та місце військової медицини в єдиному медичному просторі України щодо реалізації державної політики в галузі охорони здоров'я: круглий стіл. К.: НАДУ при Президентові України, 12 грудня 2014 р.

52. Роцін Г.Г., Смайлі Деніел, Цуглевич Я.М., Синельнік С.В., Кузьмін В.Ю., Мазуренко О.В., Сличко І.Й., Іванов В.І. Міжвідомча цивільно-військова уніфікація догоспітальної екстреної медичної допомоги. Матеріали VIII Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 17–19 квітня 2019 р. С. 63.

53. Роцін Г.Г., Зозуля І.С., Смайлі Деніел, Рогов А.В., Близнюк М.Д., Іванов В.І., Теслюк М. Шляхи інтеграції міжнародних

принципів надання екстреної медичної допомоги в систему охорони здоров'я України. Матеріали VII Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 25–27 квітня 2018 р. С. 39-40.

54. Роцін Г.Г., Кузьмін В.Ю., Мороз Є.Д., Близнюк М.Д., Крилюк В.О., Новіков Ф.М., Іванов В.І., Дорош В.М. Удосконалення медико-технологічного забезпечення відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги багатопрофільної лікарні (аналітичний огляд літератури). Медицина невідкладних станів. 2017. № 2(81). С. 21-27. doi: 10.22141/2224-0586.2.81.2017.99688.

55. Роцін Г.Г., Мазуренко О.В., Дорош В.М., Пагава О.З., Іванов В.І. Реформування системи екстреної медичної допомоги постраждалим на ранньому госпітальному етапі. Клінічна хірургія. 2019. № 86(5). С. 72-78. doi: 10.26779/2522-1396.2019.05.7.

56. Роцін Г.Г., Мазуренко О.В., Кузьмін В.Ю. Підготовка лікарів та військовослужбовців силових відомств за програмами тактичної медицини ТССС та ТЕСС. Збірник наукових праць НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2015, січень. С. 154-155.

57. Роцін Г.Г., Мазуренко О.В., Терент'єва А.В., Іскра І.А. Деякі питання міжвідомчої координації в процесі подолання медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій. Економіка та держава. 2010. № 2. С. 93-95.

58. Роцін Г.Г., Рогов А.В., Мороз Є.Д., Цуглевич Я.М., Близнюк М.Д., Іванов В.І. Стан реформування екстреної медичної допомоги в Україні. Матеріали VIII Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 17–19 квітня 2019 р. С. 63.

59. Роцін Г.Г., Хімїон Л.В., Матюха Л.Ф., Іванов В.І., Назаренко І.І. Виклики сучасного світу — підготовка лікарів з медицини катастроф. Сімейна медицина. 2017. № 4(72). С. 22-27.

60. Роцін Г.Г., Цуглевич Я.М., Смоланка В.І., Іванов В.І. Інтеграційні напрями розвитку екстреної медичної допомоги в Україні відповідно до міжнародних вимог. Екстрена медицина: від науки до практики. 2018. № 2(28). С. 25-38.

61. Савицький В.Л., Власенко О.М., Стриженко В.І., Булах О.Ю. Система медичного забезпечення військ (сил) — складова загальнодержавної політики охорони здоров'я громадян України. Трансформування та розвиток Збройних Сил України. Наука і оборона. 2014. Вип. 2. С. 27-33.

62. Сличко І.Й., Роцін Г.Г., Мазуренко О.В. Особливості післядипломного військово-медичного навчання лікарів. Матеріали VIII Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 17–19 квітня 2019 р. С. 65.

63. Сохін О.О. Взаємодія різних міністерств і відомств США у ліквідації катастроф. Надзвичайна ситуація. 2000. № 8–9. С. 42-44.

64. Спільний Наказ МО та МОЗ України від 07.02.2018 р. № 49/180 «Про визначення механізму надання вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги військовослужбовцям, які беруть участь в антитерористичній операції».

65. Стандарт підготовки І-СТ-3 (вид. 2): підготовка військовослужбовця з тактичної медицини. К.: МП «Леся», 2015. 148 с.

66. Стрельников М.О., Бадюк М.І., Гудима А.А., Горебець М.М. Проблемні питання організації надання екстреної медичної допомоги у Збройних Силах України. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2016. № 2(68). С. 20-26.
67. Тактика ліквідування надзвичайних ситуацій: Курс лекцій / І.М. Неклонський. Х.: НУЦЗУ, 2017. 367 с.
68. Тактична медицина для підрозділів спеціального призначення. ПП «МВЦ «Медінформ». К., 2016. 146 с.
69. Указ Президента від 12.03.2015 р. № 139/2015 «Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 18 лютого 2015 року “Про додаткові заходи щодо зміцнення національної безпеки України”».
70. Указ Президента України від 24.09.2015 р. № 555/2015 «Про рішення РНБО України від 02.09.2015 р. “Про нову редакцію Воєнної доктрини України”» [Електронний документ]. Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/555/2015>
71. Указ Президента України 14.03.2016 р. № 92/2016 «Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 04.03.2016 р. “Про Концепцію розвитку сектору безпеки і оборони України”».
72. Указ Президента України від 6.06.2016 р. № 240/2016 «Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 20.05.2016 р. “Про Стратегічний оборонний бюлетень України”».
73. Указ Президента України від 22.03.2017 р. № 73/201 «Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 29.12.2016 р. “Про Державну програму розвитку Збройних Сил України на період до 2020 року”».
74. Указ Президента України від 28.03.2018 р. № 89/2018 «Річна Національна програма під егідою Комісії Україна — НАТО на 2018 рік».
75. Цивільно-військове співробітництво за стандартами НАТО: навчальний посібник. К.: НУОУ ім. Івана Черняхівського, 2015. 87 с.
76. Шуляк В.І. Міжнародний досвід застосування інтегрованого клінічного протоколу в медичній практиці (огляд літератури). Укр. мед. часопис. 2010. № 5(79). С. 41-44.
77. Формування мережі закладів охорони здоров'я об'єднаної територіальної громади. Бібліотека головного лікаря та голови профкому закладу охорони здоров'я. Львів, 2016. Вип. 11. 110 с.
78. Allied Joint Doctrine for Medical Support. Edition B. Version 1: NATO standard AJP-4.10. 2015. 170 p. [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457142/20150824-AJP_4_10_med_spt_uk.pdf.
79. American College of Surgeons. Resources for Optimal Care of the Injured Patient, 2006. Chicago, IL: ACS; 2007 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://usaistr.amed.mil/cpgs.html>
80. Boyle Michael F., Kirkpatrick Daniel G., Vaughan C., Wertz B., Cann M., Ponte D., Mirabello M., Sharpe M., Katz S., Pierre Jean St. The Healthcare Executive's Guide to Urgent Care Centers and Freestanding Eds. Health Leaders Media. Printed in the USA. 2015. 231 p.
81. Butler F.K. Tactical combat casualty care in special operations. Military Medicine. 1996. Vol. 161. P. 1-16.
82. Cardiopulmonary resuscitation (VHA directive 1177). Department of Veterans Affairs Veterans Health Administration Washington, DC 20420. Transmittal Sheet, August 28, 2018. 12 p.
83. Command, Control, Communications, Computers, Intelligence, Surveillance and Reconnaissance (C4ISR) [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.lockheedmartin.com/us/what-we-do/aerospace-defense/c4isr.html>
84. Defence Resource Management Information System In-Service Support. www.forces.gc.ca (англійська). National Defence and the Canadian Armed Forces. 2015.
85. Dick W.F. Anglo-American vs. Franco-German emergency medical services system. Prehosp. Disaster Med. Vol. 18. Is. 1 March 2003. P. 29-37. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://doi.org/10.1017/S1049023X00000650>
86. Emergency medical services System in the European. 2008. 194 p.
87. Emergency medical services (EMS) Agenda For The Future: Integration of Health Services. 2010. 96 p.
88. Emergency Medical Services in the Warm Zone Active Shooter Best Practice Guide Version 1.0. New Hampshire Bureau of Emergency Medical Services. 2015. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.nh.gov/safety/divisions/fstems/ems/documents/warmzoneactiveshooter.docx>.
89. Emergency Management Plan For Mass Casualty Incidents [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.downstate.edu/emergency_medicine/pdf/KCHCSection03.pdf
90. FEMA [Електронний ресурс]. 2009. Режим доступу: <http://www.fema.gov/about/divisions/mitigation.htm>
91. Health Care Systems in the EU Comparative Study. Luxembourg: European Parliament, 1998. 141 p.
92. Health Services Research into European Policy and Practice. Final report of the HSREPP project. Health Services Research in Europe. Utrecht: NIVEL, 2011. 254 p.
93. Ho V., Metcalfe L., Dark C., Vu L., Weber E., Shelton G. Jr., Underwood H.R. Comparing Utilization and Costs of Care in Freestanding Emergency Departments, Hospital Emergency Departments, and Urgent Care Centers. Ann. Emerg. Med. 2017 Dec. 70(6). 846-857. e3. [Електронний ресурс]. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.12.006
94. Maier Ronald V. New Concepts in Trauma. Am. J. Surg. 1997. 173. P. 47-48.
95. Santa Clara County Emergency medical services (EMS) communications system guide — Reference EMS 818. 2015. 22 p.
96. Standard: NATO — AJP-4.10. Allied Joint Doctrine For Medical Support [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://standards.globalspec.com/std/9930061/nato-ajp-4-10>
97. Standard: NATO — AJMEDP_5. Allied Joint Doctrine For Medical Communications And Information Systems (MEDCIS) [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://standards.globalspec.com/std/1668455/nato-ajmedp-5>
98. SWAT standards for law enforcement agencies. National Tactical Officers Association. 2008. 56 p [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://ntoa.org/massemail/swatstandards.pdf>.
99. Washington DC 20350-2000. NAVY Emergency Medical Services Program. Department of the NAVY, Office of the Chief of Naval Operations, 2000 NAVY Pentagon (Opnavinst 11320.27A N46). 21 Feb 2019. 12 p. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.secnv.navy.mil/doni/Directives/11000%20Facilities%20and%20Land%20Management%20Ashore/11-300%20Utilities%20Services/11320.27A.pdf>

Отримано/Received 12.01.2020

Рецензовано/Revised 27.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.02.2020 ■

Рошин Г.Г.¹, Синельник С.В.¹, Кузьмин В.Ю.¹, Мазуренко О.В.¹, Сличко И.И.¹, Мороз Е.Д.², Близнюк Н.Д.², Печиборщ В.П.², Крылюк В.Е.², Новиков Ф.Н.², Дворский П.Д.², Иванов В.И.², Кереселидзе Г.Л.², Дорош В.Н.³, Сидоренко Д.Н.³, Дениел Смайли⁴, Рогов А.В.⁵, Саранов В.Ф.⁶, Вервейко И.О.⁶

¹ Національна медичинська академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра медицины катастроф и военно-медицинской подготовки, г. Киев, Украина

² ГУ «Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

³ Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Киев, Украина

⁴ Служба экстренной медицинской помощи и медицины катастроф, штат Калифорния, г. Сакраменто, США

⁵ ВГО «Всеукраинская ассоциация работников скорой неотложной медицинской помощи и медицины катастроф», г. Киев, Украина

⁶ Коммунальное некоммерческое предприятие «Волновихская центральная районная больница», г. Волновиха, Украина

Межведомственная военно-гражданская унификация экстренной медицинской помощи в соответствии с реформированием системы здравоохранения Украины (аналитический обзор литературы)

Резюме. На основании положений Военно-медицинской доктрины Украины и Концепции реформы системы экстренной медицинской помощи, с целью формирования единого методологического подхода к оптимизации логистического управления системой провести анализ организации предоставления экстренной медицинской помощи и медицинского обеспечения Вооруженных Сил Украины и гражданского населения в особый период государства, что в рамках единого медицинского пространства рассматривается как ключевой стандарт прав человека и юридический вызов в сфере здравоохранения Украины. На основании концептуального подхода к реформированию системы здравоохранения Украины и практики его реализации, в том числе в особый период государства, проведен анализ международного и национального законодательства, нормативно-правовых актов Украины, управленческих решений правительственного и ведомственного уровней, в том числе протокольного характера, Министерства здравоохранения Украины, Министерства обороны Украины и Государственной службы Украины по чрезвычайным ситуациям, регламентирующих этапы реформирования подсистемы экстренной медицинской помощи, а также определение их соотношения и особенностей межведомственного

административно-правового регулирования. Предметом исследования было медицинское обеспечение военнослужащих и гражданского населения в соответствии с требованиями медицинской защиты в условиях чрезвычайных ситуаций военного характера. Аналитический обзор проведен при выполнении научно-исследовательской работы «Разработка принципов отраслевого и межведомственного взаимодействия при оказании экстренной медицинской помощи населению на территориях проведения антитеррористических операций и при чрезвычайных ситуациях с массовым поражением людей», которая утверждена МЗ Украины (№ гос. регистрации 0118U1140, выполнение — 2018–2020 гг. в НМАПО им. П.Л. Шупика, руководитель д.м.н., проф. Рошин Г.Г.), и «Научное обоснование принципов и методов функционирования службы медицины катастроф как механизма военно-гражданского сотрудничества в системе гражданской защиты населения» (№ гос. регистрации 0118U003653, выполнение — 2018–2019 гг. в ГУ «УНПЦ ЭМП и МК МЗ Украины», руководитель д.м.н. Печиборщ В.П.).

Ключевые слова: экстренная медицинская помощь; реформирование системы здравоохранения Украины; медицинское обеспечение НАТО; обзор

G.G. Roschin¹, S.V. Sinelnik¹, V.Yu. Kuzmin², O.V. Mazurenko¹, I.Y. Slychko¹, Ye.D. Moroz², M.D. Blyzniuk², V.P. Pechiborshch², V.O. Kryliuk², F.M. Novikov², P.D. Dvorskiy², V.I. Ivanov², G.L. Kereselidze², V.M. Dorosh³, D.M. Sidorenko³, Daniel Smiley⁴, A.V. Rogov⁵, V.F. Saranov⁶, I.O. Vervejko⁶

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³ Kyiv Municipal Clinical Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine

⁴ Emergency Medical Services Authority, Sacramento, California, USA

⁵ All-Ukrainian Public Organization "Association of Emergency Care and Disaster Medicine Workers", Kyiv, Ukraine

⁶ Municipal Non-Commercial Enterprise "Volnovakha Central District Hospital", Volnovakha, Donetsk Region, Ukraine

Interagency civil military unification of emergency medical care in line with the reform of the health care system of Ukraine (analytical literature review)

Abstract. On the basis of the provisions of the Military medical doctrine of Ukraine and the concept of reforming the emergency medical care system, in order to form a unified methodological approach to optimization of the logistic management of the system, to analyze the organization of emergency medical care and medical support of the Armed Forces of Ukraine and civilians in a special period of the state that within the single medical space is considered as a key human rights standard and a legal challenge in the health sector of Ukraine. Based on the conceptual approach to reforming the health care system of Ukraine and the practice of its implementation, particularly during the special period of the state, an analysis was performed of international and national legislation, normative legal acts of Ukraine, administrative decisions of the governmental and departmental levels, including the protocol nature of the Ministry of Health Care of Ukraine, Ministry of Defense of Ukraine and State Emergency Service of Ukraine, which regulate the stages of reforming the emergency medical care subsystem, as well as the definition of their correlation and features of interagency administrative regulation. The subject of the study was medical support for service-men and civilians in accordance with the requirements of medical

protection in conditions of military emergency. The analysis of the basic system principles for organization of providing emergency medical care at the current stage of reforming the health care system in Ukraine confirmed the conceptual approach to the management decisions of the Ministry of Health and normative legal acts that regulate the stages of reforming the emergency medical care subsystem and practice of its implementation in Ukraine in 2017–2019. In order to achieve NATO-Ukraine Partnership Goal (G5404), the reform process in the Ukrainian Armed Forces during the special period of the state concerns the reorganization of the military medical service, which takes into account: the provisions of the NATO Principles and Policies of Medical Support (IAW MC0326/4) and the Allied Joint Doctrine for Medical Support (NATO Standard AJP-4.10(B)), as the primary legal act of the Alliance's military medical service. The concept of civil-military unification of emergency medical care is an organizational and methodological component of the process of reforming the health care system of Ukraine, which should be considered as a component of national security of the state. **Keywords:** emergency medical services; reform of the health care system Ukraine; NATO medical support; review

УДК 613.62:616.099

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207932

Арустамян О.М., Ткачишин В.С., Кондратюк В.Є., Алексійчук О.Ю., Думка І.В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Отруєння фосфором

Резюме. Отруєння фосфором — стан, що виникає в результаті інгаляції або надходження всередину фосфору. Спостерігають у людей, які працюють на промислових підприємствах, при потраплянні кислоти або води на метали, забруднені фосфором, роботі з ацетиленом. Гранично допустима концентрація фосфору для виробничих приміщень становить $0,03 \text{ мг/м}^3$. Шляхи надходження в організм — інгаляційний і пероральний, рідше — через пошкоджені шкірні покриви. Фосфор, всмоктуючись, проникає в кров і тканини. Він відноситься до групи так званих ферментних отрут, що мають значну токсичність і діють при незначній концентрації в крові і тканинах. Отруйність фосфору ґрунтується на порушенні внутрішньоклітинних окисних процесів. Жовтий фосфор виділяється з повітрям, що видихається, а також з калом і потом. У виробничих умовах гострі отруєння фосфором зустрічаються надзвичайно рідко і є, головним чином, наслідком нещасних випадків, в основному при попаданні фосфору всередину та інгаляційним шляхом. При гострих отруєннях фосфор переважно діє на паренхіматозні органи, особливо на печінку, серце і нервову систему. При цих отруєннях відбувається розпад білків з утворенням жиру, лейцину, тирозину, м'ясомолочної кислоти. В результаті великого розпаду білка підвищується вміст азотистих продуктів в крові і виділення їх з сечею. Смертельною дозою для жовтого фосфору може бути доза $0,05\text{--}0,1 \text{ г}$. Клінічна картина гострого отруєння фосфором має три стадії. Хронічне отруєння фосфором супроводжується порушенням кальцієвого обміну, що характеризується ламкістю і крихкістю кісткової тканини. Хронічне отруєння білим фосфором може призвести до виродження жирової тканини та секвестрації нижньої щелепи. Хронічне отруєння фосфором має ще назву «фосфоризм» і має три ступеня тяжкості.

Ключові слова: фосфор; гострі отруєння фосфором; хронічні отруєння фосфором; лікування при отруєнні фосфором; профілактика отруєння фосфором; фосфоризм; огляд

Вступ

Фосфор (P) — хімічний елемент 15-ї групи третього періоду періодичної системи хімічних елементів; неметал; атомний номер 15. Атомна маса 30,97376. Один із найпоширеніших елементів земної кори. У вільному стані не зустрічається через високу хімічну активність. У природі відомий один стабільний ізотоп — ^{31}P . Утворює декілька алотропічних модифікацій: білий фосфор (густина 1,828, температура плавлення ($t_{\text{плав}}$) $44,14^\circ\text{C}$), червоний фосфор (густина 2,3, $t_{\text{плав}}$ 590°C), чорний фосфор (густина 2,69, $t_{\text{плав}}$ 1000°C). Легко окислюється киснем повітря до оксидів, галогенами — до галогенідів, при сплавленні з сіркою утворює сульфіді, а

при нагріванні з металами — фосфіди. Білий фосфор (внаслідок наявності домішок має жовтуватий відтінок і тому називається також жовтим фосфором) легко самозаймається, світиться у темряві, дуже отруйний, викликає сильні опіки; червоний фосфор (суміш декількох модифікацій, в якій переважає фіолетова) менше активний хімічно, не отруйний; чорний фосфор — найменш хімічно активний, за зовнішнім виглядом схожий на графіт, на відміну від білого і червоного фосфорів, які є ізоляторами, чорний фосфор — напівпровідник. Отруйним є білий (жовтий) фосфор або його сполуки. Смертельна доза білого (жовтого) фосфору різниться за даними різних авторів і становить $0,05\text{--}0,1 \text{ г}$ [1].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состо́яний»), 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, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: tkachishin@i.ua; контактний телефон: +38 (097) 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: +38 (097) 255-14-72.

Відомі оксиди фосфору P_2O_5 , P_2O_3 , пероксид P_2O_6 , карбід PC_3 . Утворює близько 190 мінералів, найважливіші з яких — апатит $Ca_5(PO_4)_3(F, Cl, OH)$, фосфорит та інші. Фосфор міститься в усіх частинах зелених рослин, ще більше його в плодах і насінні; у тканинах тварин; входить до складу білків та інших найважливіших органічних сполук (аденозинтрифосфат, дезоксирибонуклеїнова кислота), є біогенним елементом [1, 2].

Фосфор відкритий гамбурзьким алхіміком Геннігом Брандом в 1669 році. Подібно до інших алхіміків, Бранд намагався відшукати еліксир життя, або філософський камінь, а отримав речовину, що світиться. Своє відкриття Бранд продав Даніелю Крафту (Johann Daniel Kraft), який заробив на цьому статок. Трохи згодом фосфор отримав інший німецький хімік — Йоганн Кункель. Незалежно від Бранда і Кункеля фосфор отримав Роберт Бойль, який описав його в статті «Спосіб приготування фосфору з людської сечі», датованій 14 жовтня 1680 року та опублікованій в 1693 році. Удосконалений спосіб отримання фосфору був опублікований в 1743 році Андреасом Марграфом. Існують дані, що фосфор вміли отримувати арабські алхіміки у XII столітті [2].

Найбільше значення в промисловості мають білий і червоний фосфор.

Білий фосфор — безбарвна воскоподібна речовина з жовтуватим відтінком, через що його називають також жовтим фосфором. Утворюється при швидкому охолодженні парів фосфору. Його густина $1,82 \text{ г/см}^3$. Температура плавлення $44,1^\circ\text{C}$, температура кипіння 280°C . У воді практично не розчиняється, але добре розчиняється в сірковуглеці.

Білий фосфор надзвичайно отруйний — на шкірі залишає болючі глибокі опіки. Працювати з ним слід дуже обережно [3].

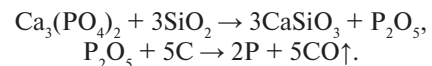
На повітрі білий фосфор легко окислюється. При цьому частина хімічної енергії перетворюється у світло. Тому білий фосфор у темряві світиться.

Білий фосфор — легкозаймиста речовина. Температура його займання 40°C , а в дуже роздрібненому стані він самозаймається на повітрі навіть при звичайній температурі. Тому білий фосфор зберігають під водою.

Червоний фосфор — порошкоподібна речовина червоно-бурого кольору. Утворюється при тривалому нагріванні білого фосфору в герметично закритому посуді при температурі близько 250°C . Червоний фосфор не отруйний і не розчиняється у сірковуглеці. Густина $2,20 \text{ г/см}^3$. Запалюється червоний фосфор лише при температурі 240°C . При нагріванні не плавиться, а переходить безпосередньо з твердого в газоподібний стан (сублімує). При охолодженні пари червоного фосфору переходять у білий фосфор [2, 3].

Чорний фосфор — речовина, схожа на графіт, має шарувату будову. Масний на дотик, з металічним блиском, має властивості напівпровідників. Утворюється також з білого фосфору при тривалому нагріванні (200°C) під великим тиском (1220 МПа).

У вільному стані фосфор одержують відновленням фосфату кальцію з реакціями:



Процес відновлення здійснюють у спеціальних електричних печах при температурі близько 1500°C . Діоксид кремнію (пісок) додається для зниження температури реакції, витиснення фосфатного ангідриду з фосфату кальцію й видалення з печі твердих продуктів у вигляді розплавленого шлаку CaSiO_3 . Одержуваний фосфор виділяється в пароподібному стані, який потім охолоджують і збирають у приймачі з водою [4].

У практиці застосовується переважно червоний фосфор, головним чином у сірниковому виробництві. У суміші з товченим склом і клеєм червоний фосфор наносять на бічні поверхні сірникових коробок. При терті головки сірника об бічну поверхню сірникової коробки запалюється фосфор, який підпалює головку сірника, а від головки запалюється й дерево сірника. Червоний фосфор застосовують в металургії як розкиснювач і компонент деяких металічних сплавів. Штучний радіоактивний ізотоп ^{32}P застосовується як мічений атом ($t_{1/2} = 14,22$ доби, β -випромінювач).

Клінічна картина отруєння фосфором і його сполуками

Отруєння фосфором — стан, що виникає в результаті інгаляції або надходження всередину фосфору. Спостерігають у людей, які працюють в сільському господарстві, на промислових підприємствах, при потраплянні кислоти або води на метали, забруднені фосфором, роботі з ацетиленом. Гранично допустима концентрація (ГДК) фосфору для виробничих приміщень становить $0,03 \text{ мг/м}^3$. Шляхи надходження в організм — інгаляційний і пероральний, рідше — через пошкоджені шкірні покриви. Фосфор, всмоктуючись, проникає в кров і тканини. Як відомо, він відноситься до групи так званих ферментних отрут, що має значну токсичність та діє при незначній концентрації в крові і тканинах. Отруйність фосфору ґрунтується на порушенні внутрішньоклітинних окисних процесів. Фосфор виділяється з повітрям, що видихається, калом і потом [4, 5].

Фосфор, потрапляючи в організм, при реакції з органічними сполуками утворює вільні радикали (гідроксильні, перекисні, супероксид-аніон, синглетний кисень). Ці речовини — фосфоротоксини, здатні справляти токсичну дію на клітинні й субклітинні мембрани організму людини вже в перші роки роботи на виробництві. Одночасне вживання алкоголю, легкозасвоєваних жирів підвищує токсичність фосфору та його неорганічних сполук. Перебіг отруєння зазвичай гострий, прогресуючий. Усі сполуки фосфору мають виражену цитотоксичність (нейро- і гепатотоксичність), місцеву подразнюючу дію. Попадання бризок палаючого білого фосфору на шкіру призводить до тяжких опіків. Отруєння білим фосфором може відбуватися і через шкіру, тому що фосфор розчиняється в

жировій тканині. У виробничих умовах гострі отруєння фосфором зустрічаються надзвичайно рідко, в основному як результат нещасних випадків, при попаданні фосфору всередину та інгаляційним шляхом [5].

При **гострих отруєннях** фосфор переважно діє на паренхіматозні органи, особливо на печінку, серце й нервову систему. При цих отруєннях відбувається розпад білків з утворенням жиру, лейцину, тирозину, молочної кислоти. В результаті великого розпаду білка підвищується вміст азотистих продуктів в крові і виділення їх з сечею.

Клінічна картина гострого отруєння фосфором має три стадії: початкова, латентна і виражених клінічних проявів.

У легких випадках симптоми гострого отруєння виникають через 30 хв або кілька годин після потрапляння отрути. Постраждалі відчувають печіння в роті і шлунку, нудоту, головний біль, загальну слабкість, спрагу. З'являється відрижка газами із запахом часнику, блювання (блювотні маси світяться в темряві, мають характерний фосфорний запах), болі в животі, іноді проноси, частіше запори. Захворювання в цих випадках може обмежитися зазначеними симптомами.

У більш виражених випадках отруєння симптоми важкого ураження центральної нервової системи можуть розвиватися вже в перші години. Після періоду збудження хворий втрачає свідомість, розвивається кома і серцево-судинна недостатність, настає смерть [5, 6].

Іноді після декількох днів тимчасового благополуччя у хворого збільшується печінка та розвиваються явища гострого паренхіматозного гепатиту, які можуть поєднуватися з геморагічним діатезом (крововиливи в шкіру, слизові, криваве блювання, гематурія, кров у калі). У сечі з'являються жирові краплі і продукти розпаду білка — лейцин, тирозин, а в крові — гіперліпідемія.

У дуже тяжких випадках можуть розвинути гостра дистрофія печінки і дифузні токсичні ураження нирок (альбуміурія, гематурія та циліндрурія). Смерть частіше настає до кінця першого тижня, рідко пізніше, при явищах колапсу, непритомності (коми), гепатаргії, анурії. При розтині померлих виявляється різко виражене жирове переродження внутрішніх органів, особливо печінки, нирок, серця, стінок дрібних артерій, м'язів та інших органів і структур.

У випадках потрапляння фосфору на шкіру він запалюється, причому відбувається підвищення температури, утворюється фосфорна кислота, що має значно виражену припікаючу дію. В результаті виникають великі глибокі опіки шкіри, при цьому обпалена поверхня має обвуглений вигляд, димить і видає часниковий запах. Унаслідок здатності фосфору всмоктуватися через пошкоджену шкіру фосфорний опік може супроводжуватися явищами гострого загального отруєння цією отрутою. Фосфорні ураження шкіри характеризуються прогресуючим перебігом з подальшим утворенням глибоких рубців. Іноді виникає сенсibiliзація шкіри до фосфору та його сполук [6].

Хронічне отруєння фосфором. При тривалій роботі в атмосфері, що містить пари фосфору, концентрація яких вище норми, і в разі порушення правил особистої гігієни і техніки безпеки настає хронічне отруєння, обумовлене здатністю фосфору акумулюватися. Хронічна інтоксикація сполуками фосфору — це хронічне полісиндромне захворювання, що виникає в результаті тривалого впливу фосфору та його сполук на організм в виробничих умовах і характеризується ураженням нервової, травної, дихальної, серцево-судинної, кісткової, репродуктивної та ендокринної систем, порушенням органів зору, можуть бути клінічні прояви ураження кровотворної системи. При надходженні в порожній шлунково-кишковий тракт фосфор викликає катарально-геморагічне запалення. При наповненому шлунково-кишковому тракті запальні процеси виражені в меншому ступені. При всмоктуванні фосфор викликає численні крововиливи на серозних покриттях і слизових оболонках. Крім того, спостерігають жовтяницю і жирову дистрофію печінки, нирок, серця, набряк легень.

Хронічне отруєння фосфором супроводжується порушенням кальцієвого обміну, що характеризується ламкістю і крихкістю кісткової тканини. Хронічне отруєння білим фосфором може призвести до виродження жирової тканини та секвестрації нижньої щелепи. Хронічне отруєння фосфором має ще назву «фосфоризм» і три ступеня тяжкості [7].

Легкий ступінь. Поєднання функціональних порушень: з боку шлунково-кишкового тракту в формі гастритів із зміненою секреторною функцією (частіше підвищеною) і кінетикою, а також печінки за типом персистуючого легко вираженого гепатиту. Характерні порушення вегетативної нервової системи у вигляді нейроциркуляторної дистонії або легко вираженого астеновегетативного синдрому. Можливі зміни з боку верхніх дихальних шляхів, визначаються катаральні гіпертрофічні, рідше — субатрофічні зміни слизової оболонки носа, глотки, гортані, бронхів. Уже на цій стадії захворювання хворі скаржаться на виражені короткочасні болі в кістках (при відсутності рентгенографічних ознак ураження кісток), м'язову слабкість і зниження потенції.

Помірний ступінь. На підставі прогресування патологічних змін діагностується посилення суб'єктивної та об'єктивної симптоматики у вигляді органічних змін в шлунково-кишковому тракті й нервовій системі. Посилюються прояви гастриту, що супроводжується больовим синдромом, частими загостреннями за наявності зниження секреції. У ряді випадків при ендоскопічному дослідженні виявляються множинні ерозії, які найчастіше бувають при зниженій секреції та атрофічному гастриті, а іноді й виразковому процесі. З боку гепатобіліарної системи — збільшення ознак токсичного гепатиту: стійкий больовий синдром, що пояснюється наявністю дискінетичних розладів у жовчовивідних шляхах. Наростають зміни з боку печінкових проб, що характеризують стан тих чи інших видів обміну й порушення секреторно-екскреторної функції гепатоцитів. Астеновегетативний синдром стає більш

вираженим, набуває клініки астеноневротичного синдрому. Наростають клінічні ознаки дистрофічних змін верхніх дихальних шляхів легкого та середнього ступеня тяжкості з різним ступенем дихальної недостатності, проявляючись, головним чином, атрофічними процесами в слизовій оболонці. Приєднуються постійні, часто нестерпні болі в кістках і м'язах, ознаки міокардіодистрофії. Однак рентгенологічні зміни в кістках виявляються рідко. При повному припиненні контакту з фосфором і лікуванні можливе часткове відновлення або стабілізація процесу [7, 8].

Виражений ступінь. Діагностуються тяжкі незворотні зміни з суб- і декомпенсацією найважливіших фізіологічних систем. При цьому можуть мати місце виражені зміни з боку опорно-рухового апарату у вигляді обмеженого або рідко генералізованого остеосклерозу з обмеженням рухливості хребта й суглобів кінцівок. Болі в кістках і м'язах постійні, нестерпні. Спостерігаються повторні патологічні переломи різних кісток. Виявляються рентгенологічні зміни в кістках у вигляді остеопорозу та пародонтозу. Характерний тяжкий агресивний перебіг токсичного гепатиту з можливим переходом у цироз печінки, органічне ураження нервової системи у формі токсичної енцефалопатії, в більшості випадків перебігає за типом психоорганічного синдрому. У всіх хворих цієї стадії захворювання діагностується виражене зниження статевої функції, тяжкі зміни розвиваються в м'язі серця.

Найбільш характерний прояв хронічної інтоксикації фосфором — патологічні зміни в щелепах. У розвитку цих змін можна виділити три стадії.

Перша, початкова, стадія характеризується появою первинних ознак захворювання — у хворого виникає біль в зубі, декількох зубах або в якій-небудь ділянці щелепи. Характерні нічні болі. Спочатку вони з'являються періодично, а потім стають постійними, що змушує видалити зуб. Проте видалення зуба не позбавляє хворого від страждання, тому що болі не припиняються. Цей симптом дуже характерний для початку фосфорного ураження щелепи. Його наявність дозволяє діагностувати першу стадію захворювання [8].

На рентгенограмі щелепи в цей період хвороби зміни в кістці не визначаються; іноді лише відзначається атрофія альвеолярного відростка. При хірургічній ревізії щелепи кістка макроскопічно нормального кольору та звичайної щільності.

Друга стадія остеопорозу характеризується появою об'єктивних ознак: при перкусії по одному або декільком зубам з'являється біль періодонтитного характеру; на рентгенограмі щелепи видно явища остеопорозу кістки. При ревізії щелепи кісткова тканина та окістя має ознаки запалення, щільна, але некрозу ще немає.

У третій, некротичній, стадії відзначаються значні патологічні зміни в кістці. Є вже некроз кістки й нагноєння, що виникає в зв'язку з приєднанням вторинної інфекції.

Дана стадія може бути розподілена на дві фази: А і Б.

Стадія А має здебільшого обмежений характер. У хворих з фосфорним ураженням щелепи третьої стадії А, крім болю в зубах, відзначається повільне на-

гноєння лунок після видалення зубів, нерідко — відділення секвестрів. При зондуванні лунки визначається шорсткість або розм'якшення кістки. Іноді бувають нориці ясен і відділення гною з лунок видалених зубів. На рентгенограмі видно виражений остеопороз, нечітко відзначаються вогнища деструкції кістки. Макроскопічно кісткова тканина щелепи має ознаки гострого гнійного запалення, розм'якшена й часто легко знімається ложкою; іноді спостерігаються ділянки некрозу кісткової тканини [8, 9].

Третя стадія Б характеризується поширенням різко вираженим некрозом щелепи та вираженим розладом загального стану організму. Часто спостерігається підвищення температури і підвищена швидкість осідання еритроцитів. Суб'єктивні симптоми виражені дуже різко. Хворих турбують сильні болі в щелепі, головний біль, втрата апетиту. Вони не можуть нормально харчуватися через порушення акту жування. При огляді порожнини рота звертають на себе увагу оголена некротична кістка щелепи та гнійні виділення з неї. У навколишніх м'язях тканинах відзначаються різко виражені запальні явища, множинні нориці із значним гнійним виділенням. М'язі тканини відшаровуються від кістки, утворюючи кишені, куди затікає й де затримується гній. Часто зустрічаються абсцеси та флегмона при ураженні нижньої щелепи, гайморит — при ураженні верхньої.

При рентгенографії щелепи визначається розлитий остеопороз, на тлі якого є чітко виражені вогнища деструкції кістки. Макроскопічно при ревізії щелепи на тлі гіперемії кістки відзначаються ділянки некрозу щелепи з різкою зміною кольору кістки від сіро-синюватого до чорного. Ступінь щільності кістки може коливатися до повного її розм'якшення. Патологічний процес може охоплювати половину щелепи. Набагато рідше некротизується вся щелепа, верхня або нижня, а іноді й обидві щелепи.

У патогенезі фосфорного ураження щелеп велике значення має порушення мінерального обміну в кістках: порушується нормальне співвідношення між основними компонентами кістки (Ca/P) в бік збільшення вмісту кальцію, причому це збільшення відбувається паралельно ступеню тяжкості патологічного процесу. Це відображається на стійкості кісткової тканини: вона стає компактнішою, але більш крихкою та ламкою. При цьому резистентність кісток по відношенню до інфекції знижується, що може призвести до некрозу й нагноєння. Патологічні зміни при хронічній фосфорній інтоксикації можуть виникати не тільки в щелепах, а й в інших кістках скелета. Переважне ураження щелеп, нерідко з нагноєнням і некрозом, обумовлено більшою легкістю їх інфікування [9].

Діагностика та діагностичні критерії отруєння фосфором і його сполуками

Діагностичні критерії залежать від провідних клінічних синдромів, тривалості роботи в умовах контакту зі сполуками фосфору в концентраціях у межах ГДК і перевищуючих їх значення, професій-

ного маршруту пацієнта за даними трудової книжки; даних санітарно-гігієнічної характеристики умов праці та/або акту про нещасний випадок на виробництві.

Клінічні критерії, при яких можна запідозрити отруєння фосфором та його сполуками, включають в себе: зміни в нервовій системі (клініка астеновегетативного синдрому): головні болі, швидка стомлюваність, перепади настрою, безсоння, страхи, депресії, біль в грудній клітці, підвищена пітливість, почастищення серцебиття, тремтіння в тілі й кінцівках, часті зітхання; симптоми підвищеної дратівливості. Згодом астенизація та переважання парасимпатичного тону вегетативної нервової системи наростає.

Зміни в гепатобіліарній системі включають в себе: прояви токсичного гепатиту (болі в правому підребер'ї ниючого, тупого характеру) з приєднанням диспептичних явищ (постійна нудота, зниження апетиту, гіркота в роті й метеоризм). У вираженому ступені (III стадія) інтоксикації хронічний токсичний гепатит переходить у цироз печінки. Розвивається дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпо- або гіперкінетичним типом [10].

Зміни в шлунково-кишковому тракті включають в себе: езофагіт; гастрит зі схильністю до атрофії. Розвивається виразка шлунка і дванадцятипалої кишки токсичного генезу з приєднанням Нр-асоційованої інфекції.

Зміни в порожнині рота: пародонтоз; гінгівіт; множинні секвестрації в верхніх і нижніх щелепах.

Зміни в дихальній системі: ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів: катаральний, гіпертрофічний, атрофічний риніт; хронічний синусит; фарингіт, тонзиліт і ларингіт; хронічний токсико-хімічний бронхіт, що проявляється кашлем із незначною кількістю слизової мокроти; задишкою змішаного характеру.

Зміни в серцево-судинній системі: ознаки нейроциркуляторної дистонії — в ділянці серця болі, колючі, ниючі, стискаючого характеру, без іррадіації, не пов'язані з фізичним навантаженням, прискорене серцебиття, перебої, відчуття «зупинки серця», нестабільність рівня артеріального тиску; ознаки токсичної міокардіодистрофії — зниження скорочувальної здатності міокарда; порушення провідної системи серця [10, 11].

Зміни в кістково-суглобовій системі: осалгії верхніх і нижніх кінцівок, часто постійні, ниючі, що посилюються в нічний час, спонтанні переломи трубчастих кісток, м'язова слабкість, скутість і судоми верхніх і нижніх кінцівок. На рентгенограмі остеосклероз, остеопороз трубчастих кісток, вогнищевий остеопороз і некроз кісток нижньої щелепи.

При фізикальному обстеженні: набряк і набухання слизової оболонки ротової порожнини, зіву, гортані, уражена поверхня зі склоподібним відтінком, різкого розмежування з непошкодженими тканинами немає, блювання, біль в епігастрії при пальпації, аускультативно в легенях ослаблене дихання, сухі та вологі хрипи, тахікардія, больовий синдром.

Об'єктивно — субіктеричність склер і шкірних покривів, сухість шкірних покривів, збільшення печінки, тахікардія, у тяжких випадках: ознаки декомпенсації дихальної, нервової та гепатобіліарної системи (біль, задишка, напади задухи, ціаноз, гіперпігментація). У неврологічному статусі залежно від ступеня інтоксикації виявляється вогнищева симптоматика: анізокорія, ністагм, асиметрія рефлексів, гіпо- або гіперестезія, патологічні знаки, пірамідна і екстрапірамідна недостатність, синдром полінейропатії.

Лабораторні дослідження

У загальному аналізі крові спостерігається ретикулоцитопенія; поява базофільної зернистості еритроцитів; зниження осмотичної резистентності еритроцитів [11].

Біохімічний аналіз крові: підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази, аспартамінотрансферази). Аналізується вміст загального білка, білкових фракцій. Відмічається зниження білково-синтетичної функції (гіпопротеїнемія).

Також у біохімічному аналізі спостерігається наявність синдрому холестазу (підвищення рівня лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази); наявність жовтяничного синдрому (підвищення рівня білірубину — прямої і непрямої фракції); наявність ознак метаболічного ацидозу, дисбаланс кислотно-лужного стану, ацетонемія. Наявне ураження нирок (підвищення рівня сечовини, креатиніну, зниження швидкості клубочкової фільтрації). Для диференційної діагностики необхідно провести визначення маркерів вірусного гепатиту В, С і D на амбулаторному рівні, визначення фосфору й кальцію в крові на стаціонарному рівні [11, 12].

Інструментальні дослідження

Магнітно-резонансна і/або комп'ютерна томографія головного мозку — спостерігаються судинні зміни, мікровогнищеві зміни дієнцефальної ділянки. Ультразвукова доплерографія брахіоцефальних судин — наявні судинні зміни. Рентгенографія органів грудної клітки — помірно виражений перибронхіальний, периваскулярний пневмофіброз у медіальних середніх зонах легень, пневмосклероз, емфізема легень. Спірографія — зміни функції зовнішнього дихання за обструктивним, рестриктивним або змішаним типом. Ехоенцефалографія — ознаки внутрішньочерепної гіпертензії; електроенцефалографія — ознаки дієнцефальної дисфункції; ехокардіографія — наявність міокардіодистрофії. Ультразвукове дослідження гепатодуоденальної зони — ознаки токсичного гепатиту, дискінезія жовчовивідних шляхів, збільшення розмірів печінки, особливо лівої частки. Езофагогастроуденоскопія — ознаки гастриту із зниженою секреторною функцією; рентгенографія кісток нижньої щелепи і трубчастих кісток — зміни в кістках у вигляді вогнищового пародонтозу й некрозу кісток нижньої щелепи у вигляді остеосклерозу та остеопорозу трубчастих кісток [12].

Лікування

Невідкладна допомога. При потрапленні на шкіру чи в очі негайно промивають проточною водою, або 5% розчином сірчаною кислотою міді, або 3% розчином перекису водню для окиснення фосфору до фосфорного ангідриду. З метою видалення токсичних продуктів горіння застосовуються примочки з 5% розчином двовуглекислої соди. Після того як вдається загасити фосфор і механічно видалити його залишки, подальше лікування опіку проводиться за загальними правилами. Первинні марлеві пов'язки протипоказані, бо вони сприяють всмоктуванню фосфору. Промивання шлунка через зонд розчином калію перманганату (1 : 5000). Проводиться симптоматична терапія та гемодіаліз. Хірургічне лікування заключається у видаленні некротизованої кісткової маси, секвестрів.

При потрапленні всередину можна давати блювотне: 20 г CuSO_4 на 2–3 л теплої води, що також нейтралізує фосфор його окисненням. Постраждалому не можна давати молоко, оскільки наявні в ньому краплини жиру розчиняють фосфор, сприяючи його всмоктуванню стінками кишечника [13].

Тактика лікування на амбулаторному рівні:

- купірування симптомів інтоксикації;
- стабілізація функцій життєво важливих органів і систем;

- лікування ускладнень (корекція водно-електролітних, метаболічних порушень, лікування токсичного гепатиту, нефропатії, енцефалопатії).

Немедикаментозне лікування:

- режим: III;
- дієта: стіл № 5.

Медикаментозне лікування залежно від ступеня тяжкості захворювання:

- дезінтоксикаційна терапія сприяє захисту клітини від токсичної дії вільних радикалів, знешкоджує екзогенні токсичні сполуки;

- ансіолітична терапія — усуває тривожний стан, порушення сну, пограничні розлади;

- за наявності хронічного бронхіту: муколітична, бронхолітична терапія;

- за наявності ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту — антисекреторні препарати;

- при поліневритичному синдромі — протизапальна терапія, засоби, що поліпшують мікроциркуляцію для регуляції обміну кальцію в організмі, засоби, що поліпшують засвоєння кальцію в організмі.

Перелік основних лікарських засобів: декстроза; натрію хлорид; урсодезоксихолева кислота; токоферолу ацетат; ретинол; тофізопам; пентоксифілін; бетатістин; піридоксину гідрохлорид; тіаміну хлорид; ціанкобаламін; аскорбінова кислота.

Перелік додаткових лікарських засобів (залежно від провідного синдрому): іпратропію бромід; тіотропію бромід; ацетилцистеїн; омепразол; пантопризол; езомепразол; панкреатин; метоклопрамід; кальцію карбонат/холекальциферол [13, 14].

Лікування хронічного отруєння проводиться залежно від характеру його клінічних проявів: застосовується загальнозміцнююча й відповідна симптоматична терапія. Ефективне лікування фосфорних уражень щелеп залежить від своєчасної діагностики та уточнення стадії ураження, для чого потрібно широке застосування рентгенографії і хірургічна ревізія кістки щелепи. Правильна оцінка кожного етапу хвороби дає можливість застосовувати відповідну терапію та профілактичні заходи. Так, у першій стадії захворювання початковий патологічний процес в щелепі припиняється без будь-якого лікування після зміни роботи, яка виключає контакт з фосфором.

У другій і третій стадіях такий профілактичний захід вже неефективний, для досягнення позитивного результату необхідно вдаватися до оперативного втручання: у другій стадії — видалення зубів, уражених періодонтитом, і поверхнева резекція альвеолярного відростка з накладенням глухих швів; у третій стадії А — резекція кістки з профілактичним захопленням не менше 1 см здорових тканин і в третій стадії — підокісна резекція щелепи з обов'язковим накладенням глухого шва. За втручання на верхній щелепі (у третій стадії) необхідно проводити ревізію гайморової пазухи, навіть за відсутності клінічних і рентгенологічних симптомів, патологічних змін слизової оболонки та стінок пазухи [14].

Ефективність хірургічного лікування значно зростає при поєднанні його з антибактеріальною терапією. Застосовуються препарати кальцію (глюконат кальцію) і вітамінотерапія (аскорбінова кислота, вітамін D). Усі прооперовані повинні мати відповідні зубні мости або зйомні протези для утримання уламків нижньої щелепи, що залишилися в правильному положенні.

Методика хірургічного лікування фосфорних уражень щелеп відрізняється високою ефективністю.

Дослідження осіб, які страждали від цього захворювання, проведене через 10–15 років після відповідного лікування, показало, що своєчасне припинення контакту з фосфором і раннє проведення операцій за суворими показаннями відповідно до стадій патологічного процесу виявилися ефективними. Ефект лікування є повним і стійким без спотворення обличчя. При цьому зазвичай зникали й інші прояви хронічного фосфоризму: бронхіти, гастрити та ін. [14, 15].

Слід зазначити, що при консервативному методі лікування фосфорні некрози щелеп, протікаючи протягом ряду років, приводили до великих спотворень обличчя, різкого порушення функції харчування й мовлення, до кахексії і нерідко до смерті, а при недостатньо радикальному хірургічному лікуванні з'являлися нові ділянки некрозу щелеп навіть через багато років після операції.

Інші види лікування

Основні:

- дихальні вправи — допомагають ліквідувати застій у бронхах, знімають запалення, підвищують захисні властивості слизової бронхів;

— масаж грудної клітки — впливаючи на дихальну мускулатуру, сприяє посиленню видиху, розширенню бронхів, покращенню функції кровообігу;

— гальванічний комір за Щербаком № 10 — рефлекторно покращує кровообіг і трофіку головного мозку, знижує збудливість кори мозку, а також сприятливо впливає на функцію ряду внутрішніх органів;

— іонофорез з 10% розчином сульфату магнію — має спазмолітичну, заспокійливу, протисудомну дію, регулює сон;

— електрофорез з еуфіліном, хлористим кальцієм — сприяє покращанню дренажної функції бронхів, розрідженню та поліпшенню відходження мокротини;

— ультрафіолетове опромінення грудної клітки — має імуностимулюючий і протизапальний ефект, покращує функцію зовнішнього дихання;

— інгаляції з амбробене, травами (настоєм теропсису, мати-й-мачухи, подорожника, листя липи) — сприяють поліпшенню дренажної функції бронхів, розрідженню та поліпшенню відходження мокротини.

Додаткові:

— електросон — сприяє нормалізації вищої нервової діяльності, покращує кровопостачання головного мозку, має седативну дію;

— голкорексфлексотерапія — потужно впливає на органи дихання, стимулює дихальний центр у довгастому мозку, має виражений спазмолітичний ефект, покращує формулу крові, нормалізує гормональний фон, обмінні процеси, стабілізує судинний тонус, підвищує імунітет і резистентність до інфекцій, має седативну і антидепресивну дію;

— магнітолазеропунктура — покращує периферичний, регіональний і центральний кровообіг, має безпечну дію, покращує трофіку тканин, нормалізує нейрогуморальну регуляцію й порушені імунні процеси [15, 16].

Профілактичні заходи

Первинна профілактика. Необхідна широка механізація й герметизація виробничого (технологічного) процесу, вентиляція, що забезпечує найменшу концентрацію жовтого фосфору (нижче гранично допустимої концентрації, що становить 0,03 мг/м³). Виявлення під час проведення профілактичних медичних оглядів шкідливих для здоров'я чинників із застосуванням заходів щодо їх усунення. Проведення санітарно-гігієнічного скринінгу робочого місця на фосфорному виробництві з реалізацією заходів щодо попередження розвитку нещасних випадків. До роботи не допускаються жінки й особи віком до 18 років [16].

Вторинна профілактика. Серед заходів профілактики велике значення має обов'язковий періодичний медичний огляд з проведенням комплексу медичних, соціальних, психологічних і санітарно-гігієнічних заходів, спрямованих на раннє виявлення й попередження загострень, ускладнень і хронізації захворювань, обмежень життєдіяльності зі зниженням працездатності. Необхідне проведення курсів профілактичного лікування та цільового оздоровлення. Має значення в цьому плані призначення лікувального харчування,

лікувальної фізкультури та масажу й інших лікувально-профілактичних методик оздоровлення, санаторно-курортного лікування. Необхідна сувора заборона прийому їжі, пиття й куріння в робочих приміщеннях, ретельний догляд за порожниною рота та зубами, ретельне миття обличчя й рук, прийоми душів. Не рідше одного разу на місяць повинні проводитися огляди стану зубів, у відповідних випадках — повна санація рота. Основним принципом профілактики інтоксикації сполуками фосфору є застосування повноцінного оздоровчого харчування й ведення здорового способу життя [17, 18].

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

Список літератури

1. William F. Durham, Wayland J. Hayes Jr. *Organic Phosphorus Poisoning and Its Therapy. Archives of Environmental Health: An International Journal.* 1962. 5(1). 2147. DOI: 10.1080/00039896.1962.10663237.
2. Brent J., Wallace K.L., Burkhart K.K. *Phosphorus. Critical Care Toxicology — Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient.* Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2005. 851-61 [Google Scholar].
3. Карабалин С.К., Султанбеков З.К., Карабаева Р.Ж., Бексултанова Г.С. *Состояние нервной системы при хронической интоксикации соединениями фосфора в постконтактном (отдаленном) периоде. Acta Biomedica Scientifica.* 2009. 1. 165-170.
4. Tenenbein M. *Position statement: Whole bowel irrigation. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1997. 35. 753-62.
5. Winek C.L., Collom W.D., Fusia E.P. *Yellow phosphorus ingestion—three fatal poisonings. Clin. Toxicol.* 1973. 6. 541-545; Yimin L., Jiongliang Z. *Research into the relationship of hepatic fibrosis with various biochemical indices induced by carbon tetrachloride, yellow phosphorus, and trinitrotoluene. Weisheng Dulixue Zazhi.* 1992. 6(3). 181-183, 209.
6. Карабалин С.К., Бексултанова Г.С. *Синдром вегетативной дистонии у больных с хронической интоксикацией соединениями фосфора в постконтактный период. Медицина и экология.* 2007. 2(43). 87-90.
7. Fernandez O.U., Canizares L.L. *Acute hepatotoxicity from ingestion of yellow phosphorus-containing fireworks. J. Clin. Gastroenterol.* 1995. 21. 139-42.
8. Ates M., Dirican A., Ozgor D., Aydin C., Isik B., Ara C. et al. *Living donor liver transplantation for acute liver failure in pediatric patients caused by the ingestion of fireworks containing yellow phosphorus. Liver Transpl.* 2011. 17. 1286-91.
9. Колінковський О.М., Білецька О.Б., Псарьова Т.С., Шапошникова Т.О. *Фосфорна аварія: можлива токсиколого-екологічна небезпека для водойм. Довкілля та здоров'я.* 2010. 1(52). 22-25.
10. Mauskar A., Mehta K., Nagotkar L., Shanbag P. *Acute hepatic failure due to yellow phosphorus ingestion. Indian J. Pharmacol.* 2011. 43. 355-6.

11. Talley R.C., Linhart J.W., Trevino A.J., Moore L., Beller V.M. Acute elemental phosphorus poisoning in man: Cardiovascular toxicity. *Am. Heart J.* 1972. 84. 139-40.

12. Гончаров С.Ф., Бобий Б.В. О некоторых проблемах медицинского обеспечения населения в кризисных ситуациях. *Военно-медицинский журнал.* 2005. 7. 15-22.

13. McCarron M.M., Gaddis G.P., Trotter A.T. Acute yellow phosphorus poisoning from pesticide pastes. *Clin. Toxicol.* 1981. 18. 693-711.

14. Marin G.A., Montoya C.A., Sierra J.L., Senior J.R. Evaluation of corticosteroid and exchange-transfusion treatment of acute yellow-phosphorus intoxication. *N. Engl. J. Med.* 1971. 284. 125-8.

15. Ишмаев Н.М., Николина Е.С., Мамонтов В.А., Бурдаков Н.И. Прогнозирование поражающих факторов при транспортных авариях с участием желтого фосфора. *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия.* 2013. 54(1). 49-55.

16. Akman S.A., Cakir M., Baran M., Arikan C., Yuksekka-ya H.A., Tumgor G. et al. Liver transplantation for acute liver failure due to toxic agent ingestion in children. *Pediatr. Transplant.* 2009. 13. 1034-40.

17. Maniatis V., Chryssikopoulos H., Roussakis A., Kalamara C., Kavadias S., Papadopoulos A. et al. Perforation of the alimentary tract: Evaluation with computed tomography. *Abdom. Imaging.* 2000. 25. 373-9.

18. Волошин В.О., Загоруйко Н.Л., Волянський П.В., Алексеева Т.Г. Організація надання медичної допомоги населенню на догоспітальному етапі у зоні надзвичайної ситуації. *Український журнал екстремальної медицини ім. Р.О. Можаява.* 2001. 2. 36-40.

Отримано/Received 30.01.2020

Рецензовано/Revised 19.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.03.2020 ■

Арустамян А.Н., Ткачишин В.С., Кондратюк В.Е., Алексейчук А.Ю., Думка И.В.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Отравления фосфором

Резюме. Отравление фосфором — состояние, возникающее в результате ингаляции или поступления внутрь фосфора. Наблюдает у людей, работающих на промышленных предприятиях, при попадании кислоты или воды на металлы, загрязненные фосфором, работе с ацетиленом. Предельно допустимая концентрация фосфора для производственных помещений составляет 0,03 мг/м³. Пути поступления в организм — ингаляционный и пероральный, реже — через поврежденные кожные покровы. Фосфор, всасываясь, проникает в кровь и ткани. Он относится к группе так называемых ферментированных ядов, обладающих наибольшей токсичностью и действующих при наименьшей концентрации в крови и тканях. Ядовитость фосфора основывается на нарушении внутриклеточных окислительных процессов. Желтый фосфор выделяется с выдыхаемым воздухом, а также с калом и потом. В производственных условиях острые отравления фосфором встречаются чрезвычайно редко и являются, главным образом, следствием несчастных случаев, в основном при попадании фосфора внутрь и ингаляционным путем.

При острых отравлениях фосфор преимущественно действует на паренхиматозные органы, особенно на печень, сердце и нервную систему. При этих отравлениях происходит распад белков с образованием жира, лейцина, тирозина, мясомолочной кислоты. В результате большого распада белка повышается содержание азотистых продуктов в крови и выделение их с мочой. Смертельной дозой для желтого фосфора может быть доза 0,05–0,1 г. Клиническая картина острого отравления фосфором имеет три стадии. Хроническое отравление фосфором сопровождается нарушением кальциевого обмена, что характеризуется ломкостью и хрупкостью костной ткани. Хроническое отравление белым фосфором может привести к вырождению жировой ткани и секвестрации нижней челюсти. Хроническое отравление фосфором имеет название «фосфоризм» и три степени тяжести.

Ключевые слова: фосфор; острые отравления фосфором; хронические отравления фосфором; лечение при отравлении фосфором; профилактика отравления фосфором; фосфоризм; обзор

O.M. Arustamian, V.S. Tkachyshyn, V.Ye. Kondratiuk, O.Yu. Alekseychuk, I.V. Dumka
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Phosphorus poisoning

Abstract. Phosphorus poisoning is a condition that occurs as a result of inhalation or the ingestion of phosphorus. It is observed in people working at industrial enterprises when acid or water gets on metals contaminated with phosphorus or working with acetylene. The maximum permissible concentration of phosphorus for industrial premises is 0.03 mg/m³. Routes of entry into the body are inhaled and oral, less commonly through damaged skin. Phosphorus after being absorbed penetrates the blood and tissues. It belongs to the group of so-called fermented poisons, which have the highest toxicity and act at the lowest concentration in the blood and tissues. The toxicity of phosphorus is based on the violation of intracellular oxidative processes. Yellow phosphorus is released with exhaled air, as well as feces and sweat. Under industrial conditions, acute phosphorus poisoning is extremely rare and is mainly the result of accidents, mainly when phosphorus gets inside and by inhalation. In acute poisoning, phosphorus pri-

marily affects parenchymal organs, especially the liver, heart and nervous system. With these poisonings, the breakdown of proteins occurs with the formation of fat, leucine, tyrosine, sarcosolactic acid. As a result of a large breakdown of protein, the content of nitrogenous products in the blood and their excretion in the urine increase. The lethal dose for yellow phosphorus can be 0.05–0.1 g. The clinical picture of acute phosphorus poisoning has 3 stages. Chronic poisoning with phosphorus is accompanied by a violation of calcium metabolism, accompanied by fragility and brittleness of bone. Chronic white phosphorus poisoning can lead to degeneration of adipose tissue and sequestration of the lower jaw. Chronic phosphorus poisoning is called “phosphorism” and has 3 degrees of severity.

Keywords: phosphorus; acute phosphorus poisoning; chronic phosphorus poisoning; treatment of phosphorus poisoning; prevention of phosphorus poisoning; phosphorism

УДК 616-006-089

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207933

Лесной И.И., Храновская Н.Н., Скачкова О.В.
Национальный институт рака, г. Киев, Украина

Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на некоторые показатели иммунного ответа при онкохирургических операциях

Резюме. В статье приводятся результаты исследования влияния периоперационного обезболивания анальгетиками декскетпрофеном и парекоксибом натрия на некоторые показатели, характеризующие состояние клеточного звена иммунной системы у больных раком почки, которым выполнена нефрэктомия или резекция почки. Установлено, что при использовании декскетпрофена и парекоксиба натрия послеоперационная иммуносупрессия имеет менее выраженный характер, что проявляется стабильным количеством иммунокомпетентных клеток, количеством натуральных киллерных клеток и их цитотоксической активностью. Иммуноберегающий эффект более выражен у декскетпрофена, чем у парекоксиба натрия.

Ключевые слова: декскетпрофен; парекоксиб натрия; иммунная система; почечноклеточный рак

Быстрый прогресс в иммунологии в последние десятилетия вызвал большой интерес у исследователей взаимоотношений между иммунологией и гомеостазом. Такая взаимосвязь особенно актуальна у онкологических больных, которым предстоит хирургическое вмешательство. Рядом исследований было показано, что у больных после травмы или хирургического вмешательства выявляется депрессия иммунной системы, особенно ее клеточного звена [1]. Хирургическая травма и стресс, вызванный операцией, являются одними из главных причин депрессии иммунной системы, однако при этом не учитывается фактор анестезии и послеоперационного обезболивания [2].

Известно, что иммунная система онкологических больных находится в состоянии супрессии вследствие основного заболевания, психологического стресса, химио- и лучевой терапии, а также непосредственно хирургического вмешательства [3–6]. Удаление первичной опухоли неизбежно ведет к диссеминации опухолевых клеток по кровеносным и лимфатическим сосудам. Тяжелая дисрегуляция функций иммунной системы может способствовать развитию послеоперационных осложнений, в том числе нарушению заживления раны и развитию инфекционных осложнений.

Многие опиоидные анальгетики, в том числе морфин, могут обеспечивать хорошую анальгезию, но так-

же обладают и рядом побочных эффектов, включая иммуносупрессию [7–10].

В последнее время усиленный интерес в качестве альтернативы опиоидным анальгетикам вызывают нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП). НСПВП могут снижать риск развития опухоли за счет торможения активности циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) [36] — энзима, который отвечает за синтез различных простагландинов. Установлено, что простагландины, в частности простагландин E_2 (PGE_2), играют ключевую роль в ускорении пролиферации опухолевой ткани, а также вовлечены в развитие опухоли-ассоциированной иммуносупрессии. Рядом исследований показано, что НСПВП также обладают способностью усиливать апоптоз опухолевых клеток и тормозить ангиогенез [36, 37].

Исследования на животных убедительно показали, что ингибиторы ЦОГ обладают антиметастатическим и антипролиферативным эффектами. Например, индометацин тормозит миграцию раковых клеток через ослабление мобилизации клеточного кальция [38]. Как показали данные исследований, ингибиторы ЦОГ-2 оказывают особый эффект на торможение опухолевого роста. Целекоксиб снижает лимфоангиогенез и миграцию раковых клеток [39], индуцирует остановку развития клеточного цикла [40] и предупреждает включение

стромальных клеток, необходимых для роста опухоли [41]. В многочисленных моделях на мышах было показано, что ингибиторы ЦОГ-2 ослабляют местный и метастатический рост рака, вызванный стимуляцией хирургической травмы [42, 43]. Интересно, что тотальная внутривенная анестезия с пропофолом показала менее иммунодепрессивный эффект по сравнению с ингаляционными анестетиками [44], возможно, вследствие того, что у пропофола выявлены ЦОГ-ингибиторные свойства [45].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования было изучение влияния периоперационного обезбоживания с включением двух наиболее часто применяемых анальгетиков — декскетопрофена (нелегитимный нестероидный противовоспалительный препарат) и парекоксиба натрия (селективного ингибитора ЦОГ-2) на некоторые показатели, характеризующие состояние клеточного звена иммунной системы у больных, оперированных по поводу рака почки.

Материалы и методы

Исследование проведено научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии совместно с научно-исследовательским отделением пластической и восстановительной онкоурологии, научно-исследовательской лабораторией экспериментальной онкологии Национального института рака за период с 01.01.13 г. по 01.12.14 г. Письменное согласие на участие в исследовании было получено у каждого больного. В исследование были включены 42 больных почечно-клеточным раком, которым выполнена нефрэктомия или резекция почки. Критериями включения в исследование были: возраст больного не старше 65 лет, отсутствие выраженной сердечно-сосудистой патологии (инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь III ст., нарушение мозгового кровообращения в анамнезе), известной аллергической реакции на декскетопрофен или парекоксиб натрия, почечной недостаточности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Больные были проспективно рандомизированы на две группы: в группу декскетопрофена (группа Д, $n = 21$) были включены пациенты, у которых для премедикации вечером и утром был использован декскетопрофен (Дексалгин, BerlinChemie) в дозе 50 мг в/м или в/в. Для послеоперационного обезбоживания продолжали использовать декскетопрофен в дозе 50 мг в/в 3 раза в сутки. Хирургическое вмешательство было выполнено в условиях общей ингаляционной анестезии севораном по методике низкого потока. Анестезия дополнена эпидуральной анальгезией нарпином 0,2% (большое введение 20 мг с последующим продленным эпидуральным введением со скоростью 6–8 мл/час). Анальгезия нарпином 0,2% — 8–10 мл/час — была продолжена в послеоперационном периоде во всех группах.

В группу парекоксиба натрия (группа П, $n = 21$) были включены больные, у которых для премедикации вечером и утром был использован парекоксиб натрия в дозе 40 мг в/м или в/в. Анестезия проведена по методике, описанной выше. Для послеоперационного обезбо-

живания продолжали использовать парекоксиб натрия в дозе 40 мг в/в 2 раза в сутки.

По основным клиническим критериям, объему операции, гендерному и возрастному признакам группы больных репрезентативны. Средний возраст больных в группе Д составил $48,0 \pm 9,7$ года (46–51 год), а в группе П — $49,0 \pm 9,7$ года (46–51 год), $p > 0,05$. Соотношение мужчин и женщин и в группе Д, и в группе П составляло 8/13, $p = 1,00$. Соотношение объема оперативного вмешательства (резекция почки/нефрэктомия) в группе Д — 11/10, в группе П — 11/10, $p = 1,00$.

Оценку интенсивности боли после операции проводили по визуально-аналоговой 10-балльной шкале (ВАШ) каждые 4 часа. При недостаточном обезболивании больным в обеих группах (более 4 баллов по ВАШ при движении) дополнительно вводили омнопон 2% 1 мл в/м.

У всех больных проводили забор образцов крови за сутки до начала исследования (до премедикации) (1-й этап), непосредственно перед началом операции при поступлении в операционную (2-й этап), в конце операции (3-й этап) и через три дня после оперативного вмешательства (4-й этап).

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводили на основании определения фенотипических характеристик лимфоцитов, которое включало определение экспрессии маркеров клеточной принадлежности: CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперы), CD8⁺ (цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ)), CD16⁺ (натуральные киллеры (НК)). Анализ проводили с помощью метода прямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к соответствующим поверхностным маркерам (анти-CD3 (FITC), анти-CD4 (FITC), анти-CD8 (FITC), анти-CD16 (PE), Becton Coulter, США). В качестве изотипического контроля применяли моноклональные антитела, специфичные к IgG1/IgG2 (FITC). При цитометрическом исследовании контрольную пробу использовали для выделения негативного по флуоресценции лимфоцитарного гейта. В цитометрические пробирки вносили по 20 мкл соответствующих антител и по 100 мкл гепаринизированной крови (при количестве лейкоцитов в крови $2,0 \times 10^6$ – $9,4 \times 10^6$ кл/мл). Образцы перемешивали и инкубировали в темноте в течение 30 мин при температуре 20–25 °С. Для лизиса эритроцитов в каждую пробирку добавляли 2 мл лизирующего раствора, перемешивали и инкубировали в темноте в течение 10 мин при температуре 20–25 °С. Лейкоциты осаждали центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин. Осадок клеток отмывали в 2 мл забуференного физиологического раствора (ЗФР) путем центрифугирования при 1000 об/мин в течение 10 мин. Затем к осадку добавляли 400 мкл ЗФР и проводили анализ образцов на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с помощью программы CellQuest-PRO (Becton Dickinson, США).

Для оценки цитотоксической активности (ЦА) в качестве клеток-эффекторов использовали мононуклеары периферической крови, выделенные в градиенте плотности фикол — верографин ($\rho = 1,076$ – $1,078$), а

в качестве клеток-мишеней — клетки опухолевой линии К-562 (не экспрессируют МНС I класса) на вторые сутки после пересева (предоставлено клеточным банком линий из тканей человека и животных Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины). Клетки К-562 отмывали в 2 мл ЗФР при 1000–1500 об/мин в течение 5 минут. Затем оценивали их жизнеспособность по окрашиванию раствором 0,1% трипанового синего. Жизнеспособность клеток была не менее 90 %. Затем подсчитывали количество клеток-мишеней в камере Горяева и доводили концентрацию клеток до $0,2 \times 10^6$ /мл полной культуральной средой RPMI-1640.

Для каждого отдельного исследования использовали 2 пробирки: в контрольную пробирку вносили только клетки-мишени, в опытной пробирке смешивали клетки-мишени и клетки-эффекторы в соотношении 20 : 1. Пробы инкубировали в объеме 200 мкл полной культуральной среды RPMI-1640 в течение 24 часов при 37 °С и 5% CO₂. После инкубации клеточную суспензию переносили в цитометрические пробирки, добавляли интеркалирующий краситель-флуорохром пропидий йодид в концентрации 2,5 мг/мл. Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с помощью программы CellQuest-PRO (Becton Dickinson, США). Цитотоксическую активность определяли как разницу между числом мертвых клеток-мишеней в опытной и контрольной пробирках.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2008). Оценку распределения непрерывных данных в группах проводили с построением диаграмм распределения, а также по критерию Колмогорова — Смирнова. При ненормальном распределении данных сравнение между группами проводили с применением непараметрических методов оценки. Сравнение между группами количественных показателей проводили с использованием критерия Манна — Уитни, качественных — с применением двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибки 1-го рода менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования

При оценке адекватности обезболевания было установлено, что средняя интенсивность боли через 12 часов после операции у больных группы Д составила $3,4 \pm 1,1$ балла, а в группе П — $3,6 \pm 1,4$ балла, $p = 0,1597$. Через сутки после операции средняя интенсивность боли при движении у больных группы Д составила $3,5 \pm 0,9$ балла, а в группе П — $3,3 \pm 1,4$ балла, $p = 0,164$. В группе Д у 4 больных не было необходимости в дополнительном обезболивании, 7 больным потребовалось однократное введение омнопона для обезболевания и 5 больным потребовалось двукратное введение омнопона в послеоперационном периоде в первые сутки. В группе П 7 больным потребовалось введение дополнительно омнопона 2 раза в сутки, 6 больным — введение омнопона 3 раза, а у 5 больных не было необходимости в дополнительном введении омнопона.

Наши дальнейшие исследования были направлены на изучение влияния периоперационного обезболевания анальгетиками двух групп (в нашем исследовании — декскетопрофена и парекоксиба натрия) на состояние клеточного звена иммунной системы у больных раком почки. В частности, оценивали влияние препаратов на количественные показатели субпопуляционного состава и цитотоксическую активность лимфоцитов периферической крови у прооперированных больных.

Одной из наших задач было установление изменения вышеуказанных показателей иммунной системы после введения анальгетиков, т.е. еще до начала хирургического вмешательства. Данные, полученные в процессе исследования, представлены в табл. 1.

Во время проведения исследования ни у одного больного не было выявлено побочных эффектов используемых препаратов, что потребовало бы прекращения их введения.

Обсуждение результатов исследования

T-клетки составляют большую часть лимфоцитов периферической крови (70–80 %) и осуществляют как регуляторные, так и эффекторные функции: CD4⁺ T-лимфоциты (T-хелперы) участвуют в регуляции иммунного ответа; цитотоксические CD8⁺ T-лимфоциты, в свою очередь, способны распознавать антигены в комплексе с молекулами МНС I и осуществляют киллинг трансформированных клеток, являясь основными эффекторами специфического противоопухолевого иммунного ответа [24, 25].

У НСПВП декскетопрофена (Дексалгин, Berlin-Chemie) наблюдалось статистически незначимое снижение количества этой популяции лимфоцитов, что в целом отражает стресс, связанный с оперативным вмешательством.

В настоящее время НК-клетки рассматривают как отдельный класс лимфоцитов, которые являются одним из основных компонентов врожденного клеточного иммунитета. Функцией этих клеток в иммунной системе является обнаружение и уничтожение чужеродных или видоизмененных клеток, в том числе опухолевых с низким уровнем экспрессии молекул МНС I на своей поверхности и, таким образом, недоступных для воздействия ЦТЛ [24, 25].

В нашем исследовании было установлено, что на фоне введения декскетопрофена выявлено его незначительное влияние на количество и функциональную активность НК-клеток в сравнении с данными через сутки после его введения. Так, после введения декскетопрофена еще до начала операции установлено статистически значимое увеличение их активности перед операцией — соответственно на 19 %. У больных в группе Д абсолютное количество CD16⁺-клеток на 3-и сутки после операции практически не отличалось от исходного значения ($p = 0,0014$).

Снижение количества НК-клеток у больных в группе применения декскетопрофена сопровождалось незначительным снижением цитотоксической активности, которая составляла $24,2 \pm 8,0$ %. На последующих

этапах у больных этой группы наблюдалось незначительное снижение ЦА — до $19,4 \pm 10,0\%$ (табл. 1).

При проведении исследования были выявлены определенные особенности исследуемых показателей иммунной системы, связанные со временем введения парекоксиба. Так, было установлено, что после введения парекоксиба натрия вечером и утром в премедикацию в дозе 40 мг абсолютное количество CD3⁺-лимфоцитов в периферической крови утром до начала операции, еще до разреза, увеличилось на 12 % и осталось повышенным до окончания операции (3 %) по сравнению с исходными данными.

При сравнении изменений в группе парекоксиба между этапами исследования не было выявлено статистически значимых различий. Подобные изменения наблюдались и при исследовании CD8⁺-, CD20⁺-, CD16⁺-лимфоцитов в периферической крови. Из перечисленных маркеров у больных в группе парекоксиба натрия выявлена четкая тенденция, которая проявлялась в увеличении этих маркеров непосредственно перед операцией на 12–34 %. Такое увеличение сохранялось до окончания операции. Так, после введения

парекоксиба натрия выявлено снижение таких показателей, как CD4⁺, и цитотоксической активности лимфоцитов в периферической крови. Изменения были статистически незначимыми.

В послеоперационном периоде в группе больных, которым вводили парекоксиб натрия, выявлено снижение исследуемых показателей иммунной системы. Учитывая, что для адекватного обезбоживания в группе парекоксиба натрия была необходимость в дополнительном введении омнопона, резкое снижение в раннем послеоперационном периоде у 72 % больных CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺, а также CD4⁺ можно отнести за счет введения омнопона. В этой группе общее количество больных, которым потребовалось введение омнопона в послеоперационном периоде, было большим. Сочетание ингибиторов ЦОГ-2 с опиоидами (как необходимость в дополнительном введении) для обезбоживания обладает существенным положительным эффектом в плане улучшения качества обезбоживания из-за недостаточного эффекта основного анальгетика. Так, в исследовании Z.Y. Wang и соавт. было показано, что сочетанное в/в введение лорноксикама и трамадола в виде контро-

Таблица 1. Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови больных раком почки в динамике периоперационного периода

Этап иссл. Группа	1-й	2-й	3-й	4-й	p*
	Абс. знач.	Абс. знач./процент изменения	Абс. знач./процент изменения	Абс. знач./процент изменения	
Абсолютное количество CD3⁺-лимфоцитов в периферической крови					
п	1,07 ± 0,50	1,2 ± 0,5 +12	1,1 ± 0,5 +3	0,82 ± 0,60 -23	0,1993
д	0,98 ± 0,20	1,06 ± 0,40 +8	0,88 ± 0,30 -10	0,85 ± 0,20 -11	0,0683
Абсолютное количество CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови					
п	0,62 ± 0,40	0,57 ± 0,30 -8	0,51 ± 0,30 -16	0,5 ± 0,3 -19	0,7044
д	0,62 ± 0,10	0,56 ± 0,30 -6	0,47 ± 0,20 -23	0,52 ± 0,10 -15	0,1011
Абсолютное количество CD8⁺-лимфоцитов в периферической крови					
п	0,54 ± 0,30	0,64 ± 0,30 +19	0,65 ± 0,20 +20	0,35 ± 0,20 -34	0,2584
д	0,55 ± 0,20	0,56 ± 0,20 +2	0,5 ± 0,3 -9	0,49 ± 0,07 -10	0,2584
Абсолютное количество CD20⁺-лимфоцитов в периферической крови					
п	0,13 ± 0,04	0,15 ± 0,08 +15	0,16 ± 0,20 +23	0,11 ± 0,08 -15	0,8613
д	0,15 ± 0,02	0,15 ± 0,11 0	0,10 ± 0,05 -33	0,13 ± 0,05 -13	0,0133
Абсолютное количество CD16⁺-лимфоцитов в периферической крови					
п	0,29 ± 0,20	0,33 ± 0,21 +14	0,38 ± 0,20 +31	0,20 ± 0,09 -31	0,1845
д	0,21 ± 0,07	0,35 ± 0,15 +67	0,29 ± 0,16 +38	0,21 ± 0,07 0	0,0014
Цитотоксическая активность лимфоцитов в периферической крови, %					
п	26,2 ± 16,0	20,1 ± 20,0 -23	17,3 ± 10,0 -34	9,4 ± 8,2 -64	0,5271
д	24,2 ± 9,8	24,2 ± 10,0 0	19,4 ± 10,0 -19	11,3 ± 4,7 -52	< 0,05

Примечание: * — p — сравнение в группе на этапах исследования, Friedman's ANOVA and Kendall's coefficient.

лируемой больным анальгезии после гастрэктомии по поводу рака снижало содержание CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺ и CD3⁺CD25⁺ на этапах хирургического вмешательства, но степень снижения этих показателей, а также скорость восстановления были лучше по сравнению с больными, которые получали морфин [38].

Сохранение функции одного из основных эффекторов противоопухолевой защиты — НК-клеток — при использовании НСПВП может иметь принципиальное значение в периоперационном обезболивании у онкологических больных. Выраженное угнетение функциональной активности НК-клеток в периоперационном периоде может значительно нарушать механизмы противоопухолевой защиты [31, 32]. Так, в исследовании [33] была выявлена значительная корреляционная зависимость между активностью НК-клеток в послеоперационном периоде и прогнозом развития метастазов. Важность поддержания высокой функциональной активности НК-клеток в противоопухолевой защите организма подтверждается в исследованиях других авторов при использовании других классов анальгетиков. Так, в исследовании [34] было показано, что у животных с опухолью при использовании фентанила значительно ухудшалась функция НК-клеток и увеличивалось количество метастазов в легких по сравнению с кетаминем и клонидином. Схожие результаты, свидетельствующие о негативном влиянии опиоидных анальгетиков на функции НК-клеток, были получены при сравнении эффективности применения морфина и трамадола у больных раком тела матки [35].

Заключение

При сравнении влияния двух видов анальгетиков для послеоперационного обезбоживания после резекции почки — декскетопрофена (Дексалгина) и парекоксиба натрия — на некоторые показатели, характеризующие состояние иммунной системы, выявлено, что оба препарата обладают иммуносохраняющим эффектом в периоперационном периоде. Поэтому у онкологических больных для периоперационного обезбоживания, включая этап премедикации, Дексалгин и парекоксиб натрия могут быть препаратами выбора при мультимодальной анальгезии.

При использовании Дексалгина (BerlinChemie) в нашем исследовании послеоперационная иммуносупрессия имела менее выраженный характер, чем при использовании парекоксиба, что проявлялось более высоким количеством натуральных киллерных клеток и уровнем их цитотоксической активности. Принимая во внимание то, что клеточное звено иммунной системы играет важную роль в реализации противоопухолевого иммунного ответа, обеспечивая общую противоопухолевую резистентность организма, представляется перспективным использование Дексалгина (BerlinChemie) и парекоксиба натрия в качестве альтернативы опиоидным анальгетикам в мультимодальном подходе периоперационного обезбоживания у онкохирургических больных.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Ogawa K., Hirai M., Katsube T. et al. Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*. 2000. 127. 329-36.
2. Page G.G. Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management. *AACN Clin. Issues*. 2005. 16. 302-9.
3. Kurosawa S., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J. Anesth*. 2008. 22. 263-277.
4. Michael D., Brigitte V. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch. Surg*. 2004. 389. 475-484.
5. Shimaoka M., Hosotsubo K., Sugimoto M. et al. The influence of surgical stress on T cells: enhancement of early phase lymphocyte activation. *Anesth. Analg*. 1998. 87. 1431-5.
6. Груневич Ю.А., Барабой В.А. Новообразовательный процесс и стрессовая патология. К.: Логос, 2010. 155 с.
7. Meiler S. Long-term outcome after anesthesia and surgery: remarks on the biology of a newly emerging principle in perioperative care. *Anesthesiology Clin. N. Am*. 2006. 24. 255-278.
8. Homburger J., Meiler S. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr. Opin. Anesthesiol*. 2006. 19. 423-428.
9. Kusmartsev S., Gabrilovich D. Immature myeloid cells and cancer-associated immune suppression. *Cancer. Immunol. Immunother*. 2006. 51. 293-8.
10. Serafini P., De Santo C., Marigo I. et al. Derangement of immune responses by myeloid suppressor cells. *Cancer. Immunol. Immunother*. 2004. 53. 64-72.
11. Page G.G. Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management. *AACN Clin. Issues*. 2005. 16. 302-9.
12. Procopio M.A., Rassias A.J., DeLeo J.A. et al. The in vivo effects of general and epidural anesthesia on human immune function. *Anesth. Analg*. 2001. 93. 460-5.
13. Al-Hasani R., Bruchas M. Molecular mechanisms of opioid Receptor dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*. 2011. 115. 1363-1381.
14. Martin J., Koodie L., Krishnan A. et al. Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune cell recruitment to the wound site. *Am. J. Pathol*. 2010. 176. 786-799.
15. Yuan F., Xiaozhou H., Yilin Y. Current Research on Opioid Receptor Function. *Curr. Drug Targets*. 2012. 13(2). 230-246.
16. Welters I., Menzebach A., Goumon Y. et al. Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and $\mu 3$ opiate receptor-dependent mechanism. *J. Neuroimmunol*. 2000. 111. 139-145.
17. Mojadadi S., Jamali A., Khansarinjad B. et al. Acute morphine administration reduces cell-mediated immunity and induces reactivation of latent herpes simplex virus type 1 in BALB/c mice. *Cell. Mol. Immunol*. 2009. 6. 111-116.
18. Börner C., Warnick B., Smida M. et al. Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling. *J. Immunol*. 2011. 183. 882-889.
19. Wang J., Barke R., Charboneau R. et al. Morphine negatively regulates interferon-gamma promoter activity in activated murine T cells through two distinct cyclic AMP-dependent pathways. *J. Biol. Chem*. 2003. 278. 37622-37631.
20. Börner C., Kraus J., Bedini A. et al. T-cell receptor/CD28-mediated activation of human T lymphocytes induces expression of functional μ -opioid receptors. *Mol. Pharmacol*. 2008. 74. 496-504.
21. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*. 2008. 2. 14-18.
22. Sjodahl R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Extent, mode, and dose dependence of anticancer effects. *Am. J. Med*. 2001. 110(1A). 66-69.
23. González-Pérez A., Luis A., Rodríguez G. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the colon and rectum: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2003. 3. 28. 124-134.

24. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова думка, 2005. С. 125-128.
25. Murphy K. *Janeway's Immunobiology*. 8th ed. Garland Science. 2012.
26. Kurosawa Sh., Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J. Anesth.* 2008. 22. 263-277
27. Mizota T., Tsujikawa H., Shoda T. Dual modulation of the T-cell receptor-activated signal transduction pathway by morphine in human T lymphocytes. *J. Anesth.* 2013. 27. 80-87.
28. Hashiguchi S., Morisaki H., Kotake Y., Takeda J. Effects of morphine and its metabolites on immune function in advanced cancer patients. *J. Clin. Anesthesia.* 2005. 17. 575-580.
29. Munegowda M., Xua S., Freywaldb A. et al. CD4+ Th2 cells function alike effector Tr1 and Th1 cells through the deletion of a single cytokine IL-6 and IL-10 gene. *Molecular. Immunology.* 2012. 51. 143-149.
30. Jiang J., Dingledine R. Prostaglandin receptor EP2 in the crosshairs of anti-inflammation, anti-cancer, and neuroprotection. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013. 34(7). 413-423.
31. Shakhar G., Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: Could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann. Surg. Oncol.* 2003. 10(8). 972-92.
32. Page G.G., Ben-Eliyahu S. Indomethacin attenuates the immunosuppressive and tumor-promoting effects of surgery. *J. Pain.* 2002. 3. 301-8.
33. Gutkin D., Shurin M. Clinical evaluation of systemic and local immune responses in cancer: time for integration. *Cancer. Immunol. Immunother.* 2014. 63(1). 45-57.
34. Forget P., Collet V., Lavand'homme P., Kock de M. Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010. 27. 233-240.
35. Sacerdote P., Bianchi M., Gaspari L. et al. The Effects of Tramadol and Morphine on Immune Responses and Pain After Surgery in Cancer Patients. *Anesthesia&Analgesia.* 2000. 90(6). 1411-1414.
36. Liu J.F., Zhang S.W., Jamieson G.G. et al. The effects of a COX-2 inhibitor meloxicam on squamous cell carcinoma of the esophagus in vivo. *Int. J. Cancer.* 2008. 122(7). 1639-44.
37. Martin L.A., Davies G.L., Weigel M.T. et al. Pre-surgical study of the biological effects of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib in patients with primary breast cancer. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2010. 123(3). 829-36.
38. Guo Y.C., Chang C.M., Hsu W.L. et al. Indomethacin inhibits cancer cell migration via attenuation of cellular calcium mobilization. *Molecules.* 2013. 18(6). 6584-96.
39. Karnezis T., Shayan R., Caesar C. et al. VEGF-D promotes tumor metastasis by regulating prostaglandins produced by the collecting lymphatic endothelium. *Cancer. Cell.* 2012. 21(2). 181-95.
40. Yoshinaka R., Shibata M.A., Morimoto J. et al. COX-2 inhibitor celecoxib suppresses tumor growth and lung metastasis of a murine mammary cancer. *Anticancer. Res.* 2006. 26(6B). 4245-54.
41. Fisher J.C., Gander J.W., Haley M.J. et al. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 reduces tumor metastasis and inflammatory signaling during blockade of vascular endothelial growth factor. *Vascular. Cell.* 2011. 3. 22
42. Qadri S.S., Wang J.H., Coffey J.C. et al. Surgically induced accelerated local and distant tumor growth is significantly attenuated by selective COX-2 inhibition. *Ann. Thorac. Surg.* 2005. 79(3). 990-5.
43. Tanaka T., Delong P.A., Amin K. et al. Treatment of lung cancer using clinically relevant oral doses of the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib: potential value as adjuvant therapy after surgery. *Ann. Surg.* 2005. 241(1). 168-78.
44. Ren X.F., Li W.Z., Meng F.Y. et al. Differential effects of propofol and isoflurane on the activation of T-helper cells in lung cancer patients. *Anaesthesia.* 2010. 65(5). 478-82.
45. Inada T., Kubo K., Shingu K. Possible link between cyclo-oxygenase-inhibiting and antitumor properties of propofol. *J. Anesth.* 2011. 25(4). 569-75.

Получено/Received 05.02.2020

Рецензировано/Revised 20.02.2020

Принято в печать/Accepted 03.03.2020 ■

Лісний І.І., Храновська Н.М., Скачкова О.В.
Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Вплив нестероїдних протизапальних засобів на деякі показники імунної відповіді при онкохірургічних втручаннях

Резюме. У статті наводяться результати дослідження впливу періопераційного знеболювання анальгетиками декскетопрофеном і парекоксибом натрію на деякі показники, що характеризують стан клітинної ланки імунної системи у хворих на рак нирки, яким виконана нефректомія або резекція нирки. Встановлено, що при використанні декскетопрофену та парекоксибу натрію післяопераційна імуносупресія має менш

виражений характер, що проявляється стабільною кількістю імунокомпетентних клітин, кількістю натуральних кілерних клітин і їх цитотоксичною активністю. Імунозберігаючий ефект більш виражений у декскетопрофену, ніж у парекоксибу натрію.

Ключові слова: декскетопрофен; парекоксиб натрію; імунна система; нирковоклітинний рак

I.I. Lisnyy, N.N. Khranovska, O.V. Skachkova
National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on some indicators of the immune response in cancer surgeries

Abstract. The article presents the results of a study on the effect of perioperative analgesia with dexketoprofen and parecoxib sodium on some indicators characterizing the state of the cellular link of the immune system in patients with kidney cancer who underwent nephrectomy or kidney resection. It was found that when using dexketoprofen and parecoxib sodium, postoperative immunosup-

pression is less pronounced, which is manifested itself in a stable number of immunocompetent cells, the number of natural killer cells and their cytotoxic activity. The immunosaving effect is more pronounced in dexketoprofen than in parecoxib sodium.

Keywords: dexketoprofen; parecoxib sodium; immune system; renal cell carcinoma

УДК 618.-005.1-089.87(575.1)

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207934

Ниязметов Р.Э., Матякубов Б.Б., Хабибуллаев Д.М.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан

Особенности лечения массивного акушерского кровотечения в ретроспективной группе

Резюме. В статье приводятся анализ причин массивных акушерских кровотечений, особенности лечения, возможные допущенные ошибки консервативного и оперативного лечения в ретроспективной группе исследуемых пациентов на базе областного перинатального центра в г. Ургенче Хорезмской области в Республике Узбекистан.

Ключевые слова: массивное акушерское кровотечение; отслойка плаценты; атония матки; инфузионно-трансфузионная терапия; тотальная гистерэктомия

Введение

Кровотечение, самое драматичное осложнение акушерской практики, и в XXI веке остается одной из главных причин материнской смертности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения 2017 года, кровотечение составляло 30 % среди причин материнской смертности, а в Узбекистане за 2013–2015 гг. — 25,8 % [9, 10].

Известно, что только 62–65 % родов через естественные родовые пути сопровождаются физиологической кровопотерей, 1/3 пациенток теряют от 500 до 1000 мл крови, а в 3–8 % случаев объем кровопотери превышает 2 % от массы тела роженицы, или более 30 % объема циркулирующей крови (ОЦК), что считается массивным акушерским кровотечением (МАК), требующим трансфузии эритроцитарной массы и зачастую — удаления матки [2].

Основными причинами кровотечений являются нарушения процессов отделения плаценты и выделения последа, отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, сепсис, акушерская эмболия, травматические повреждения родовых путей, разрыв матки, снижение сократительной активности миометрия (атония матки) и нарушения в системе гемостаза [1, 7, 8].

В нашей республике, по данным национального комитета по конфиденциальному исследованию случаев материнской смертности, при массивных кровопотерях проводилось неполноценное лечение, в 34 % случаев связанное с задержкой начала хирургического гемостаза и техническими сложностями во время гистерэктомии [9].

Цель исследования: оценка эффективности лечебных мероприятий при массивных акушерских кровотечениях в ретроспективной группе.

Материалы и методы

Анализ и оценка результатов лечения массивных акушерских кровотечений в ретроспективной группе проводились с 2014 по 2017 г. Материал собран и проанализирован на базе перинатального центра в г. Ургенче. Изучались истории родов, клинико-лабораторные данные, листы назначения и наркотные карты, клинические и биохимические анализы крови, при необходимости — гемостазиограммы, анализ мочи. В ретроспективную группу вошли 178 беременных, рожениц и родильниц, перенесших массивные акушерские кровотечения и операцию тотальной гистерэктомии во время родов и в раннем послеродовом периоде. Для определения объема кровопотери

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

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

Для корреспонденции: Матякубов Б.Б., Ташкентский институт усовершенствования врачей, ул. Паркент, 51, Мирзо-Улугбекский р-н, г. Ташкент, 100007, Узбекистан; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: B. Matyakubov, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Parkent avenue, 51, Mirzo Ulugbek district, Tashkent, 100007, Uzbekistan; e-mail: redact@i.ua

использовали следующие методы: визуальный; гра-
виметрический — проводилось взвешивание опера-
ционного материала и вычисление объема кровопо-
тери по формуле Либова. Проведено ультразвуковое
исследование плода, брюшной полости и при не-
обходимости — компьютерная томография органов
малого таза.

Результаты и обсуждение

В течение 4 лет, с 2014 по 2017 г., в перинатальном
центре в г. Ургенче произошло 32 896 родов, и из них
178 случаев закончилось массивным акушерским кро-
вотечением, что составило 0,54 %. За этот период на-
блюдалось 5 (2,7 %) случаев материнской смерти от
данной патологии.

МАК определяется следующими критериями: кро-
вотеря более 150 мл/мин, более 50 % ОЦК в течение
3 ч, более 1500–2000 мл или потребность более чем в
10 дозах эритроцитарной массы в течение 24 ч, а также
уменьшение гематокрита на 10 % в сочетании с гемо-
динамическими нарушениями (артериальная гипото-
ния) [2].

Из 178 случаев МАК 75 (42,1 %) произошли во
время беременности. Из них на фоне отслойки нор-
мально расположенной плаценты легкой и тяжелой
степени — 64 (35,9 %) случая и предлежания плацен-
ты — 11 (6,1 %). В родовом процессе и раннем после-
родовом периоде на фоне гипотонии и атонии мат-
ки наблюдались 103 (57,8 %) случая МАК, из них с
операцией кесарева сечения (КС) и ее осложнением
связано 44 (24,7 %) случая. За последнее десятилетие
в Узбекистане среднестатистический показатель ча-
стоты операции кесарева сечения достиг 18,1 %. По
заявлениям ВОЗ (2015), участились случаи хирургиче-
ских вмешательств во время родов (более 30 %),
такие данные получены на основании результатов
двух исследований в области воспроизводства насе-
ления под эгидой Программы развития ООН, Фонда
ООН в области народонаселения, ВОЗ и Всемирного
банка. Однако необходимо отметить, что безопас-
ная частота использования КС должна быть не более
10 % [4].

В основном МАК встречались у женщин до 30 лет
(97 пациенток, 88,9 %). Средний возраст беремен-
ных составил $26,8 \pm 2,3$ года. Среди беременных с
МАК домохозяйка было 46,8 %, служащих — 28,3 %,
рабочих — 14,6 %, студенток — 6,4 % и медицинских
работников — 3,6 %. По национальной принадлеж-
ности: узбечки — 71,5 %, русские — 13,7 %, корей-
нки — 6,4 %, другие национальности — 5,5 %, т.е. в
основном преобладали беременные местной нацио-
нальности. Среди беременных с МАК были первобе-
ременные — 23,3 %, повторно беременные — 76,6 %,
преждевременные роды наблюдались у 28,5 % и
срочные — у 71,4 %, из всех родов индуцированные
составили 12 случаев (6,7 %) по причине преэкламп-
сии легкой степени. Таким образом, МАК встреча-
ется в любом фертильном возрасте, в основном при
повторной беременности, связи с профессией не об-
наружено.

Из 178 пациенток у 63 (35,3 %) имел место метабо-
лический синдром, т.е. морбидное ожирение, индекс
массы тела был более 32, что сегодня рассматривает-
ся как один из факторов риска развития кровоте-
чения. При анализе анамнестических данных выявле-
но, что у 3 (1,6 %) женщин была миома матки, одной
женщине ранее была выполнена миомэктомия. У 67
(37,6 %) пациенток в анамнезе имели место перене-
сенные воспалительные заболевания матки и при-
датков, что также играет роль в последующей непра-
вильной плацентации при беременности [10]. Почти
у каждой третьей пациентки в анамнезе было выска-
бливание эндометрия, причем среднее количество
процедур составило $1,5 \pm 0,5$. У 13 (7,3 %) женщин
при предыдущих родах были кровотечения, по пово-
ду чего им переливали компоненты донорской крови
(эритроцитарной массы). У трех пациенток была ан-
тенатальная гибель плода в предыдущей беременно-
сти в III триместре.

Объем кровотечений в ретроспективной группе,
зарегистрированных на фоне отслойки нормально
расположенной плаценты легкой и тяжелой сте-
пени у 64 (35,9 %) пациенток, в среднем был равен
 1890 ± 150 мл ($p > 0,05$), а на фоне предлежания пла-
центы у 11 (6,1 %) пациенток составил в среднем
 2450 ± 200 мл ($p > 0,05$). У двух женщин, которым
производилась экстирпация матки по поводу пред-
лежания плаценты, объем кровопотери был значи-
тельно больше и составил около 5000 мл. В родовом
процессе и раннем послеродовом периоде на фоне
гипотонии и атонии матки в среднем количество
кровопотери составило 2050 ± 120 мл ($p > 0,05$) у 103
(57,8 %) пациенток.

Таким образом, говоря об объеме кровопотери,
следует сказать, что он варьировал от 1550 до 5000 мл
в зависимости от акушерской патологии и в среднем
составил $2410,45 \pm 520,55$ мл. Ингероперационная
кровопотеря в объеме 750 ± 110 мл ($p > 0,05$) наблю-
далась у пациентки, которой было выполнено кеса-
рево сечение, и при расширении операции до экс-
тирпации матки кровопотеря увеличилась в среднем
до 1650 ± 150 мл ($p > 0,05$), а длительность операции
тотальной гистерэктомии составила 144 ± 15 мин
($p > 0,05$).

Всем пациенткам с МАК производилась объем-
ная операция по удалению матки, из них низкая
надвлагалищная ампутация матки (субтотальная
гистерэктомия) — у 14 (7,8 %); экстирпации матки
(тотальная гистерэктомия) — у 164 (92,1 %). Тоталь-
ная гистерэктомия с выраженным синдромом дис-
семинированного внутрисосудистого свертывания
(ДВС-синдром) в стадии гипокоагуляции сопро-
ждалась перевязкой внутренней подвздошной арте-
рии в 68 (38,2 %) случаях. У 41 (23,0 %) пациентки
сначала проводилась органосохраняющая операция:
перевязка трех магистральных сосудов и гемоста-
тические швы на матку по Б-Линчу, однако из-за
отсутствия эффекта в течение чуть более 30 минут
объем операции расширялся до экстирпации матки.
Во время операции экстирпации матки в 6 (3,3 %)

случаях проведено удаление обоих придатков из-за кровоизлияния и некроза яичников и в 14 (7,8 %) случаях — одного придатка. Анализируя ситуацию с оперативным вмешательством при МАК, следует отметить, что у 32 (17,9 %) пациенток оперативное вмешательство проведено вовремя, у 26 (14,6 %) оперативная помощь начата с опозданием на один час, у 112 (62,9 %) — на два, у 7 (3,9 %) — на три и у 1 (0,5 %) — на 5 часов из-за выжидательной тактики и из-за попытки органосохраняющей операции.

Клиническая картина при МАК обусловлена потерей крови как объема циркулирующей плазмы. Снижение уровня гемоглобина (ниже 60 г/л) происходит при кровопотере > 35–40 % ОЦК и вызывает развитие гипоксии тканей органов. Снижение концентрации компонентов свертывающей системы крови возникает при кровопотере > 50 % ОЦК, что приводит к истощению системы гемостаза, развитию ДВС-синдрома, геморрагического шока, усугублению состояния родильницы и нередко — к летальному исходу.

Проведенный в ретроспективной группе анализ показал, что из 178 пациенток у 5 (2,8 %) беременность и роды закончились материнской летальностью. Из этих 5 женщин только 3 (60,0 %) состояли на учете у врача акушера-гинеколога, а 2 (40,0 %) не состояли на учете в первичном звене. У 3 состоявших на учете установлено соматическое заболевание: инфекции мочевых путей (хронический пиелонефрит), гепатит, острые респираторные вирусные инфекции и железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Срок беременности 37–40 недель был у 4 (80,0 %) умерших. У 1 (20,0 %) срок беременности равнялся 35 неделям, и она умерла от центрального предлежания плаценты, сопровождающегося МАК, геморрагическим шоком, ДВС-синдромом и полиорганной недостаточностью, несовместимой с жизнью. Беременная поступила в стационар в крайне тяжелом состоянии, с кровопотерей более 2000 мл и на завершающем этапе операции тотальной гистерэктомии умерла. В структуре материнской смертности у 2 (40,0 %) была отслойка нормально расположенной плаценты тяжелой степени, у 1 (20,0 %) — разрыв матки и у 1 (20,0 %) — атоническое послеродовое кровотечение. Надо отметить, что пациентки, умершие от разрыва матки с центральным предлежанием плаценты, не состояли на учете в первичном звене, так как обе были за границей и приехали на родину после 34-недельного срока беременности.

В традиционной группе у 178 пациенток с МАК проведена интенсивная терапия: инфузионно-трансфузионная, переливание плазмы крови с коррекцией ДВС-синдрома, т.е. многокомпонентной коррекцией. Анализ объемов и качественного состава инфузионной и трансфузионной терапии при лечении МАК показал, что объем кристаллоидных растворов (0,9% хлорида натрия) в среднем составил $3350,5 \pm 1050,4$ мл (от 2000 до 5000 мл), объем раствора гидроксиэтилкрахмала, 6% рефортана, гекатона в среднем составил

1800 ± 150 мл. Состав вводимых инфузионных сред должен быть сбалансированным и приближенным к составу плазмы крови, однако предъявляемые к инфузионным средам требования неприменимы к 0,9% водному раствору хлорида натрия. В исследованиях показано, что ввиду превышения в 1,5 раза содержания хлоридов в физиологическом растворе по сравнению с плазмой крови массивная волемическая поддержка данной средой приводит к гиперхлоремии, ассоциированной с двукратным повышением летальности. В случае своевременно начатой (в первые 10–30 мин) адекватной интенсивной терапии исход при геморрагическом шоке, как правило, благоприятный [2]. Однако интенсивную терапию с кристаллоидами начали с опозданием на $55,4 \pm 10,6$ мин и в 2,5 раза больше положенного.

При МАК объемы кровотечений значительны, происходит быстрое потребление факторов свертывания и противосвертывания. При объеме кровопотери более 30–35 % ОЦК следует начать быстрое введение донорской свежемороженой плазмы (СЗП) в объеме не менее 20 мл/кг массы тела [6]. В среднем СЗП была перелита в объемах $1650,17 \pm 384,83$ ($p > 0,05$) в первые сутки, $950,12 \pm 150,20$ ($p > 0,05$) во вторые сутки, до полной коррекции ДВС-синдрома. Из-за организационного вопроса, иногда выжидательной тактики опаздывали с переливанием плазмы на $87,5 \pm 10,2$ мин.

У 38 (21,34 %) пациенток с МАК до и во время операции проводили полноценную инфузионную терапию с введением до 15 мг/кг массы тела транексамовой кислоты (гемотран), повторяя каждые 6–8 часов до полного гемостаза, однако у 96 (53,9 %) пациенток введение данного препарата проводилось в недостаточной дозе — по 500 мг 1 раз в день, а у 44 (24,7 %) вообще не использовалось из-за отсутствия данного препарата. В качестве средства, обеспечивающего нормализацию системы фибринолиза, используется транексамовая кислота (гемотран) — синтетическая аминокислота, конкурентно ингибирующая плазминоген; эффективность ее в 15–20 раз выше аминокислоты транексамовой кислоты. Действие транексамовой кислоты осуществляется за счет ингибирования лизинсвязывающих участков плазминогена, благодаря чему данный профермент не превращается в плазмин и не может связаться с фибрином. Также транексамовая кислота (гемотран) подавляет выработку кининов и других активных пептидов, что обеспечивает противоаллергическое и противовоспалительное действие данного препарата. При применении данного антифибринолитического средства не отмечено повышения риска тромботических осложнений.

Для достижения максимального действия транексамовой кислоты (гемотран) необходимо подобрать соответствующую дозу препарата. Данный антифибринолитик вводится непосредственно перед разрезом на передней брюшной стенке в дозе 10–15 мг/кг массы тела внутривенно капельно быстро на физиологическом растворе (20–30 мл). К большому сожалению, данный препарат по неизвестным причинам в ретро-

спективной группе с МАК у 44 (24,7 %) пациенток вообще не применяли как в лечебной, так и в профилактической дозе.

У 87 (48,7 %) пациенток в недостаточной дозе, по 100–150 тыс., использовали ингибиторы протеолиза, в основном аprotинина (контрикала). Хотя нет доказательной базы применения аprotинина для лечения МАК, имеется очень много статей, подтверждающих эффективность данного препарата при лечении ДВС-синдрома: подавление фибринолитической активности крови и торможение влияния фибринолиза, что предотвращает прогрессирование внутрисосудистого свертывания крови [8].

Надо отметить, что в данной группе у 13 (7,3 %) пациенток гFVIIa (Коагил) вводился из расчета 90 мкг/кг при развитии тяжелой формы гипокоагуляции, рефрактерной к терапии, проводимой с помощью СЗП и ингибиторов фибринолиза. Объем кровопотери в среднем составил $2354,4 \pm 465,4$ мл. После введения гFVIIa (Коагил) у этих пациенток отмечено значительное уменьшение скорости и объема кровотечения, что позволило выполнить этим пациенткам тотальную гистерэктомию с перевязкой внутренней подвздошной артерии.

Обсуждая гемотрансфузию, надо отметить, что переливание эритроцитсодержащих компонентов крови способствует восстановлению глобулярного объема при МАК. В последнее время большую позитивную роль играет процедура аппаратной интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов, которая позволяет минимизировать применение донорских эритроцитов, а в некоторых случаях полностью их исключить, предупредить возможные гемотрансфузионные осложнения и улучшает исход операции при МАК.

В исследуемой группе переливание донорской эритроцитарной массы проводили всем 178 пациентам с МАК. Надо отметить, что полноценное, своевременное и в достаточном объеме переливание проведено только 34 (19,1 %) пациенткам, а 144 (80,8 %) эта процедура проведена с опозданием от 1 до 5 часов и в недостаточном объеме. У 2 (1,1 %) женщин было посттрансфузионное осложнение, и им потребовалась реанимационная помощь, а одну из них перевели в отделение гемодиализа.

Консервативное лечение МАК, такое как тазовая артериальная эмболизация, поэтапная ступенчатая дeваскуляризация матки и/или лигирование подчревной артерии, стало надежной и эффективной альтернативой гистерэктомии. Хотя дальнейшие долгосрочные исследования все же необходимы, и эти процедуры, по мнению зарубежных исследователей, не ухудшают последующую рождаемость и исходы беременности, эти операции пациентам в исследуемой традиционной группе не проводились.

Выводы

Анализируя 178 историй родов, сопровождавшихся МАК, в период с 2014 по 2017 г. в областном перинатальном центре в г. Ургенче, мы пришли к следующим выводам:

1. Частота массивного акушерского кровотечения в исследуемой ретроспективной группе составила 0,54 % и в структуре материнской летальности — 45,4 %.

2. Основными причинами массивного акушерского кровотечения стали послеродовая атония матки у 103 (57,8 %) пациенток, отслойка нормально расположенной плаценты у 64 (35,9 %) и предлежание плаценты у 10 (6,1 %). Количество потерянной крови в среднем составило $2410,45 \pm 520,55$ мл.

3. Допущенные ошибки при диспансеризации, оперативном, консервативном лечении и организационных вопросах привели к 5 случаям материнской смерти и ухудшению качества жизни женщин в исследуемой группе.

Конфликт интересов: не заявлен.

Список литературы

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома. *Вестник гематологии*. 2005. 1 (2). 5–14.
2. Ермолова Ю.В. Современные достижения и перспективы в сохранении здоровья женщины. *Морион*. 2013. № 3 (95).
3. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Лукашина М.В. и др. Истинное вращение плаценты (placenta accreta). *Консервативная терапия. Акушерство и гинекология*. 2011. (4). 118–122.
4. Марлин Теммерман (Marleen Temmerman), директор Департамента ВОЗ по репродуктивному здоровью и научным исследованиям. *Источники: Центр новостей ООН, 10 апреля 2015 г.*
5. Национальные стандарты по повышению качества оказания перинатальной помощи в родовспомогательных учреждениях системы здравоохранения республики Узбекистан. *Ташкент, 2018.*
6. Об утверждении правил клинического использования донорской крови и ее компонентов. *Приказ МЗ РФ № 183н от 2.04.2013.*
7. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава РФ, 2017. 168 с.
8. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях: Клинический протокол МЗ РФ № 15-4/10/2-3881 от 29.05.2014.
9. Статистика Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Отдел конфиденциального разбора материнской смертности Республиканского перинатального центра. *Ташкент, 2017.*
10. Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Стрельникова Е.В. и др. Массивные акушерские кровотечения при предлежании и вращении плаценты: взгляд трансфузиолога. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2018. 7 (3). 253–259. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-2253-259

Получено/Received 11.02.2020

Рецензировано/Revised 17.02.2020

Принято в печать/Accepted 20.02.2020 ■

Ніязметов Р.Е., Матякубов Б.Б., Хабібullaєв Д.М.

Ташкентський інститут удосконалення лікарів, м. Ташкент, Узбекистан

Особенности лечения массивной акушерской кровотечи в ретроспективной группе

Резюме. У статті наводяться аналіз причин масивних акушерських кровотеч, особливості лікування, можливі допущені помилки консервативного і оперативного лікування в ретроспективній групі досліджуваних пацієнтів на базі обласного перинатального

центру в м. Ургенчі Хорезмської області в Республіці Узбекистан.

Ключові слова: масивна акушерська кровотеча; відшарування плаценти; атонія матки; інфузійно-трансфузійна терапія; тотальна гістеректомія

R.E. Niyazmetov, B.B. Matyakubov, D.M. Khabibullayev

Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan

Features of the treatment of massive obstetric hemorrhage in a retrospective group

Abstract. The article presents the analysis of the causes of massive obstetric hemorrhages, treatment features, possible errors made during conservative and surgical treatment. The main causes of massive obstetric hemorrhage were postpartum uterine atony, abruption of a normally located placenta and placenta previa. The amount of lost blood averaged $2,410.45 \pm 520.55$ ml. The

errors made during the clinical examination, surgical, conservative treatment and organizational issues led to 5 cases of maternal mortality and deterioration in the quality of life of women in the study group.

Keywords: massive obstetric hemorrhage; placental abruption; uterine atony; infusion and transfusion therapy; total hysterectomy

УДК 614.88-083.98:614.2(477.64-25)

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207935

Кочін І.В.¹, Кошовий О.В.²¹ ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна² КУ «ТМО «Обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» Запорізької обласної ради», м. Запоріжжя, Україна

Комплексний підхід до планування, управління та організації надання екстреної медичної допомоги в осередках надзвичайних ситуацій з великою кількістю постраждалих у догоспітальному періоді

Резюме. Не зменшуючи досягнень та здобутків вчених і практиків з організації, управління, планування та надання екстреної медичної допомоги населенню при надзвичайних ситуаціях мирного та воєнного часу, слід підкреслити, що дослідження проблем процесів планування діяльності Державної служби медицини катастроф не мають остаточного характеру. Оскільки динамічні процеси, що відбуваються в техногенній сфері, зовнішньому та соціальному середовищі, міжнародних соціально-політичних і воєнних відносинах, зумовлюють потребу в постійному осмисленні цих складних і неоднозначних процесів та врахуванні їх при організації, управлінні, плануванні та наданні екстреної медичної допомоги населенню у разі різноманітних надзвичайних ситуацій в Україні, що й актуалізує наукові розвідки в цій сфері, зумовлює мету й вибір теми статті. Отже, метою дослідження є наукове обґрунтування сучасного підходу до розробки та втілення в практичну діяльність Державної служби медицини катастроф комплексного плану дій з ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій. Для розробки плану медико-санітарного забезпечення населення Запорізької області при надзвичайних ситуаціях використано матеріали діяльності медичних закладів, які беруть участь у ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій. Теоретико-методологічною основою дослідження стали загальнонаукові, спеціальні наукові й філософські методи: історичний, логічний, опису, порівняння, аналізу і синтезу, моделювання, аксіоматизації, статистичний. Результатом наукової роботи є розробка плану медико-санітарного забезпечення населення Запорізької області при надзвичайних ситуаціях для організації та надання екстреної медичної допомоги, проведення медичного сортування постраждалих та медичної евакуації за призначенням, запобігання ускладненням, інвалідизації, летальності та врятування життя. Набутий досвід з методології та методики розробки плану медико-санітарного забезпечення населення Запорізької області під час надзвичайних ситуацій вказує на необхідність проведення управлінськими структурами галузі охорони здоров'я постійного удосконалення планів, методології та методики їх складання. Недостатньо розробленими залишаються проблемні питання функціонування організаційно-правового механізму планування діяльності Державної служби медицини катастроф при надзвичайних ситуаціях, а також оптимального планування та державного управління її ресурсної складової.

Ключові слова: планування; надзвичайна ситуація; екстрена медична допомога; лікувально-евакуаційне забезпечення

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

Вступ

Розвинена система охорони здоров'я, що працює ефективно в повсякденних умовах, виявилась нездатною адекватно реагувати на медико-санітарні наслідки сучасних надзвичайних ситуацій (НС), в зоні яких зазвичай не вистачає медичних працівників потрібного фаху і кваліфікації та інших ресурсних складових (медикаментів, медичного обладнання тощо). Для організації та надання екстреної медичної допомоги (ЕМД) при НС не завжди вчасно до місця осередку НС доставляються підготований та оснащений усім сучасним обладнанням медичний персонал, засоби транспортування постраждалих у лікувальні заклади [1, 2]. Виникають проблеми з розгортанням потрібної кількості ліжок-місць у госпіталах. Світовий досвід свідчить, що без попереднього планування заходів діяльності Державної служби медицини катастроф (ДСМК) з організації та надання ЕМД при НС, без наявності фахово підготовлених до цієї роботи медичних працівників, ресурсних складових, резервів медикаментів та виробів медичного призначення (ВМП) неможливо вчасно виконати завдання, що постають перед службою [3–5]. Планування та підготовка до проведення комплексу організаційних, лікувально-евакуаційних і санітарно-епідемічних заходів у разі НС покладається на нову в Україні галузь охорони здоров'я — медицину катастроф [6]. Як галузь охорони здоров'я медицина катастроф України відображає всі досягнення та недоліки сучасної системи охорони здоров'я, стану організації, управління, планування та її фінансування, що визначається рівнем соціальної захищеності населення, його добробуту, станом економічного благополуччя держави.

Тому **метою** дослідження є наукове обґрунтування сучасного підходу, методології й методики розробки та втілення в практичну діяльність ДСМК комплексного плану дій з ліквідації медико-санітарних наслідків НС.

Матеріали та методи

Для розробки комплексного плану медико-санітарного забезпечення населення Запорізької області при НС використано матеріали діяльності медичних закладів, бригад ДСМК та Служби швидкої медичної допомоги (СШМД), які беруть участь у ліквідації медико-санітарних наслідків НС, а також методів Content analysis і Open Source Intelligence (OSINT).

Теоретико-методологічною основою дослідження стали загальнонаукові, спеціальні наукові та філософські методи: історичний (при розкритті основних етапів становлення й розвитку системи ЕМД та лікувально-евакуаційного забезпечення (ЛЕЗ) в умовах НС, їх організаційно-правового забезпечення); логічний (для здійснення теоретичної реконструкції сутності планування та механізму його застосування в умовах НС, а також лікарського забезпечення як ресурсної складової організації та надання ЕМД в умовах НС); статистичний, опису, порівняння, аналізу і синтезу (при розгляді кількості, характеру та динаміки НС, їх впливу на формування медико-санітарних наслідків

в Україні); моделювання (для розробки моделі та алгоритму застосування комплексного плану для організації та надання ЕМД в умовах НС); аксіоматизації (при визначенні основних принципів і концептуальних засад комплексного планування ліквідації медико-санітарних наслідків НС).

Результати та обговорення

Загальне планування, керівництво проведенням заходів та робіт з ліквідації наслідків НС і відновлювальних робіт здійснюють залежно від рівня і характеру походження НС Кабінет Міністрів України, центральні органи виконавчої влади, місцеві державні адміністрації, органи місцевого самоврядування, суб'єкти господарювання, на адміністративній території або території яких сталася НС, для чого: використовуються пункти управління та центри управління в НС; утворюються спеціальні комісії з ліквідації наслідків НС; призначаються керівники робіт з ліквідації наслідків НС; утворюються штаби з ліквідації наслідків НС; визначається потреба у силах цивільного захисту (ЦЗ) та залучаються спеціалізовані служби, зокрема ДСМК, для проведення спеціальних робіт і заходів із залученням фахівців, техніки і майна спеціального призначення [7, 8].

Таку складну й багатоаспектну проблему, як комплексний підхід до планування діяльності ДСМК та організації надання ЕМД в осередках НС з великою кількістю постраждалих, можливо розглядати з різного поля бачення фахівців, які ґрунтуються у своїх наукових, ідеологічних, логічних та аналітико-синтетичних міркуваннях на власні світоглядні та парадигмальні засади, набутий досвід. Деякі з них забезпечують чітку логічну структуру поданого матеріалу, але викладення своїх поглядів у таких випадках нерідко виявляється занадто академічним та теоретико-гіпотетичним, адже гарна структура наукової праці зазвичай базується на потужній традиції численних досліджень вже опанованих сфер та напрямків. Інші стимулюють обговорення животрепетних, актуальних та найгостріших проблем, проте при цьому не завжди досягаються цілісність і чіткість викладення, бо найактуальніші проблеми виявляються якраз менш за все опрацьованими і дослідженими. Тому в ідеальному варіанті комплексний підхід до планування та організації надання ЕМД в осередках НС з великою кількістю постраждалих повинен, з одного боку, допомогти чітко організувати весь інформаційний масив матеріалу стосовно планування, а з іншого — сконцентрувати увагу на найактуальніших аспектах і проблемах планування [1, 9].

Комплексний підхід до планування та організації надання ЕМД в осередках НС з великою кількістю постраждалих — це комплекс заходів, який запускає передбачені заздалегідь процедури планування й мобілізації ресурсів, догоспітальної допомоги, та режим функціонування приймально-сортувально-діагностичних відділень госпіталів. Комплексний підхід до планування заснований на специфічній підготовці всіх груп учасників (медичних і немедичних працівників)

ліквідації медико-санітарних наслідків НС. Координацію співпраці між догоспітальною службою (ДСМК, СШМД) і госпіталами забезпечує командний пункт. Для реалізації такого підходу необхідне запровадження комплексних заходів на всіх етапах ЛЕЗ (медичного сортування, догоспітальної стабілізації стану пацієнта і медичної евакуації в підготовлені госпіталі). Планування й реалізація комплексного підходу у разі НС передбачає наявність достатньої кількості медичних працівників і матеріальних ресурсів. При цьому враховується наявність ризику, який є мірою очікуваних втрат — медико-санітарних наслідків НС (постраждалих, травмованих, хворих, померлих тощо), зокрема, і серед працівників ДСМК, матеріальних та економічних витрат [10–12].

У комплексному підході планування враховується функціонування системи управління організацією надання ЕМД в умовах НС, що складається з групи підрозділів, організацій і галузей, які працюють узгоджено, за попередньо затвердженими планами та узгодженими протоколами дій завдяки ефективному використанню всіх наявних ресурсів. Діяльність системи управління в умовах НС ґрунтується: на попередньо встановлених методах професійної роботи, які використовуються в повсякденній діяльності та можуть бути адаптовані для роботи в умовах НС; максимальному використанні наявних ресурсів; комплексній підготовці й оперативному реагуванні; заздалегідь спланованій і протестованій координації дій фахівців і підрозділів [13].

Покрокова технологія планування дій ДСМК у рятувальній операції (послідовність рятувальних дій, «ланцюжок» порятунку) з надання ЕМД постраждалим є невід'ємною частиною управління в умовах НС. В організації надання ЕМД та порятунку постраждалих беруть участь ДСМК, СШМД, госпіталі, приватні лікувальні заклади, поліція, пожежники, громадські організації, транспортні служби та служби комунікації.

Планування ліквідації медико-санітарних наслідків у межах рятувальної операції починається з осередку (зони) НС (первісна оцінка ситуації, управління і контроль, пошук і порятунок, догоспітальна допомога), продовжується евакуацією постраждалих до підготовлених для надання кваліфікованої і спеціалізованої ЕМД госпіталів (з використанням процедури регульованої евакуації та управління трафіком санітарних автомашин ДСМК та СШМД), здійснюється через приймально-сортувально-діагностичне відділення (відділення ЕМД) госпіталю (з обов'язковою активацією плану реагування госпіталю на НС) і завершується наданням ЕМД останньому постраждалому. План медико-санітарного забезпечення населення створюється для організації та надання ЕМД, врятування життя та відновлення стану здоров'я постраждалих внаслідок НС і є складовою частиною загального плану дій в умовах НС [9, 14].

Однією з основних особливостей організації і діяльності ДСМК є обов'язкова плановість, тобто попередня розробка планів діяльності всієї системи ЕМД. У плані ставиться загальна мета для оптимального функ-

ціонування ДСМК і визначаються фінансові, матеріальні, технічні та політичні обмеження, які не дають системі досягти оптимального функціонування. У плані встановлюються досяжні системою завдання, що базуються на меті та її обмеженнях. У плані позначаються наявні ресурси й ресурси, які необхідні для розробки прийнятної за характеристиками системи ЕМД. Також у плані висвітлюються короткострокові й довгострокові заходи щодо досягнення поставлених завдань та чітко формулюються роль і обов'язки кожного з учасників системи [15, 16].

Мета є менш реалістичною порівняно із завданнями плану, які формулюються конкретніше кількісними та якісними показниками. Якщо мета плану — забезпечення швидкого прибуття автомашин СШМД для всієї системи, то завдання, яке впливає з цієї мети, — забезпечення 15-хвилинного часу прибуття машини СШМД для 90 % всіх виїздів у межах міста. Реалістична мета, визначена у плані, призводить до більш високого рівня надання ЕМД порівняно із ситуацією, коли в плані пропонується добиватися недосаждалому оптимуму. Зрозуміло, що найкращу ЕМД постраждалому одразу на місці НС здатен надати лікар-спеціаліст (травматолог, хірург), або фельдшер, що реалізувати складно. Тому під час планування прийнятного, згідно з медичними вимогами, забезпечення ЕМД з великою кількістю постраждалих у разі НС в догоспітальному періоді ставиться мета в плані підготувати достатню кількість парамедиків, рівень підготовки яких забезпечить досить високу якість надання ЕМД. Якісна підготовка парамедиків змусила поставити у вигляді мети плану високий рівень уніфікації, наступності та послідовності надання ЕМД в кожному періоді під керівництвом лікаря ДСМК. Ця мета плану може бути реалізована у разі прийняття правових та нормативних документів, які затверджують стандарти та протоколи надання ЕМД постраждалим при НС [9, 10].

Для реалізації рятувальної операції з одночасними організацією і наданням ЕМД постраждалим під час НС у комплексному плані необхідно передбачити таке: створення ефективно працюючих приймально-сортувально-діагностичних відділень госпіталів; забезпечення надійного зв'язку радіо- та стільникового мобільного зв'язку; координація між усіма підрозділами, що беруть участь в рятувальній операції; професійна підготовка всіх співробітників медичних і немедичних підрозділів [2, 17].

Головними керуючими особами в системі організації та надання ЕМД в комплексному плані повинен бути передбачений спеціально професійно підготовлений лікарський склад, який розбудовує систему ЕМД у ДСМК, її організаційні та технологічні складові, керує діями усіх ланок системи, попередньою підготовкою і діяльністю медичного персоналу, що безпосередньо працює з постраждалими при НС. Кваліфікованими помічниками лікарського складу ЕМД в комплексному плані визначені середні медичні працівники ДСМК, які виконують свої професійні обов'язки на догоспітальному і госпітальному етапах. Вони допомагають лікарям ДСМК у виконанні

великого обсягу робіт щодо керування численними ланками ЕМД, консультування населення тощо [4]. Особливим, передбаченим в комплексному плані є принцип комплектації рухомого складу персоналу санітарної машини ЕМД парамедиками, які не мають вищої або середньої спеціальної медичної освіти. Парамедиками надають першу невідкладну медичну допомогу, включаючи серцево-легеневу реанімацію. Рівень невідкладної медичної допомоги залежить від рівня їх підготовки. Згідно із запропонованою концепцією системи ЕМД, закладеною в комплексний план, функції надання ЕМД постраждалим при НС в догоспітальному періоді повинні виконувати поліцейські та пожежні служби, працівники транспортних засобів для перевезення пасажирів (водії, кондуктори, стюардеси, провідники залізничного транспорту), працівники дитячих установ, спеціально підготовлена частина населення [5].

Згідно із системою планування та організацією надання ЕМД в догоспітальному періоді створена структура — ланцюг медичної допомоги (ЛМД), яка організує і надає ЕМД великій кількості постраждалих. ЛМД розгортається, згідно із заздалегідь створеним планом, безпосередньо біля осередку НС як проміжна структура, що має завдання при раптовому надходженні великої кількості постраждалих якомога скоріше надати всім необхідну ЕМД залежно від їх стану, забезпечити медичне сортування та першочергову евакуацію тяжкопоранених до госпіталів, які заздалегідь розробили плани діяльності та підготовлені організаційно, кадрово та матеріально до прийому великої кількості постраждалих. ЛМД, регулюючи потік постраждалих, дозволяє госпіталям підготуватися до прийому потоку тяжкопоранених. Постраждалі з легкими ушкодженнями та пораненнями отримують першу медичну допомогу на місці, перебувають під наглядом медичних працівників і за необхідності евакуюються в медичні заклади, що в плановому порядку підготовлені до їх прийому. Розмір медичної бригади, що розгортається біля осередку НС, залежить від кількості постраждалих, масштабу і типу НС. Ланками ЛМД є мікрозони, передовий медичний пост, ланка збору постраждалих, ланка евакуації та оперативний командний пост [3].

Мікрозони — це окремі ділянки, місця НС, які є первинними територіями проведення рятувальних операцій, де організується: вивчення місцевості з повітря з використанням безпілотних літальних апаратів (дронів), які виконують розвідувальну функцію для визначення типу НС, існуючих небезпек, оцінки кількості та місцезнаходження постраждалих; розмітка зони НС з метою розмежування рятувальних операцій та забезпечення відсутності сторонніх осіб; рятування та визволення постраждалих; само- та взаємодопомога і перша медична допомога, що надають рятувальники (зупинка кровотечі, укладання в безпечне положення, короткочасна іммобілізація при переломі кісток), а також ЕМД (як, наприклад, ампутація кінцівки при визволенні з-під завалу); збір поранених; ідентифікація загиблих [18, 19].

Передовий медичний пост (ПМП) — це базова структура, через яку обов'язково проходять всі постраждалі, виявлені в зоні НС, який розгортається поряд (не далі 100 м) від осередку НС, але на відстані, що гарантує безпеку від повторної дії уражаючих факторів, де здійснюється: розподіл постраждалих залежно від тяжкості стану (медичне сортування); реанімаційні заходи та екстрена хірургічна допомога за вітальними ознаками; підготовка постраждалих до евакуації; ізоляція осіб у панічному стані; регулювання медичної евакуації залежно від патології, госпітального резерву та наявності транспортних заходів; оформлення картки медичного сортування; оформлення юридичної ідентифікаційної картки.

Ланка збору постраждалих (ЛЗП) — діяльність, що забезпечується професійними рятувальниками та волонтерами. Звільненому з-під завалу чи знайденому в осередку постраждалому за вітальними ознаками надається перша медична допомога і він транспортується до ПМП. За необхідності запрошується лікар (реанімаційна та хірургічна допомога), який допомагає рятувальнику при звільненні з-під завалу та фіксації постраждалого в транспортному засобі. Доставка постраждалих до ПМП здійснюється на ношах.

Ланка евакуації (ЛЕ) забезпечує транспортування постраждалих у госпіталі, діяльність яких визначена у перспективних планах для надання кваліфікованої та спеціалізованої ЕМД. Доставка постраждалих від ПМП до госпіталів здійснюється спеціалізованим санітарним автотранспортом або медичними аеромобільними засобами [2, 20].

Оперативний командний пункт (ОКП) розгортається поблизу місця НС для керівництва ланцюга медичної допомоги. Пост очолює начальник допомоги. Керівництво медичною частиною рятувальних дій на ОКП здійснює начальник медичної допомоги (НМД), у функції якого також входить організація догляду за станом постраждалих від осередку НС до госпіталю. ОКП підтримує постійний зв'язок з керівництвом обласного управління ДСНС, штабом ліквідації НС, ДСМК та органами місцевої влади щодо потреби у додаткових медичних кадрах, санітарному транспорті, лікувальних засобах та ВМП, пошуку додаткових адаптованих місць у госпіталях. При великій площі зони НС та кількості постраждалих додатково розгортається необхідна кількість ПМП і утворюється проміжна структура надання ЕМД — медичний центр евакуації (МЦЕ), на який покладається: прийом постраждалих із різних ПМП; додаткова підготовка до евакуації; повторне медичне сортування з урахуванням динаміки стану постраждалого; організація евакуації з урахуванням стану постраждалих, його перебігу, а також наявності санітарного транспорту та відстані до госпіталів [6, 12].

«Кодексом цивільного захисту України» визначено питання здійснення моніторингу та оповіщення про загрозу або виникнення НС. Сьогодні моніторинг НС в Україні здійснюється на рівні регіональних, галузевих чи інших самостійних систем, не об'єднаних у єдиний інформаційно-аналітичний комплекс. У ст. 30

«Кодексу цивільного захисту України» визначено, що оповіщення здійснюється загальнодержавною, територіальними та місцевими автоматизованими системами централізованого оповіщення, спеціальними, локальними та об'єктовими системами оповіщення про загрозу або виникнення НС [7]. У сучасних умовах розвитку технологій ефективним шляхом покращення функціонування системи моніторингу та оповіщення про загрозу або виникнення НС є впровадження застосування систем, що базуються на передових геоінформаційних технологіях, а також сучасних пристроях обробки та передавання інформації, що використовує в побуті більша частина населення [21].

На сучасному рівні розвитку система оповіщення на всіх рівнях Єдиної державної системи запобігання і реагування на НС техногенного та природного характеру являє собою організаційно-технічне об'єднання (організаційно-технічну систему) оперативних чергових служб органів управління ЦЗ, спеціальної апаратури управління і засобів оповіщення, а також каналів (ліній зв'язку), що забезпечують передачу команд управління і мовної інформації під час НС. **Системи централізованого оповіщення** (далі — СЦО) **регіонального рівня** є основною ланкою системи оповіщення в Україні. Завданням СЦО регіонального рівня є оповіщення посадових осіб і сил місцевого й об'єктового рівнів та їх посадових осіб, а також населення, яке проживає на території, на яку поширюється дія СЦО цього рівня. Інформація, що доводиться до органів управління і посадових осіб, має оперативний характер, а до населення доводиться інформація про характер і масштаби загрози та про дії людей в умовах НС. СЦО регіонального рівня забезпечують як циркулярне, так і вибіркоче включення СЦО місцевого і об'єктового рівня, а також оповіщення населення, яке проживає на території, що охоплює система оповіщення цього рівня. Управління СЦО місцевого рівня здійснюється безпосередньо від оперативної чергової служби у місті або через чергово-го зміни вузла зв'язку міста [22, 23].

У разі виникнення НС на потенційно небезпечних об'єктах (ПНО) оповіщення населення (яке проживає поряд) шляхом задіяння територіальної системи, за експертною оцінкою дослідників, є дуже проблематичним. Адже в територіальній системі майже неможливо виділити необхідну ділянку, яка потрібна для оповіщення безпосередньо в зоні ПНО. У цьому разі оповіщується цілий район або місто, що є недоречним, як за часом, так і за наслідками (можливе виникнення негативних емоцій, паніки). В цих умовах найефективнішою є організація оповіщення населення безпосередньо черговим диспетчером об'єкта самого підприємства. Зона відповідальності (зона дії) в локальній системі оповіщення для хімічно небезпечних об'єктів (ХНО) становить 2,5 км. Якщо такий об'єкт побудовано за межами населеного пункту, то оповіщення населення селища здійснюється засобами радіовузла самого об'єкта.

На ПНО України зберігаються і використовуються у виробництві тисячі тон різноманітних небезпечних хімічних речовин (НХР), тому аварії на цих об'єктах

становлять серйозну загрозу життю та здоров'ю мільйонам громадян. У зв'язку з цим оповіщення населення, яке мешкає поблизу ХНО, особливості організації оповіщення працівників у разі аварії на ХНО ставлять надзвичайно жорсткі вимоги до їх керівництва, а також фінансування й оперативності проведення захисних заходів, оскільки перебування людей упродовж навіть декількох хвилин у зараженій хмарі отруйної речовини може призвести до безповоротних людських втрат та тяжких медико-санітарних наслідків [24]. Найбільш розвинуті системи оповіщення про НС на сьогодні розроблені в Японії, США, Великобританії, Канаді, Франції, Данії, Нідерландах, Австрії.

Коли приймається рішення про оповіщення населення про НС, відповідна служба екстреної допомоги визначає: межі району, який необхідно сповістити; засоби, якими буде здійснено оповіщення (радіо, телебачення, вебсайт, телефон тощо) залежно від характеру надзвичайної події. У разі оповіщення на стаціонарний телефон, надсилається попередньо записане голосове повідомлення в районі, де можливе виникнення НС. Якщо на дзвінок ніхто не відповідає, система повторно передзвонює ще один раз. Оповіщення населення про НС на мобільні телефони у місцевості, де вона трапилася, відбувається двома способами: 1) надсилається SMS-повідомлення, де зареєстрований мобільний телефон; 2) надсилається SMS-повідомлення в місцевість, де, за останніми даними, знаходився мобільний телефон [21].

З метою вдосконалення сучасної системи оповіщення та розширення її можливостей необхідно залучення передових технологій телекомунікацій та ІТ-технологій. Інформаційно-телекомунікаційні технології останнім часом відіграють важливу роль у підвищенні ефективності реагування на НС природного та техногенного характеру. Підтримка прийняття рішень та ефективне управління неможливі без своєчасного попередження й інформування населення та відповідних спеціалізованих державних структур про НС, розробку інструкцій і планування дій, які слід зробити, щоб уникнути або звести до мінімуму негативні наслідки від НС [21, 24]. Це особливо важливо в наш час, коли промислові та природні катастрофи призводять до величезних соціо-еколого-економічних збитків.

Згідно з розробленим планом, догоспітальний період включає заходи, що дозволяють оптимізувати надання ЕМД постраждалим в зоні ураження, одним із найважливіших заходів є процес оповіщення про НС, який являє собою послідовність заходів, здійснюваних для досягнення ефективної мобілізації адекватних ресурсів, і включає початкове попередження, оцінку ситуації і поширення оповіщень. Мета оповіщення: підтвердити початкове попередження про НС, оцінити масштаби проблеми і переконатися в тому, що необхідні сили аварійно-рятувальних служб проінформовані та мобілізовані.

Основою процесу оповіщення є оптимальне функціонування диспетчерського центру, який отримує первинну інформацію про виникнення НС і пов'язаний різноманітними системами комунікації з усіма ава-

рійно-рятувальними службами, які беруть участь у ліквідації наслідків НС. Диспетчерський центр має своїм обов'язком і повинен бути здатний екстрено мобілізувати невелику групу фахівців для оцінки ситуації, що складається з представників поліції, пожежників і ДСМК, для підтвердження або спростування початкового повідомлення. Підтвердження початкового попередження про НС від громадськості, отримане від некваліфікованого спостерігача, необхідно підтвердити телефонним дзвінком до місця події або альтернативним способом з іншого джерела. Якщо це неможливо, диспетчерський центр направляє на місце події невелику групу фахівців для оцінки ситуації, інформуючи при цьому аварійно-рятувальні служби (процес оповіщення в режимі очікування).

Після отримання попередження про можливу НС від кваліфікованого спостерігача (співробітника аварійних служб) аварійно-рятувальні служби негайно направляються в осередок ураження. Кожний фахово підготовлений, навчений і натренований рятувальник може дати первинну оцінку надзвичайній події, професійно визначити, що відбувається і яка подальша перспектива щодо переростання події і перетворення її у НС. Одночасно рятувальник може мобілізувати наявні ресурси, запросити в диспетчерському центрі додаткові ресурси, професійно правильно організувати управління ліквідацією наслідків НС у польових умовах. Первинна оцінка надзвичайної події — це послідовність дій кваліфікованого спостерігача (співробітника аварійних служб) для визначення точного місця надзвичайної події, її типу та часу виникнення, оцінки медико-санітарних втрат (постраждали, їх кількість та стан, наявність загиблих), потенційного ризику для оточуючого населення.

Перш ніж проводити подальші аварійно-рятувальні заходи, первинна оцінка надзвичайної події повинна бути негайно передана в диспетчерський центр. Якщо перші рятувальники, які зіткнулися з НС, почнуть роботу в осередку, перш ніж буде передано повідомлення про первинну оцінку надзвичайної події, то це призведе до затримки мобілізації ресурсів, і критично важлива інформація може бути втрачена, та якщо рятувальники опиняться в пастці осередку ураження в результаті вторинної аварії. При підтвердженні первинної оцінки надзвичайної події диспетчерський центр передає аварійний сигнал, мобілізуючи необхідні ресурси й інформуючи конкретних посадових осіб і керівників аварійно-рятувальних служб. Сигнал про виникнення НС повинен бути швидко поширений за допомогою заздалегідь встановлених процедур, таких як каскадна телефонна система, стільниковий та радіозв'язок [10].

Іншим завданням команди первісної оцінки є попередня ідентифікація зон НС на місці події, до яких належить: осередок ураження, місце розгортання ОКП, сортувальна та лікувальна зони, зона евакуації, зона для преси та VIP, під'їзні шляхи.

Попереднє визначення зон НС у польових умовах дозволяє аварійно-рятувальним службам, що прибувають, швидко й ефективно досягти конкретних місць.

Процес визначення окремих зон НС на місцевості проводиться на місці події. Для розуміння і просторового уявлення ситуації, що склалася, слід намалювати просту карту-схему місця подій, зокрема основних топографічних і фізичних особливостей, таких як шляхи, природні/штучні кордони, ставки, річки, будівлі тощо. Використовуючи карту-схему, визначають потенційні зони ризику та небезпек, місцезнаходження постраждалих і загиблих, під'їзні шляхи й різні зони на місці події, зокрема вказуються межі цих зон. На карті-схемі обов'язково позначаються сторони світу і напрям вітру [6].

Організації і проведенню аварійно-рятувальних робіт і наданню ЕМД постраждалим при НС передують важливі етапи проведення комплексної розвідки в зоні ліквідації наслідків НС для забезпечення безпеки рятувальників, постраждалих та населення. Розвідка зони НС полягає в збиранні всебічної інформації про осередок ураження з метою оцінки обстановки та прийняття рішення, завданнями якої є: встановлення зони та характеру НС; визначення місць знаходження потерпілих та їх стану; встановлення ступеня радіоактивного, хімічного, біологічного зараження; оцінка стану об'єктів у зоні НС: будівель та споруд, інженерних комунікацій, ліній зв'язку, джерел водопостачання тощо; визначення осередків пожеж та інших небезпечних факторів (вода, газ, пара тощо) і джерел їх виникнення; можливість та шляхи розвитку аварійної ситуації; визначення шляхів під'їзду та евакуації постраждалих.

Розвідка проводиться наземним, повітряним, водним, підземним та підводним способами. Види розвідки зони НС: наземна, радіологічна, хімічна, інженерна, пожежна, медична, біологічна, ветеринарна, повітряна, водяна. Розвідувальні дані передаються керівнику рятувальних робіт, наносяться на карти-схеми або плани об'єкта заносяться в журнал спостережень. Отримані дані за результатами комплексної розвідки спрямовуються на захист постраждалих, рятувальників і населення, яке знаходиться в зоні НС, від існуючих і/або потенційних ризиків (розширення зони ураження, небезпечні матеріали тощо). До прямих заходів щодо зниження ризику належать: пожежогасіння, видалення небезпечних матеріалів, використання захисного одягу, евакуація населення з небезпечної зони.

Створення зон з обмеженим доступом належить до превентивних заходів: зона ураження (суворе обмеження, доступ мають тільки адекватно екіпіровані професійні рятувальники); вторинні зони доступні для авторизованих співробітників, задіяних у рятувальній операції, управління та контролю, налагодженні комунікацій, наданні ЕМД, забезпеченні безпеки/захисту, ПМП, лікувальна зона (передовий медичний пункт), центр евакуації і парковки для різних рятувальних транспортних засобів, створених у зоні; третинна зона доступна пресі, службовцям і функціонує як буферна зона, забезпечуючи безпеку спостерігачів. Розмір і устрій обмежених зон залежить від характеру й особливостей НС.

Заходи безпеки вживаються пожежною службою із залученням спеціалізованих підрозділів у разі виконання конкретних завдань (експерти з небезпечних хімічних, радіоактивних і вибухових речовин, патогенних біологічних агентів тощо). За необхідності межі зон з обмеженим доступом визначаються пожежною службою в координації з іншими службами та посадовими особами (керівником аеропорту, начальником відділу охорони праці ПНО) [25].

Рятувальні служби вживають заходи безпеки щодо попередження впливу зовнішніх факторів. Запобігання проникненню в кожну зону забезпечується обмеженням доступу сторонніх осіб, автотранспорту і контролем за дорожнім рухом. Заходи безпеки забезпечують порядок в зоні НС: а) захищаючи рятувальників від зовнішніх факторів (впливу сторонніх осіб, додаткових стресів); б) попереджаючи корки на шляхах доставки особового складу аварійно-рятувальних служб, додаткових ресурсів, загальної евакуації населення та медичної евакуації постраждалих; в) захищаючи населення від впливу небезпечних факторів НС. Безпека та громадський порядок забезпечуються поліцією, спеціальними підрозділами Національної гвардії, службою державної безпеки, сек'юриті аеропортів і закладів охорони здоров'я.

Командний пункт (КП) — це міжвідомче утворення в системі ЛЕЗ, створене для таких цілей: координації діяльності служб у польових умовах; зв'язку з резервними системами для надання інформації та мобілізації необхідних ресурсів; контролю за організацією та наданням ЕМД постраждалим. Робота КП можлива тільки за наявності стійкого зв'язку.

Управління в умовах НС вимагає мобілізації та координації служб, які в повсякденній діяльності не працюють разом. Ефективність діяльності аварійно-рятувальних служб, зокрема і ДСМК, в догоспітальному періоді вимагає чіткої організації та координації їх взаємодії. У зв'язку з цим КП повинен бути створений і функціонувати на самому початку проведення рятувальної операції.

Провідним технічним фактором, що визначає ефективність діяльності КП, є надійний в'язок, який повинен бути реалізований за допомогою будь-якої дієвої системи зв'язку, починаючи з поліцейського автомобіля і закінчуючи спеціальним рухомим КП, і має бути розташований у будь-якому пристосованому приміщенні (намет, будівля тощо).

Командний пункт повинен розташовуватися на зовнішньому кордоні суворо обмеженої зони (зона ушкодження), недалеко від лікувальної зони, ПМП і зони евакуації, легко ідентифікуватися, бути доступним і забезпечуватися всіма видами комунікацій — візуальним, радіозв'язком, стільниковим зв'язком, якісними шляхами.

Командний пункт має бути укомплектований керівним складом із достатньо високими службовими повноваженнями з поліції, пожежної служби, департаменту охорони здоров'я (завідуючий підстанцією СШМД, директор центральної районної лікарні (ЦРЛ) або його заступник, завідувач відділу ДСМК)

і Збройних сил України (за наявності). Ця основна група додатково може включати представників волонтерських організацій і, залежно від типу НС, спеціалізований персонал (наприклад, керівник аеропорту у випадку авіакатастрофи, начальник або провідний інженер відділу охорони праці ХНО тощо). Координатором КП зазвичай призначається один із керівників поліції або пожежної служби. Але залежно від конкретного характеру НС координатором може бути призначений інший фахівець (наприклад, керівник аеропорту у випадку НС унаслідок авіаційних аварій і катастроф). Всі співробітники КП повинні бути ідентифіковані за прізвищем і посадою, знати один одного в обличчя, мати практику співпраці під час регулярних зустрічей, навчань і тренінгів, повинні бути добре обізнані з функціями один одного у разі ліквідації наслідків НС. Щодо рівня командних процесів, то тут ідеться про необхідність чіткої координації дій, відкритої комунікації, згуртованості, спільного прийняття рішень, зворотного зв'язку, значимих стосунків та системи ефективного управління. Індивідуальний внесок кожного з членів команди полягає в особистій компетентності, довірі до інших, відданості командній роботі, а також гнучкості як здатності психологічно сприймати інших людей.

Командний пост — це центр зв'язку/координації в догоспітальному періоді, який постійно оцінює ситуацію в зоні НС, визначає потреби, щоб збільшити або зменшити ресурси для наступних цілей: відкликання із зони ураження, як тільки дозволить обстановка, персоналу аварійно-рятувальних служб, які там більше непотрібні, і таким чином сприятиме відновленню повсякденної їх роботи; організація своєчасної ротації рятувальних команд, що знаходяться в стресовій ситуації та виснажливій праці; забезпечення надання адекватної кількості обладнання й особового складу; забезпечення комфорту/благополуччя аварійно-рятувальних команд (їжею, водою, напоями тощо); надання інформації системам резервів, посадовим особам та засобам масової інформації (через офіційного представника); визначення термінів припинення рятувальної операції. Персонал командного посту визначає чітку і зрозумілу для всіх учасників аварійно-рятувальних команд мету роботи, певний рівень командної культури з конкретними цінностями та нормами поведінки, окреслює визначені завдання діяльності, прозору рольову структуру, адекватне лідерство, кількісний та якісний склад, а також забезпеченість усіма необхідними ресурсами.

Ефективність пошуково-рятувальних операцій залежатиме від кваліфікації та оснащення команд пожежної служби і спеціалізованих підрозділів аварійно-рятувальних служб та дієвої допомоги добровольців і волонтерів. Ці команди будуть: шукати постраждалих; визволяти постраждалих з-під завалів і небезпечних місць та доставляти до пунктів збору; проводити оцінку стану постраждалих (на місці медичного сортування); надавати першу медичну допомогу; передавати постраждалих із лікувальної зони (ЛЗ) та ПМП до госпіталю.

Пошуково-рятувальні команди працюють в зоні ураження під командуванням офіцера пожежної служби або, в особливих ситуаціях, співробітників спеціалізованої аварійно-рятувальної служби, які забезпечені засобами цивільного захисту для проведення аварійно-рятувальних та інших невідкладних робіт з особливим ризиком для життя та здоров'я згідно зі своїм статутом. Залежно від ступеня ризику (наприклад, токсичний дим, небезпечні матеріали) рятувальні команди будуть використовувати спеціальний захисний одяг та обладнання. У виснажливих умовах роботи повинна бути реалізована швидка заміна рятувальних команд.

Перша медична допомога постраждалим в осередку НС надається добровольцями, пожежниками, співробітниками поліції, спеціальними підрозділами, парамедиками і медичним персоналом, а також самими постраждалими в порядку само- та взаємної допомоги. До прибуття у зону НС медичного персоналу ЕМД постраждалим у встановленому порядку надає особовий склад підрозділів, що проводять аварійно-рятувальні та інші невідкладні роботи. Перша медична допомога постраждалим надається: безпосередньо на місці знаходження, перш ніж перемістити постраждалого; у збірному пункті; у «зеленій» лікувальній зоні; у санітарній автомашині ДСМК під час транспортування до госпіталю. Класична перша медична допомога надається у вигляді контролю прохідності дихальних шляхів, контролю дихання і функції серця, безпечного положення постраждалого, контролю кровотечі, іммобілізації переломів, зігрівання та забезпечення зовнішнього і психологічного комфорту. Найважливішим пріоритетом є передача якнайскоріше гострих постраждалих в лікувальну зону (ПМП), при забезпеченні ключових дій першої медичної допомоги (тобто підтримка прохідності дихальних шляхів, зупинка кровотеч). Серцево-легеневу реанімацію не слід проводити в осередку ураження, оскільки на її надання витрачається час та людські ресурси. Після надання першої невідкладної медичної допомоги на місці постраждалих транспортують до лікувальної зони.

У ситуації, коли медичні ресурси в зоні ураження недостатні, керівник рятувальної команди може запросити через КП допомогу медичного персоналу, який перебуває поза межами зони ураження. Ця процедура вимагає спеціальної підготовки медичного персоналу та повинна використовуватися тільки у виняткових випадках.

Коли зона ураження велика, її ділять на невеликі «робочі» зони, і за кожною з них закріплюють команду рятувальників. У такій ситуації керівник КП визначає прилегло до осередку ураження місце для розгортання збірного пункту, куди тимчасово будуть доставлятися постраждалі. Управління збірного пункту буде здійснюватися співробітниками ДСМК, де буде забезпечуватися первісне сортування, надання першої допомоги і передача з лікувальної зони та ПМП постраждалих на санітарний транспорт для евакуації до госпіталю.

В умовах обмеженого ресурсу медичних працівників транспортування постраждалих до госпіталю повинно бути планово-регульованим. Це передбачає надання адекватної ЕМД постраждалим в польових умовах і дозволяє регулювати потік постраждалих до госпіталю. В разі масових медико-санітарних втрат лише малій кількості постраждалих буде потрібно негайне лікування в госпіталі. Золотий час стосується постраждалих із внутрішньою кровотечею, яким за медичними показниками абсолютно потрібно проведення ургентної хірургічної операції, що рятує життя. Спеціалізовані медичні бригади (реанімаційні бригади ДСМК) спроможні надавати адекватну ЕМД постраждалим в умовах лікувальної зони та ПМП ще в догоспітальному періоді. Підхід аварійної польової медичної команди можливий за умови виконання наступного алгоритму: вміння швидко й якісно провести медичне сортування; наявність достатньої кількості спеціалізованих медичних бригад реанімаційного профілю, підготовлених до роботи в умовах осередку НС; забезпечення надійного зв'язку між польовими спеціалізованими медичними бригадами та приймально-сортувально-діагностичними відділеннями госпіталю; якісна координація діяльності всіх аварійно-рятувальних служб, що беруть участь у ліквідації наслідків НС.

Мета «класичного» польового медичного сортування — це ідентифікація постраждалих, яким потрібна негайна евакуація до госпіталю, і тих, кому транспортування може бути відкладено. Медичне сортування засноване на терміновості надання ЕМД (стан постраждалих) і на ймовірності виживання. Другий критерій важливіший, оскільки корелює з наявними ресурсами ДСМК. Такий підхід до медичного сортування ґрунтується на терміновості, ймовірності виживання, а також доступності ресурсів для надання ЕМД, цілі якого будуть такими: швидка ідентифікація постраждалих, які потребують негайної стабілізації стану здоров'я (польова ЕМД); ідентифікація постраждалих, життя яких може бути врятовано лише завдяки негайній хірургічній допомозі. Медичне сортування в польових умовах буде проводитися на трьох рівнях: сортування на місці; медичне сортування; евакуаційне сортування [17, 26].

Медичне сортування на місці — це сортування постраждалих там, «де вони лежать», або на збірному пункті. Цей рівень сортування обумовлений обмеженими медичними ресурсами і виконується рятувальниками (медичними співробітниками пошуково-рятувальних команд), які першими опинилися біля постраждалих і, вкрай рідко, співробітниками ДСМК. Сортування на місці виявляє постраждалих, які потребують ЕМД і швидкого транспортування до лікувальної зони або ПМП, і тих, хто може почекати. Це спрощена класифікація постраждалих на гостру (червоний і жовтий) і не гостру (зелений і чорний) категорії. Гострі постраждалі помічаються великою червоною стрічкою або фломастером (сортувальний талон не заповнюється). Негострі постраждалі позначаються зеленою стрічкою або фломастером. Отже, транспортна команда зможе легко ідентифікувати «червоних» постраждалих, які потребують термінової доставки до лікувальної

зони або ПМП. За таким алгоритмом час медичного сортування на місці (оцінка, категоризація, маркування та транспортування до лікувальної зони або ПМП) буде значно скорочений.

Таке медичне сортування виконується на вході до лікувальної зони або ПМП кваліфікованим та досвідченим медичним персоналом (медичний працівник аварійно-рятувальної команди, медичний працівник, який був у складі команди первинної оцінки, лікар або фельдшер першої бригади ДСМК, що прибула на місце НС), який має великий досвід в медичному сортуванні постраждалих. Мета медичного сортування — визначити необхідний рівень ЕМД, для чого заповнюється сортувальний талон з кольоровим маркуванням.

Відповідно, колір категорії, присвоєний постраждалим, буде таким:

— **червоний** — необхідна негайна стабілізація стану. Це постраждалі, які мають: шок будь-якої етіології; респіраторний дистрес; черепно-мозкову травму з анізкорією; тяжку зовнішню кровотечу. Негайне лікування постраждалих із високою ймовірністю виживання дозволить їм перенести доставку до госпіталю для отримання кваліфікованої та спеціалізованої ЕМД. Це також дозволить перевести постраждалих з червоної категорії в жовту (наприклад, після дренивання напруженого пневмотораксу);

— **жовтий** — необхідний ретельний моніторинг; лікування може бути трохи відкладене. Це постраждалі, які мають: ризик шоку (серцевий напад, тяжка травма черевної порожнини); складні переломи; перелом стегна/таза; тяжкі опіки; відсутність свідомості/травму голови; неясний діагноз. Ці постраждалі повинні мати внутрішньовенний доступ. Також повинен проводитись їх ретельний моніторинг стосовно виникнення будь-яких ускладнень, і надання ЕМД розпочинається якомога швидше;

— **зелений** — не потребують лікування або лікування може бути відкладено. Це пацієнти, які мають: незначні переломи; незначні рани та опіки. Ці постраждалі, після накладення пов'язки та/або шинування, передаються до госпіталю при завершенні рятувальної операції;

— **чорний** — ті, хто помирає. Смертельно поранені постраждалі, якщо доживуть до завершення рятувальної операції, будуть передані до госпіталю.

Евакуаційне сортування проводиться для визначення черговості передачі постраждалих в адаптовані й готові до прийому госпіталі. Якщо надання ЕМД в лікувальній зоні буде успішною, кількість «червоних» постраждалих повинна зменшуватися, і до евакуації буде необхідним повторне сортування. Керівник лікувальної зони вирішує, залежно від стану постраждалих і за погодженням з командним пунктом та госпіталем приймають рішення, які постраждалі будуть евакуйовані в першу чергу, в якому напрямку, яким типом транспортного засобу і з яким супроводом.

Під час евакуації використовуються такі кольорні коди:

— **червоний** — повинен бути транспортований негайно або так швидко, як можливо оснащеною санітарною машиною ДСМК і з медичним супроводом.

До цих постраждалих належать: постраждалі з необхідністю проведення хірургічної операції, що рятує життя; постраждалі з необхідністю проведення хірургічної операції, що рятує функцію; постраждалі з показаннями до лікування у ВРІТ;

— **жовтий** — постраждалі повинні бути транспортовані до госпіталю санітарною машиною ДСМК у супроводі рятувальників. До них належать постраждалі без загрози для життя;

— **зелений** — постраждалі транспортуються до госпіталю при завершенні рятувальної операції на будь-яких автомобілях без супроводу. До них належать: постраждалі з незначними пораненнями та опіками, крім тих, куди госпіталізуються «червоні» та «жовті»;

— **чорний** — загиблі та померлі постраждалі транспортуються в морг; безнадійно постраждалі госпіталізуються для надання паліативної медичної допомоги та знеболювання.

Однією з головних цілей аварійно-рятувальних служб, зокрема ДСМК, в умовах НС з великою кількістю постраждалих в догоспітальному періоді є зменшення медико-санітарних втрат та загиблих шляхом надання ЕМД всім постраждалим у найкоротші строки.

Якщо внаслідок обмежених ресурсів та ліжкового фонду госпіталі не спроможні забезпечити ефективне надання ЕМД постраждалих в НС, то повинні бути запропоновані альтернативні рішення. Розподіл постраждалих серед інших госпіталів є альтернативою, але це передбачає знаходження інших медичних установ на невеликій відстані від осередку ураження, наявність транспортних засобів та координації дій.

Якщо відстань занадто велика або транспортних засобів недостатньо, то передача постраждалих в адаптовані госпіталі буде відбуватися із затримкою, що завдає постраждалим великого ризику. У такій ситуації стан здоров'я постраждалих повинен бути стабілізований в польових умовах, що дозволить їм перенести затримку транспортування до госпіталю.

Надання ЕМД в польових умовах не може бути імпровізованим і в жодному разі не повинно управлятися невідповідною особою, яка не має досвіду такої роботи. Необхідна фахова організація в спеціально виділеній лікувальній зоні (ПМП).

Лікувальна зона повинна бути розташована в межах пішохідної доступності (50–100 м) від зони ураження: у безпечному місці; з прямим доступом до шляхів евакуації; на близькій відстані від командного пункту; у зоні стійкого радіо- та стільникового зв'язку.

У деяких випадках, наприклад, в осередку, де є небезпечні хімічні та радіоактивні речовини, патогенні біологічні агенти, лікувальна зона буде розташована далі. Але вона має залишатися якомога ближче до зони ураження. У такій ситуації транспортування постраждалих із зони ураження в ЛЗ вимагає іншої організації. Якщо дозволяють погодні умови (дощ, сонце, температура, вітер), ЛЗ може бути на відкритій місцевості. Найліпше, якщо це можливо, розмістити її в будівлі або в наметі.

Основна мета організації та надання ЕМД в ЛЗ — це забезпечення ефективної стабілізації стану постраждалих внаслідок НС. Медичне сортування відбуватиметься

ся на вході до ЛЗ для ідентифікації постраждалих, які вимагають негайного надання ЕМД. Польова стабілізація припускає інтубацію, трахеостомію, дренажування грудної клітки, медикаментозне лікування шоку, знеболювання, інфузійну терапію, фасціотомію, іммобілізацію переломів та накладання пов'язок. Ще один з очікуваних результатів професійної діяльності медичних працівників в лікувальній зоні (ПМП), крім стабілізації стану здоров'я, буде переведення якомога більшої кількості постраждалих з червоної і жовтої категорій. Завершальна роль ЛЗ — це організація передачі постраждалих до госпіталів. Отже, використовується принцип «ЗТ» — «талон (сортувальний) → терапія → транспорт».

Для забезпечення високого рівня організації та надання ЕМД, необхідної постраждалим в НС, у ЛЗ повинен працювати кваліфікований і досвідчений медичний персонал. Рівень ЕМД, що надається в ЛЗ, повинен відповідати рівню ВРІТ, відповідно, найбільш потрібними співробітниками будуть лікарі анестезіологи-реаніматологи та медсестри того самого профілю. У більшості близько розташованих госпіталів, що мають ВРІТ, імовірно, будуть потрібні, принаймні, один лікар і одна медсестра цього профілю. Після мобілізації (що повинно бути зазначено в плані дій госпіталів в умовах НС) ці фахівці сформують основу спеціалістів ЛЗ. Іншою можливістю може бути формування бригад лікувальної зони з персоналу співробітників ДСМК. Надалі перша група буде посилена додатково фахівцями — хірургами, комбустіологами, токсикологами тощо (співробітники найближчих госпіталів, бригади ДСМК другої черги). Цей медичний персонал буде щільно співпрацювати з персоналом бригад ДСМК першої черги, парамедиками і рятувальниками.

Коли зона НС має кілька осередків ураження, і кожен з яких вимагає створення лікувальної зони (ПМП), необхідний проміжний рівень для координації евакуації. Якщо кожна лікувальна зона буде відправляти постраждалих безпосередньо до спеціалізованого госпіталю без такої координації, то це призведе до втрати ефективності. Для поліпшення координації ці кілька лікувальних зон направляють постраждалих в центр із більшими можливостями для стабілізації стану здоров'я й евакуації, які координують подальше транспортування. Це може бути польовий госпіталь, поліклініка, районна лікарня або інші спеціальні структури. Цей центр буде: збирати постраждалих із лікувальних зон; повторно оцінювати стан постраждалих; поліпшувати або продовжувати стабілізацію; направляти постраждалих до госпіталів.

Керівник евакуацією повинен визначити стабільність стану постраждалого шляхом моніторингу пульсу, АТ, дихання/вентиляції, гемостазу. При будь-яких відхиленнях інформується керівник зони гострого лікування (ЗГЛ). Керівнику евакуацією треба оцінити безпеку обладнання, зокрема: перевірити правильність положення і прохідність всіх магістралей, дренажів, катетерів тощо і надійність їх фіксації на випадок різких перемішень; недоліки повинні бути виправлені, а якщо це неможливо, слід проінформувати керівника

ЗГЛ; забезпечити ефективність іммобілізації (коміри, шини тощо); забезпечити надійне закріплення сортувального талона та його чітку видимість. Може знадобитися короткостроковий моніторинг постраждалих, якщо ЗГЛ перевантажена, і/або транспортні засоби недоступні, і/або госпіталь, що приймає, просить про відстрочку. В таких обставинах керівник евакуацією спостерігає за постраждалими і повідомляє ЗГЛ про будь-яке погіршення їх стану. Таке короткострокове спостереження може знадобитися тільки у виняткових випадках, оскільки зона евакуації повинна служити контрольно-пропускним пунктом для постраждалих перед транспортуванням.

Суворий контроль швидкості/спрямування евакуації необхідний для того, щоб уникнути перевантаження госпіталів. Одним із завдань першого прибулого на місце НС загону рятувальників є зупинка спонтанної евакуації, організованої свідками подій. Цей некерований транспорт у небезпечних і неконтрольованих умовах НС, спрямований до невідповідного госпіталю, ставить під загрозу життя постраждалих і може зірвати всю ретельно сплановану систему управління й організації надання ЕМД в осередках НС з великою кількістю постраждалих в догоспітальному періоді [2, 14, 26].

Отже, рух постраждалих (пішки, на ношах, на автомобілі) повинен здійснюватися в одному напрямку і без перешкод: з осередку НС на збірний пункт, від збірного пункту до входу в лікувальну зону, від входу до лікувальної зони в зону лікування, із зони лікування до евакуаційного пункту, з евакуаційного пункту до приймально-сортувально-діагностичного відділення госпіталю і далі — до відповідного клінічного відділення. За таким алгоритмом постраждалі рухаються, як по конвеєру, отримуючи ЕМД від першої медичної допомоги до спеціалізованої.

Перспективи подальших досліджень полягають у необхідності продовження публічного вивчення та обговорення всієї багатогранної проблематики комплексного планування, управління та організації надання екстреної медичної допомоги в осередках надзвичайних ситуацій з великою кількістю постраждалих у догоспітальному періоді. Складна проблема, якою є комплексне планування, стає більш зрозумілою і простою, коли ми навчені ефективних методів її розв'язання. Процес комплексного планування гнучкий та адаптивний і ніде не відбувається однаково, а тому потребує обговорення на шпальтах журналу вже набутого досвіду.

Висновки

1. Загальний процес комплексного планування діяльності Державної служби медицини катастроф повинен залучати керівників всіх рівнів, бути безперервним, передбачати взаємодію між усіма підрозділами Служби і складатися з п'яти стадій: формулювання системи проблем і сприятливих можливостей; визначення цілей; вибору засобів їх досягнення; планування отримання і розподілу ресурсів, які потрібні для застосування обраних засобів; проектування реалізації цих засобів, контролю за їх виконанням та ефективністю.

2. Сутність комплексного планування як функції управління діяльністю Державної служби медицини катастроф при організації надання екстреної медичної допомоги в осередках надзвичайних ситуацій з великою кількістю постраждалих у догоспітальному періоді полягає в обґрунтуванні цілей і шляхів їх досягнення на основі виявлення комплексу завдань і робіт, а також визначення ефективних методів, способів і ресурсів усіх видів, необхідних для виконання цих завдань та встановлення їх взаємозв'язку.

3. Комплексне планування системи організації та надання екстреної медичної допомоги в осередках надзвичайних ситуацій з великою кількістю постраждалих у догоспітальному періоді — це систематизація цілей, завдань, пріоритетів, видів діяльності для забезпечення адекватності між її ресурсами та потребами постраждалих.

4. Комплексне планування й управління системою лікувально-евакуаційного забезпечення населення у надзвичайних ситуаціях включає комплекс науково-обґрунтованих принципів, організаційно-практичних заходів щодо надання постраждалим екстреної медичної допомоги, пов'язаних з евакуацією за межі зони катастрофи, і призначених для цього сил і засобів аварійно-рятувальних служб, зокрема Державної служби медицини катастроф.

5. Мета комплексного планування полягає у використанні фахівців, кваліфікація яких відповідає потребам і вимогам системи організації та надання екстреної медичної допомоги в осередках надзвичайних ситуацій з великою кількістю постраждалих у догоспітальному періоді.

6. Практичним результатом комплексного планування є таке використання ресурсів, при якому досягається оптимальна ефективність організації та надання екстреної медичної допомоги, що також забезпечує раціональну основу для прийняття управлінських рішень, ефективність яких ґрунтується на ретельній оцінці різних їх варіантів.

7. При великій кількості постраждалих у разі надзвичайних ситуацій у догоспітальному періоді сплановані заходи й управлінсько-організаційні засади надання екстреної медичної допомоги мають більш вирішальне значення, ніж безпосереднє її надання, оскільки тільки завдяки чіткій організації системи лікувально-евакуаційного забезпечення населення можливо врятувати найбільшу кількість постраждалих.

8. При надзвичайних ситуаціях унаслідок аварії з викиданням (загрозою викидання) хімічно-небезпечних та радіоактивних речовин, патогенних біологічних агентів у закладах охорони здоров'я необхідно планувати створення відповідних додаткових формувань.

9. Плануванню кадрового забезпечення системи екстреної медичної допомоги в осередках надзвичайних ситуацій з великою кількістю постраждалих у догоспітальному періоді заважає відсутність чітко визначеного складу загальнопрофільних та спеціалізованих бригад, що вимагає введення змін та доповнень до кваліфікаційних вимог фахівців, які працюють у складі цих бригад.

10. Планування потреб лікарняних ліжок для надання кваліфікованої та спеціалізованої екстреної медичної допомоги здійснюється відповідно до заздалегідь прогнозованих розрахунків медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій на все населення території з урахуванням ресурсних втрат галузі охорони здоров'я.

11. Планувати оснащення центрів екстреної медичної допомоги та медицини катастроф додатковими лікарськими засобами, виробами медичного призначення та обладнанням для організації та надання екстреної медичної допомоги при масових ураженнях відповідно до тяжкості постраждалих та погодних умов (транспортувальні щити, шийні комірці, намети, термопокривала тощо, зокрема мішки для загиблих).

12. Суттєві складнощі планування виникають при нестабільності, колізії або браку нормативно-правової бази, процесі скорочення закладів і штатів Державної служби медицини катастроф та Служби швидкої медичної допомоги, відсутності остаточно визначеного складу загальнопрофільних лікарських, фельдшерських і спеціалізованих бригад, що потребує виваженого професійного підходу до планування, з урахуванням специфіки кожної адміністративної області, кількісної та якісної структури населення, медико-санітарних втрат, особливостей характеру надзвичайних ситуацій, потреби у наданні екстреної медичної допомоги.

13. Процес планування управлінням та організацією надання екстреної медичної допомоги в догоспітальному періоді повинен враховувати: віддаленість розташування баз Державної служби медицини катастроф та Служби швидкої медичної допомоги від осередків надзвичайних ситуацій із великою кількістю постраждалих, географічний фактор, застарілу матеріально-технічну базу, невпорядкованість руху автомобільного транспорту тощо.

14. Сучасний рівень розвитку організації та надання екстреної медичної допомоги в Україні, комплексний підхід до її планування вказують на необхідність створення профільного науково-дослідного інституту, який би став науковим та організаційно-методичним центром і вирішував би актуальні проблеми, пов'язані з питаннями планування.

15. В Україні відсутня надійна система оповіщення та інформування населення про надзвичайні ситуації. За результатами аналізу тенденцій розвитку і світового досвіду побудови систем оповіщення та новітніх інформаційно-телекомунікаційних технологій, послідовною заміною існуючих аналогових систем оповіщення на сучасні цифрові є необхідність модернізації загальнодержавної автоматизованої системи централізованого оповіщення про загрозу або виникнення надзвичайних ситуацій.

16. В результаті аналізу нормативно-правових актів з питань організації оповіщення встановлено, що ці нормативно-правові акти потребують удосконалення з урахуванням вимог чинного законодавства.

17. Необхідно спланувати розроблення проекту технічних вимог до загальнодержавної автоматизованої системи централізованого оповіщення населення про загрозу або виникнення надзвичайних

ситуацій та специфікацію щодо її технічної реконструкції (модернізації).

18. На основі тенденції розвитку інформаційно-телекомунікаційних технологій встановлено, що межі модернізації програмно-технічного комплексу загальнодержавної автоматизованої системи централізованого оповіщення про загрозу або виникнення надзвичайних ситуацій, не повинні знаходитись у жорстких адміністративних межах, а мати можливість гнучко змінюватись з урахуванням вимог та сучасних умов.

19. Набуло актуальності питання щодо необхідності розроблення проекту національного стандарту, узгодженого з міжнародним, який буде містити методичні вимоги щодо управління процесом і оповіщення населення про загрозу або виникнення надзвичайних ситуацій.

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

Список літератури

1. Мазуренко О.В. Аналіз потреб охорони здоров'я при подоланні медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій природного характеру. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2011. № 1. С. 56-62.

2. Трошин Д.О., Кочин І.В., Гайволя О.О., Царев В.В., Хандога Е.В. *Организационные принципы работы бригад экстренной медицинской помощи по улучшению эвакуационной медицинской сортировки пострадавших с хирургической патологией при чрезвычайных ситуациях*. Сучасні медичні технології. 2016. № 4(31). С. 58-61.

3. Роцін Г.Г. *Організація екстреної медичної допомоги постраждалим за умов надзвичайної ситуації у Франції: навчальний посібник*. МОЗ України, УНПЦЕМД та МК, КМАПО ім. П.Л. Шупика. К., 1999. 80 с.

4. Роцін Г.Г. *Система невідкладної медичної допомоги США. Особливості її організації та підготовки фахівців: довідковий посібник*. МОЗ України, УНПЦЕМД та МК, КМАПО ім. П.Л. Шупика. К., 2004. 204 с.

5. Іскра Н.І. *Особливості планування функцій та структури відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги багатопрофільних лікарень на основі досвіду США*. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. 2016. № 5(62). С. 5-13.

6. Кочин І.В., Черняков Г.О., Сидоренко П.І. *Медицина катастроф: Виробниче видання*. К.: Здоров'я, 2008. 724 с.

7. *Кодекс цивільного захисту України: закон від 02.10.2012 р. № 5403*.

8. *Постанова КМУ «Про затвердження Положення про єдину державну систему цивільного захисту» від 9.01.2014 р. № 11*.

9. Вороненко Ю.В. *Стратегічне управління в охороні здоров'я: теоретичні та практичні аспекти*. *Scientific Journal of the Ministry of Health of Ukraine*. 2014. № 1(5). С. 39-46.

10. Роцін Г.Г. *Деякі питання міжвідомчої координації в процесі подолання медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій*. *Державне управління*. 2010. № 6. С. 93-95.

11. Мазуренко О.В. *Вплив надзвичайних ситуацій природного характеру на основні показники здоров'я населення постраж-*

далої країни. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2011. № 3. С. 61-64.

12. Кочин І.В., Царев В.В., Хандога Э.В., Березовский В. С. *Планирование и организация мероприятий по повышению устойчивости функционирования гражданских и военных учреждений здравоохранения в зоне боевых действий и локальных вооруженных конфликтов*. *Военная медицина*. 2016. № 3. С. 17-23.

13. Роцін Г.Г. *Загальні принципи розробки плану реагування та взаємодії закладів охорони здоров'я під час виникнення надзвичайних ситуацій та ліквідації їх наслідків: методичні рекомендації*. МОЗ України. *Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи*. К., 2013. 30 с.

14. Кочин І.В., Хандога Е.В., Остапенко А.О., Трошин Д.О., Кошовий О.В. *Узагальнення досвіду вивчення закономірностей виникнення, величини та структури загальних втрат серед військовослужбовців і населення під час війни та локального збройного конфлікту*. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2019. № 23(23). С. 85-90.

15. *Закон України «Про екстрену медичну допомогу» від 05.07.2012 р. № 5081*.

16. *Постанова КМУ «Про затвердження Типового положення про центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» від 21.11.2012 р. № 1116*.

17. Кузьмін В.Ю. *Медичне сортування — доктрина медицини катастроф. Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2011. № 2. С. 5-7.

18. Gula P. *How to prepare an emergency department for a mass casualty event? Could war experience be helpful*. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2013. Vol. 28. Suppl. 1. P. 107.

19. Hammad K. *How the emergency department changes during a disaster response*. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2013. Vol. 28. Suppl. 1. P. 159.

20. Мазуренко О.В. *Загальні принципи організації Передового хірургічного загону Державної служби медицини катастроф територіального рівня*. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2012. Вип. 19. Кн. 2. С. 802-811.

21. *Розпорядження КМУ «Про схвалення Концепції розвитку та технічної модернізації системи централізованого оповіщення про загрозу виникнення або витиснення надзвичайних ситуацій» від 31.01.2018 р. № 43-р*.

22. *Постанова КМУ «Положення про організацію оповіщення про загрозу виникнення або виникнення надзвичайних ситуацій та зв'язку у сфері цивільного захисту» від 27.09. 2017 р. № 733*.

23. Андрієнко М.В. *Інформаційна система державного оповіщення при виникненні надзвичайних ситуацій в Україні*. Available at: <http://www.dy.nauka.com.ua/?op=1&z=1428>

24. Кочин І.В. *Організація сучасної системи оповіщення населення України при надзвичайних ситуаціях*. *Запорозький медичний журнал*. 2010. № 3. С. 162-166.

25. Андронов В.А. *Сучасний стан організаційно-правового забезпечення державного управління пожежною безпекою в Україні: монографія*. Х., 2015. 210 с.

26. Смайлі Д.Р. *Відділення невідкладної медичної допомоги — етапи розвитку та принципи функціонування*. *Екстрена медицина: від науки до практики*. 2013. № 1. С. 74-81.

Отримано/Received 23.01.2020

Рецензовано/Revised 04.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.02.2020 ■

Кочин И.В.¹, Кошевой О.В.²

¹ ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина

² КУ «ТМО «Областной центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» Запорожского областного совета», г. Запорожье, Украина

Комплексный подход к планированию, управлению и организации оказания экстренной медицинской помощи в очагах чрезвычайных ситуаций с большим количеством пострадавших в догоспитальном периоде

Резюме. Не умаляя результатов и достижений ученых и практиков по организации, управлению, планированию и оказанию экстренной медицинской помощи населению при чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени, следует подчеркнуть, что исследование проблем процессов планирования деятельности Государственной службы медицины катастроф не имеет окончательного характера. Поскольку динамические процессы, происходящие в техногенной сфере, внешней и социальной среде, международных социально-политических и военных отношениях обуславливают потребность в постоянном осмыслении этих сложных и неоднозначных процессов и учете их при организации, управлении, планировании и предоставлении экстренной медицинской помощи населению при различных чрезвычайных ситуациях в Украине, то это актуализирует научные исследования в этой сфере, определяет цель и выбор темы статьи. В связи с этим целью исследования является научное обоснование современного подхода к разработке и воплощению в практическую деятельность Государственной службы медицины катастроф комплексного плана действий в ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуациях. Для разработки плана медико-санитарного обеспечения населения Запорожской области при чрезвычайных ситуациях использованы материалы деятельности медицинских учреждений, участвующих в ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций.

Теоретико-методологической основой исследования стали общенаучные, специальные научные и философские методы: исторический, логический, описания, сравнения, анализа и синтеза, моделирования, аксиоматизации, статистический. Результатом научной работы является разработка плана медико-санитарного обеспечения населения Запорожской области при чрезвычайных ситуациях для организации и оказания экстренной медицинской помощи, проведение медицинской сортировки пострадавших и медицинской эвакуации по назначению, предупреждение осложнений, инвалидизации, летальности и спасение жизни. Приобретенный опыт по методологии и методике разработки плана медико-санитарного обеспечения населения Запорожской области при чрезвычайных ситуациях указывает на необходимость проведения управленческими структурами здравоохранения постоянного совершенствования планов, методологии и методики их составления. Недостаточно разработанными остаются проблемные вопросы функционирования организационно-правового механизма планирования деятельности Государственной службы медицины катастроф при чрезвычайных ситуациях, а также оптимального планирования и государственного управления ресурсной составляющей.

Ключевые слова: планирование; чрезвычайная ситуация; экстренная медицинская помощь; лечебно-эвакуационное обеспечение

I.V. Kochin¹, O.V. Koshoviy²

¹ State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine

² Municipal Institution "Territorial Medical Association "Regional Center for Emergency Care and Disaster Medicine of Zaporizhzhia Regional Council", Zaporizhzhia, Ukraine

An integrated approach to the planning, management and organization of emergency medical care in mass casualty incident at the pre-hospital stage

Abstract. Despite the obvious successes of scientists and experts in the field of planning a response to a sudden mass casualty incident, the planning process requires continuous improvement. The relevance of continuing research in the field of planning defines the purpose and the choice of the theme of this article. The purpose of research is to create an emergency action plan for the population of Zaporizhzhia region. For the development of an emergency action plan, the data of medical institutions are used. Theoretical and methodological basis of the study were general scientific, special scientific and philosophical methods: historical, logical, methods of description and comparison, analysis

and synthesis, simulation, and statistical method. The result of scientific work was the creation of an emergency action plan for the population of Zaporizhzhia region in terms of organizing and providing emergency medical care, medical triage of victims and medical evacuation according to purpose, prevention of complications, disability, mortality and lifesaving. The problematic issues of the functioning of the organizational and legal planning mechanism in the Ukrainian Emergency Medical Service, unfortunately, remain not sufficiently developed.

Keywords: planning; emergency; emergency medical care; medical evacuation support

УДК 616.33-089-06-005.6:613.24

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207936

Сухонос Р.Е.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Влияние общей анестезии на систему гемостаза у пациентов с морбидным ожирением

Резюме. Актуальность. Пациенты с морбидным ожирением перед хирургическим лечением путем бариатрической хирургии должны пройти эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), которая в основном выполняется с внутривенной седацией. **Цель** этого исследования — показать изменения данных низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) от исходного уровня при поступлении до определенного уровня после ЭГДС. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали пациенты в возрасте 25–45 лет с индексом массы тела ≥ 35 кг/м², которым предстояло пройти лапароскопическую бариатрическую операцию ($n = 58$). Все пациенты не получали антитромботическую/антикоагулянтную терапию, не имели клинических признаков тромбоза ни в одном из сосудистых отсеков и должны были пройти предоперационную ЭГДС с седацией путем внутривенного введения пропофола 1%. Данные НПТЭГ собирали при поступлении и через 5 ± 3 мин после ЭГДС. Изменения гемодинамических параметров были в интервале $15,0 \pm 3,2$ %; целевые достигнутые уровни седации были 6с–7д по модифицированной шкале седации Рамси (MRSS). **Результаты.** Константами свертывания крови, проверенными НПТЭГ, были: интенсивность контактной коагуляции (ИКК), интенсивность стимуляции коагуляции (ИКД), максимальная плотность сгустка (МА) и фибринолитическая активность — индекс ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС). При поступлении мы получили небольшое увеличение всех показателей в этой группе пациентов: ИКК — на 23,57 %, ИКД — на 32,68 %, МА — на 74,52 %, ИРЛС — на 91,18 % выше нормы. Три пациента были исключены из-за необходимости искусственной вентиляции легких. После ЭГДС мы получили значительное увеличение всех показателей: ИКК — на 15,14 %, ИКД — на 36,35 %, МА — на 24,41 %, ИРЛС — на 27,61 % выше исходного уровня. **Выводы.** ЭГДС с седацией путем внутривенного введения пропофола 1% у больных с морбидным ожирением вызывает значительные изменения в данных НПТЭГ в сторону гиперкоагуляции. Дальнейшие исследования должны быть выполнены, чтобы установить этиологию этого процесса (изменения в гемодинамике и т.д.), создать алгоритм для данной процедуры в этой группе пациентов.

Ключевые слова: ожирение; тромбоз; гемостаз; эндоскопия; седация; общая анестезия

Введение

Ожирение является одной из самых актуальных проблем нашего времени. От ожирения и его осложнений каждый год в мире умирает около 2,8 млн человек [3]. По данным МЗ Украины, 50,5 % мужчин, 56 % женщин и 10 % детей страдают избыточным весом, а 16 % мужчин и 26 % женщин больны ожирением [3, 4]. Во врачебной практике все чаще встречаются люди, имеющие избыточный вес. Поэтому изучение особенностей организма этой категории пациентов занимает особую нишу.

Нередко у пациентов с морбидным ожирением наблюдаются тромбоемболические осложнения. В 2005 году Штайн показал, что относительный риск (ОР) для развития легочной эмболии (ЛЭ) и тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов с ожирением в два раза выше, чем у пациентов без ожирения (рис. 1) [23]. Ожирение влияет на внутренние и внешние пути коагуляции, а также на антикоагулянтные механизмы, что приводит к прокоагуляционному состоянию. Механизм тромбообразования при ожирении по L. Freeman (2010) отображает следующие отклонения в системе гемостаза:

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

Для корреспонденции: Сухонос Р.Е., Одесский национальный медицинский университет, Валиховский переулок, 2, г. Одесса, 65082, Украина; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: R.Sukhonos, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odesa, 65082, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

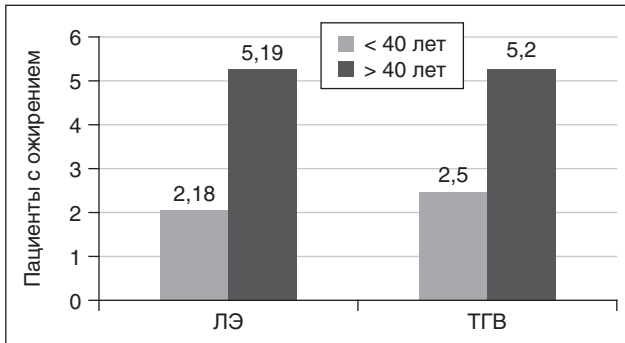


Рисунок 1. Stein, 2005: ЛЭ — ОР 2,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,16–2,19; ТГВ — ОР 2,50; 95% ДИ 2,49–2,51, а также в пять раз больше у пациентов старше 40 лет (ЛЭ — ОР 5,19; 95% ДИ 5,11–5,28; ТГВ — ОР 5,2; 95% ДИ 5,15–5,25)

повышенная активность тромбоцитов (лептин и адипонектин, инсулинорезистентность, стаз крови, воспаление), состояние прокоагуляции (повышенная выработка тромбина, повышение уровня тканевого фактора, фибриногена, фактора VII и фактора VIII), нарушение фибринолиза (избыточная продукция ингибитора активатора плазминогена 1 и ингибитора фибринолиза, активированного тромбином), а также активация эндотелиальных клеток за счет тканевой гипоксии [5–7].

Общая анестезия, в свою очередь, также приводит к изменениям системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции [19, 20]. Анестетики могут изменять диаметр артериол и венул, а также стрессовый ответ этих структур. Во время общей анестезии кровоток в подколенных и наружных подвздошных венах уменьшается на 50 % из-за симпатической инактивации, увеличивая вероятность возникновения тромбоза [21].

При оказании анестезиологического пособия пациентам с морбидным ожирением возникает следующая ситуация: мы имеем пациентов с исходно высоким риском тромботических осложнений, плюс общая анестезия представляет собой дополнительный прокоагуляционный фактор. Действительно ли риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) так высок у данной категории пациентов? Для ответа на этот вопрос мы должны определиться с функциональным состоянием сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звена системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с ожирением. Тромбоэластография является довольно популярным и объективным методом оценки системы свертывания крови. Низкочастотная пьезоэлектрическая тромбоэластография (НПТЭГ) — одна из наиболее эффективных инструментальных методик исследования гемостатического потенциала (ГП), так как способна наиболее развернуто отобразить сосудисто-тромбоцитарный компонент, коагуляционное звено системы гемостаза и фибринолиз. Прибор обеспечивает расчет соответствующих параметров, отображаемых в виде графика (рис. 2, 3) и таблицы с цифровыми значениями: А0 — начальный показатель агрегатного состояния крови; R (t1) — время контактной фазы коагуляции; ИКК — интенсивность контактной коагуляции; КТА — константа тромбиновой активности; ВСК — время свертывания крови; ИКД — интенсивность коагуляционного драйва; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; МА — максимальная плотность сгустка; Т — время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (время тотального свертывания крови); ИРЛС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка [16, 17].

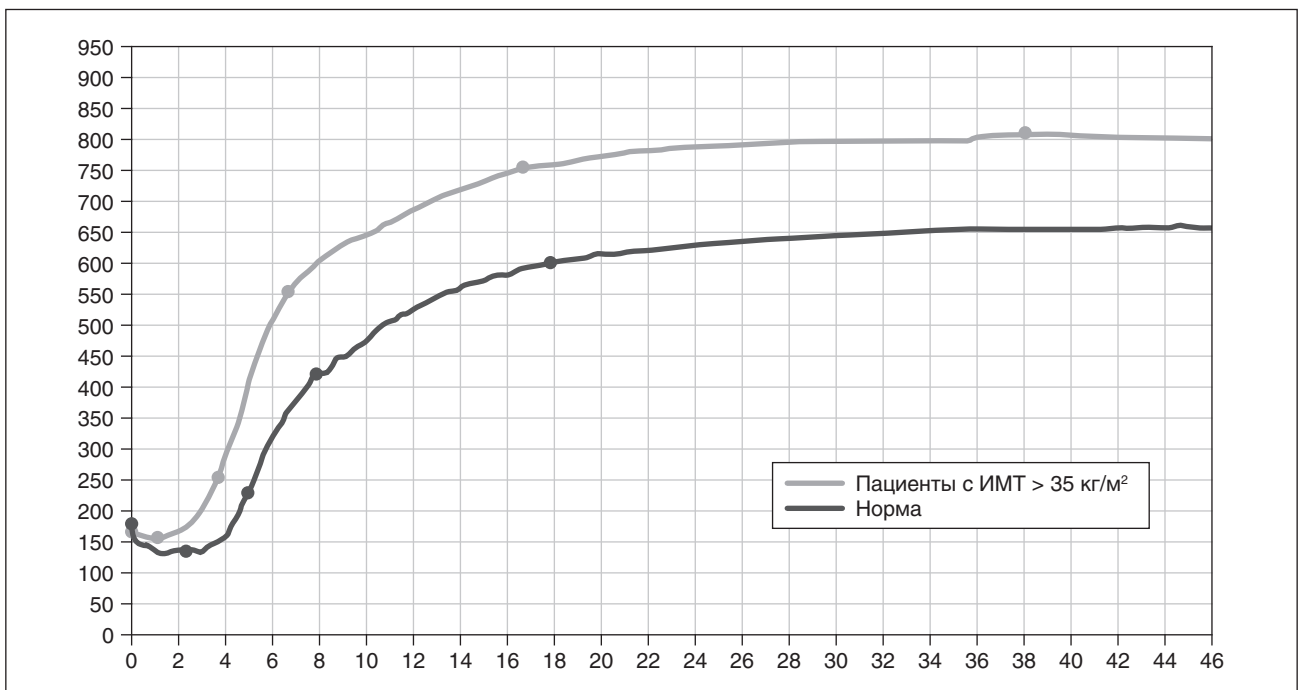


Рисунок 2. Интегральная тромбоэластограмма по результатам исследований системы гемостаза в группе здоровых добровольцев и пациентов с ожирением

Цель этого исследования — показать изменения данных НПТЭГ от исходного уровня при поступлении до уровня после проведения общей анестезии.

Материалы и методы

В данном исследовании приняли участие 58 пациентов с морбидным ожирением. Чтобы создать максимально конгруэнтные условия, мы исследовали больных в возрасте 25–45 лет с ИМТ ≥ 35 кг/м², которым проводилась эзофагогастродуоденоскопия (перед предстоящим лапароскопическим бариатрическим вмешательством) под внутривенной седацией. Все пациенты не получали антитромботическую/антикоагулянтную терапию, не имели клинических признаков тромбоза ни в одном из сосудистых отсеков и должны были пройти предоперационную эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с седацией путем внутривенного введения пропофола 1%. Дозировка препарата для индукции и пролонгации подобрана согласно рекомендациям Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia (SOBA) [18].

Данные НПТЭГ собирали при поступлении в стационар и через 5 ± 3 мин после ЭГДС. Изменения гемодинамических параметров были в интерва-

ле $15,0 \pm 3,2$ %; целевые достигнутые уровни седации были 6с–7d по модифицированной шкале седации Рамси (MRSS) [22].

Результаты

Константами свертывания крови, проверенными НПТЭГ, были: интенсивность контактной коагуляции, интенсивность коагуляционного драйва, максимальная плотность сгустка и фибринолитическая активность. При поступлении мы получили небольшое увеличение всех показателей в этой группе пациентов: ИКК — на 23,57 %, ИКД — на 33,68 %, МА — на 74,52 %, ИРЛС — на 91,18 % выше нормы. Три пациента были исключены из-за необходимости искусственной вентиляции легких. После ЭГДС мы получили увеличение всех показателей: ИКК — на 38,71 %, ИКД — на 69,03 %, МА — на 98,93 %, ИРЛС — на 118,79 % выше нормы.

Выводы

Седация путем внутривенного введения пропофола 1% во время процедуры ЭГДС у больных с морбидным ожирением вызывает значительные изменения в дан-

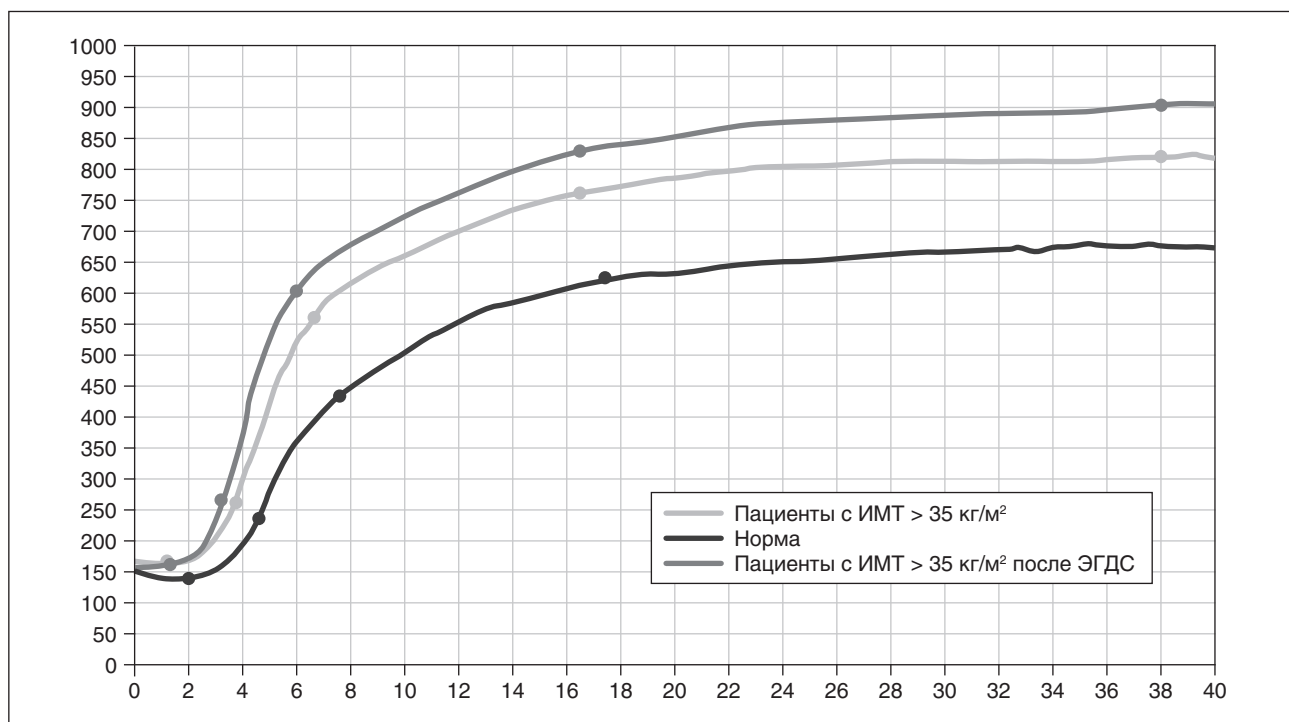


Рисунок 3. Результаты исследования системы гемостаза (НПТЭГ) у больных морбидным ожирением до и после эзофагогастродуоденоскопии (график, полученный при работе с программой ИКС-гемо 3)

Таблица 1. Результаты исследования системы гемостаза (НПТЭГ) у больных морбидным ожирением до и после эзофагогастродуоденоскопии

Результаты исследований по данным НПТЭГ, %				
	ИКК	ИКД	МА	ИРЛС
Исходно	↑* 23,57	↑ 32,68	↑ 74,52	↑ 91,18
После ЭГДС	↑ 38,71	↑ 69,03	↑ 98,93	↑ 118,79

Примечание: * — ↑↓ — повышение/снижение относительно нормы.

них НПТЭГ в сторону гіперкоагуляції. Необхідно проведення дальніших досліджень з метою виявлення етіології цього процесу (змінення в гемодинаміці, проведення процедури натошак, обмеження пиття перед процедурою і т.д.); розробки алгоритму ведення даних пацієнтів, що прогнозуємо мінімізує ризик тромбоемболічних ускладнень.

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

Список літератури

1. World health statistics. 2012. P. 34-37.
2. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Curtin L.R. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA*. 2010. Vol. 303. P. 235–241.
3. Огиенко В.П. Статистическі данні про розповсюдження ожирення в Україні та в світі в цілому [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr>.
4. Мировая статистика здравоохранения 2014 г. Всемирная организация здравоохранения. Женева. 2014. С. 21-24.
5. Faber D.R., de Groot P.G., Visseren F.L. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes. Rev.* 2009. Vol. 10. P. 554–563.
6. Воротынцев С.И., Тарабрин О.А. Влияние эпидуральной анальгезии на гемостатический потенциал после абдоминальных операций у пациентов с ожирением. *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2018. № 1 (11). С. 5–13.
7. Napoleone E., Dis A., Amore C. Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk? *J. Thromb. Haemost.* 2007. 5. 1462–1468.
8. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., Jensen M.D., Pories W., Fahrenbach K. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004 Oct 13. 292 (14). 1724–37. Erratum in: *JAMA*. 2005 Apr 13. 293. 14. 1728 [PubMed: 15479938].
9. David A., Paul R. Daniels, MD, Karen F. Mauck, MD, Maria L. Collazo-Clavell, MD, Aneel A. Ashrani, MD, Michael G. Sarr, MD, Tanya M. Petterson, Kent R. Bailey, PhD, Froehling, MD. Incidence of Venous Thromboembolism After Bariatric Surgery: A Population-Based Cohort Study. NIH Public Access. *Obes. Surg. Author manuscript*; available in PMC. 2014, February 14. P. 1–5.
10. Flum D.R., Belle S.H., King W.C. et al. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.* 2009 Jul 30. 361 (5). 445–54 [PubMed: 19641201].
11. Lancaster R.T., Hutter M.M. Bands and bypasses: 30-day morbidity and mortality of bariatric surgical procedures as assessed by prospective, multi-center, risk-adjusted ACS-NSQIP data. *Surg. Endosc.* 2008 Dec. 22 (12). 2554–63. Epub 2008 Sep 20 [PubMed: 18806945].
12. Winegar D.A., Sherif B., Pate V., DeMaria E.J. Venous thromboembolism after bariatric surgery performed by Bariatric Surgery Center of Excellence Participants: analysis of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2011 Mar–Apr. 7 (2). 181–8. Epub 2010 Dec 29 [PubMed: 21421182].
13. Melinek J., Livingston E., Cortina G., Fishbein M.C. Autopsy findings following gastric bypass surgery for morbid obesity. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002 Sep. 126 (9). 1091–5.
14. Spyropoulos A.C. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest*. 2005. 128. 958–969.
15. Eleni Zachari, Eleni Sioka et al. Venous Thromboembolism in Bariatric Surgery. 2012. ISBN: 978-953-51-0233-5.
16. Тарабрин О.О., Тюприн І.І. Низькочастотна п'єзотромбоеластографія цільної крові (алгоритми діагностики та корекції гемостатичних розладів). Одеса, 2018.
17. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D., Saleh O., Lyoshenko I., Kushnir O. Can we use the low-frequency piezoelectric tromboelastography for diagnosis coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology*. 2013. 30. 92.
18. Nightingale C.E., Margaron M.P., Shearer E. et al. Guidelines for peri-operative management of the obese surgical. 2015. Vol. 70. № 1. P. 859–876.
19. Orhan Binici, Ismail Kati, Ugur Goktas, Lokman Soyral, Osman Cagatay Aytakin. Comparing effects of low and high-flow anesthesia on hemorheology and coagulation factors. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2015 May–Jun. 31 (3). 683–687.
20. Воротынцев С.И. Ожирение в анестезиологии и интенсивной терапии: основные патогенетические механизмы. *Збірник наукових праць ЗМАПО*. 3., 2010. Вип. 77. Том 2, кн. 2. С. 70–81.
21. Scholz P.M., Kinneg J.M., Chien S. Effect of major abdominal operations on human blood reology. *Surgery*. 1975. 77(3). 351–359.
22. Rasheed A.M., Amirah M.F., Abdallah M., PJP, Issa M., Alharthy A. Ramsay Sedation Scale and Richmond Agitation Sedation Scale: A Cross-sectional Study. *Dimens Crit. Care Nurs*. 2019 Mar/Apr. 38 (2). 90–95.
23. Stein P.D., Beemath A., Olson R.E. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am. J. Med.* 2005 Sep. 118 (9). 978–80.

Получено/Received 27.02.2020

Рецензировано/Revised 05.03.2020

Принято в печать/Accepted 13.03.2020 ■

Сухонос Р.Є.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Вплив загальної анестезії на систему гемостазу в пацієнтів із морбідним ожирінням

Резюме. *Актуальність.* Пацієнти з морбідним ожирінням перед хірургічним лікуванням шляхом бариатричної хірургії повинні пройти езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС), яка в основному виконується з внутрішньовенною седатцією. **Мета** цього дослідження — показати зміни даних низько-

частотної п'єзотромбоеластографії (НПТЕГ) від вихідного рівня при надходженні до певного рівня після ЕГДС. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь пацієнти віком 25–45 років із індексом маси тіла ≥ 35 кг/м², яким належало пройти лапароскопічну бариатричну операцію (n = 58). Усі

пацієнти не отримували антитромботичну/антикоагулянтну терапію, не мали клінічних ознак тромбозу ні в одному з судинних відсіків і повинні були пройти передопераційну ЕГДС із седацією шляхом внутрішньовенного введення пропофолу 1%. Дані НПТЕГ збирали під час надходження і через 5 ± 3 хв після ЕГДС. Зміни гемодинамічних параметрів були в інтервалі $15,0 \pm 3,2$ %; цільові досягнуті рівні седації були 6с–7d за модифікованою шкалою седації Рамсі (MRSS). **Результати.** Константами згортання крові, перевіреними НПТЕГ, були: інтенсивність контактної коагуляції (ІКК), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), максимальна щільність згустку (МА) і фібринолітична активність — індекс ретракції і лізису згустку (ІРЛЗ). При надходженні ми отримали невелике збільшення всіх показників у цій групі

пацієнтів: ІКК — на 23,57 %, ІКД — на 32,68 %, МА — на 74,52 %, ІРЛЗ — на 91,18 % вище від норми. Троє пацієнтів були виключені через необхідність штучної вентиляції легень. Після ЕГДС ми отримали значне збільшення всіх показників: ІКК — на 15,14 %, ІКД — на 36,35 %, МА — на 24,41 %, ІРЛЗ — на 27,61 % вище від вихідного рівня. **Висновки.** ЕГДС із седацією шляхом внутрішньовенного введення пропофолу 1% у хворих із морбідним ожирінням викликає значні зміни в даних НПТЕГ в бік гіперкоагуляції. Подальші дослідження повинні бути виконані, щоб встановити етіологію цього процесу (зміни в гемодинаміці і т.д.) та створити алгоритм для даної процедури в цій групі пацієнтів.

Ключові слова: ожиріння; тромбоз; гемостаз; ендоскопія; седація; загальна анестезія

R. Ye. Sukhonos

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The effect of general anesthesia on the hemostatic system in patients with morbid obesity

Abstract. Background. Patients with morbid obesity before bariatric surgery should undergo esophagogastroduodenoscopy (EGDS), which is mostly performed with intravenous sedation. The purpose of this study was to show the changes in low-frequency piezothromboelastography (LPTEG) data from baseline upon admission to the certain level after EGDS. **Materials and methods.** Patients aged 25–45 years with body mass index ≥ 35 kg/m², who need to undergo laparoscopic bariatric surgery (n = 58), were included in this study. All the patients did not receive antithrombotic/anticoagulant treatment, had not clinical signs of thrombosis in any of the vascular compartments and must undergo pre-operative EGDS with sedation by intravenous 1% propofol infusion. The LPTEG data were collected upon admission and 5 ± 3 min after EGDS. The changes in the hemodynamic parameters were within 15.0 ± 3.2 %; the targeted achieved levels of sedation were 6с–7d on Modified Ramsay Sedation Scale. **Results.** Blood coagulation constants checked by LPTEG were: intensity of contact coagulation (ICC), intensity of

coagulation drive (ICD), maximum clot firmness (MCF) and fibrinolytic activity — index of clot retraction and lysis (ICRL). Upon admission, a slight increase in all measurements was noted in this group of patients: ICC — by 23.57 %, ICD — by 32.68 %, MCF — by 74.52 %, ICRL — by 91.18 % above normal. Three individuals were excluded due to the need for mechanical ventilation. After endoscopy, we detected a significant increase in all measurements: ICC — by 15.14 %, ICD — by 36.35 %, MCF — by 24.41 %, ICRL — by 27.61 % above baseline. **Conclusions.** The EGDS with sedation by intravenous infusion of 1% propofol in patients with morbid obesity causes significant changes in LPTEG data towards hypercoagulation. Further researches should be performed to establish the etiology of this process (changes in hemodynamics, pre-procedure fasting, etc.), and to create a guideline for this procedure in such patients.

Keywords: obesity; thrombosis; hemostasis; endoscopy; sedation; general anesthesia

УДК 616.127-005.8-06-036.8

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207937

Целуйко В.Й., Пильова Т.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

Чинники, пов'язані з ремоделюванням серця у віддаленому періоді, у хворих з інвазивною стратегією лікування гострого коронарного синдрому

Резюме. *Актуальність.* Серцева недостатність є однією з поширених причин смерті у світі. Пацієнти з постінфарктним ремоделюванням мають високий ризик розвитку серцевої недостатності. Важливим є встановлення чинників, що впливають на розвиток ремоделювання серця у віддаленому періоді після гострого коронарного синдрому (ГКС), для запобігання прогресуванню розширення шлуночків, погіршенню їх функції і розвитку серцевої недостатності. **Мета:** визначити чинники, пов'язані з ремоделюванням серця у віддаленому періоді після ГКС, у хворих з інвазивною стратегією лікування. **Матеріали та методи.** Обстежені 74 пацієнти з ГКС. Методом ехокардіографії вивчалась динаміка показників, пов'язаних з об'ємом і функцією лівого шлуночка: кінцево-діастолічного індексу (КДІ), кінцево-систолічного індексу (КСІ) і фракції викиду (ФВ) через 1 рік. За параметрами, зазначеними вище, формувались групи дослідження. Типи структурно-геометричного ремоделювання визначали відповідно до принципів A. Ghaoui. **Результати.** Досліджені показники при госпіталізації і через 1 рік мають вірогідно значимі відмінності: збільшення розміру лівого передсердя ($p = 0,042$), збільшення КСІ ($p = 0,026$) і зменшення індексу відносної товщини стінки лівого шлуночка ($p = 0,042$). Частота змін параметрів ремоделювання з негативними ознаками залежно від КСІ становила 40,54 %, ФВ — 18,9 % і КДІ — 24,3 %. У пацієнтів групи КСІ-1 було виявлено збільшені вихідні показники кінцево-діастолічного розміру (КДР) ($p = 0,00002$), кінцево-систолічного розміру (КСР) ($p = 0,00001$), розмірів лівого передсердя ($p = 0,0005$). Пацієнти групи ФВ-1 у гострому періоді мали вірогідно збільшені вихідні значення КСР ($p = 0,00001$), КДР ($p = 0,00002$), також переважав рестриктивний тип діастолічної дисфункції ($p = 0,007$). При надходженні переважали хворі з нормальною геометрією серця й концентричною гіпертрофією, а через 1 рік після ГКС тип ремоделювання змінився в сторону ексцентричної гіпертрофії. **Висновки.** КСІ та КДІ є більш раннім предиктором післяінфарктного ремоделювання порівняно з ФВ. Рестриктивний тип діастолічної дисфункції при надходженні асоціюється з розвитком дезадаптивного ремоделювання лівого шлуночка через 1 рік. Через рік після ГКС тип ремоделювання змінився в сторону ексцентричної гіпертрофії.

Ключові слова: гострий коронарний синдром; інфаркт міокарда; діастолічна дисфункція; серцева недостатність; прогноз; ремоделювання лівого шлуночка

Вступ

Незважаючи на безсумнівні успіхи в лікуванні гострого коронарного синдрому (ГКС) останніми роками: впровадження інвазивної стратегії, застосування нових антитромбоцитарних препаратів, які привели до зменшення летальності в госпітальний період, істотно покращання віддаленого прогнозу в цих хворих не

спостерігається. Насамперед це пов'язано з розвитком післяінфарктного ремоделювання, що спричиняє розвиток або прогресування серцевої недостатності (СН) і збільшує ризик раптової смерті. Вивченню факторів, які пов'язані зі структурно-функціональними змінами серця після інфаркту міокарда (ІМ), присвячено багато досліджень, проте здебільшого вони були проведені

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

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

Для кореспонденції: Пильова Тетяна Валеріївна, кафедра кардіології та функціональної діагностики, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: pylovatanya@gmail.com

For correspondence: T. Pylova, Department of cardiology and functional diagnostics, Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: pylovatanya@gmail.com

в період, коли інвазивна стратегія не була провідною і підходи до медикаментозної терапії дещо відрізнялися від нинішніх. Післяінфарктне ремоделювання — це структурна й функціональна перебудова лівого шлуночка (ЛШ), що є асиметричним процесом, який відбувається після гострого інфаркту міокарда й пов'язаний з розширенням зони інфаркту й наступними змінами неураженого міокарда. Ремоделювання лівого шлуночка після ІМ відбувається внаслідок прогресування зміни розмірів камер ЛШ, його форми, маси міокарда та функцій [1].

Результатами цієї перебудови є дилатація і зміна геометричної форми ЛШ, що призводить до порушення його систолічної і діастолічної функцій і розвитку хронічної серцевої недостатності [2]. Встановлено також взаємозв'язок між ступенем вираженості діастолічної дисфункції і тяжкістю ХСН, а також толерантністю до фізичного навантаження, якістю життя й ризиком раптової смерті [3]. Діастолічна дисфункція у хворих з ішемічною хворобою серця, особливо з гострим інфарктом міокарда й нестабільною стенокардією, є прогностичним фактором [4].

Важливу передумовою для прогнозування несприятливого перебігу захворювання є встановлення чинників, що впливають на ризик розвитку ремоделювання серця у віддаленому періоді після ГКС, для запобігання прогресуючому розширенню шлуночків, погіршенню функції і розвитку серцевої недостатності.

Можливість прогнозування негативного характеру післяінфарктного ремоделювання дає змогу ідентифікувати в ранньому періоді інфаркту пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних ускладнень і серцевої смерті. Значну частку хворих на ІМ становлять особи працездатного віку [5], що також визначає актуальність профілактики віддалених ускладнень ІМ.

Мета дослідження — визначення чинників, що пов'язані зі структурно-функціональними змінами серця у віддаленому періоді після гострого коронарного синдрому, у хворих з інвазивною стратегією лікування на підставі ретроспективного аналізу даних історій хвороби.

Таблиця 1. Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ІМ

Показник	Значення
Вік, роки, $M \pm \sigma$	56,60 \pm 9,73
Чоловіча стать, n (%)	59 (79,7)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	55 (74,3)
ЦД, n (%)	20 (27,02)
ІМ в анамнезі, n (%)	5 (6,8)
Куріння, n (%)	23 (31,08)
Передня локалізація ІМ, n (%)	38 (51,4)
Кількість стентувань, n (%)	59 (79,7)
Кількість ТЛТ, n (%)	18 (24,3)
Консервативне лікування, n (%)	10 (13,5)
Кількість АКШ, n (%)	5 (6,8)

Примітки: тут і в табл. 2–5: ТЛТ — тромболітична терапія; АКШ — аортокоронарне шунтування.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 74 хворих, які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8» з діагнозом гострого коронарного синдрому за 2015 рік, через 1 рік пацієнтам була проведена повторна ехокардіоскопія (ЕхоКС). Клінічна характеристика обстежених хворих подана в табл. 1.

Вік обстежених пацієнтів становив 32–80 років, середній вік — $56,58 \pm 9,73$ року, чоловіків було 59 (79,7 %), жінок — 15 (20,3 %). На цукровий діабет (ЦД) 2-го типу хворіли 20 (27,02 %) осіб, 55 (74,3 %) хворих страждали від АГ. Середній індекс маси тіла (ІМТ) становив $27,7 \pm 0,51$ кг/м², що відповідає надмірній вазі, від ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) страждали 19 (25,6 %) осіб. Куріння відзначалось у 23 (31,8 %) пацієнтів. ІМ в анамнезі мали 5 (6,8 %) хворих. У більшості пацієнтів був діагностований Q-позитивний ІМ — 48 (64,9 %), у 38 (51,4 %) пацієнтів інфаркт міокарда був передньої локалізації. Було виконане стентування коронарних артерій у гострому періоді ІМ у 59 (79,7 %) обстежених хворих, системний тромболізис виконувався переважно металізе — у 18 (24,3 %) пацієнтів (табл. 1).

Ехокардіографію виконували на апараті Sonoline G40 (Siemens, Німеччина) на 3-тю — 14-ту добу від початку розвитку ІМ і через 1 рік. Оцінювали розміри лівого передсердя (ЛП) і правого передсердя, правого шлуночка, кінцево-систолічний (КСО) і кінцево-діастолічний об'єми (КДО) ЛШ, об'єм ЛП, товщину задньої стінки ЛШ і міжшлуночкової перетинки в діастолу, діаметр аорти, розраховували масу міокарда (ММ) ЛШ (за формулою Penn Convention) і фракцію викиду (ФВ) за Сімпсоном, а також наявність зон порушення кінетики стінок ЛШ. Об'ємні показники були індексовані до площі поверхні тіла з розрахунком індексів: кінцево-систолічного індексу (КСІ), кінцево-діастолічного індексу (КДІ) та індексу об'єму лівого передсердя. Індекс відносної товщини стінки ЛШ (ІВТС) визначався за формулою: $ІВТС = (ТМШП + ТЗСЛШ) / КДР$, де ТМШП — товщина міжшлуночкової перетинки, ТЗСЛШ — товщина задньої стінки лівого шлуночка.

Як критерій гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) використовували значення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) понад 125 г/м² у чоловіків і понад 110 г/м² у жінок (критерії Європейського товариства з АГ 2003 і 2007 років). Типи структурно-геометричного ремоделювання визначали відповідно до принципів А. Гапау [6] за показниками ІВТС (згідно з європейськими рекомендаціями 2007 року) та ІММЛШ: 1) нормальна геометрія серця: ІВТС < 0,42 та ІММЛШ < 110 г/м² (для жінок); < 125 г/м² (для чоловіків); 2) концентричне ремоделювання: ІВТС > 0,42 та ІММЛШ < 110 г/м² (для жінок); < 125 г/м² (для чоловіків); 3) концентрична гіпертрофія: ІВТС > 0,42 та ІММЛШ > 110 г/м² (для жінок); > 125 г/м² (для чоловіків); 4) ексцентрична гіпертрофія: ІВТС < 0,42 та ІММЛШ > 110 г/м² (для жінок); > 125 г/м² (для чоловіків).

З метою опису процесу ремоделювання ЛШ у післяінфарктному періоді була досліджена динаміка основних показників, пов'язаних з об'ємом і функцією ЛШ, а саме КДІ, КСІ та ФВ через 12 місяців.

Критеріями негативного ремоделювання щодо КДІ вважалося його збільшення через 12 міс. більше ніж на 20 % порівняно з вихідним [7]. У групу негативної динаміки залежно від КСІ були віднесені пацієнти, у яких значення цього показника становило 35 мл/м² і більше, що, за літературними даними, відмежує пацієнтів із низьким серцево-судинним ризиком від пацієнтів із проміжним і високим ризиком [8]. Також хворі були умовно розподілені на групи залежно від значення фракції викиду: ФВ < 40 %; ФВ 40–50 % і ФВ > 50 % [9]. Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 6.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки було подано у вигляді середнє ± стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Вірогідність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента для залежних і незалежних вибірок. Для оцінки розбіжностей між незалежними ознаками використовували критерій Манна – Уїтні. Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

При порівнянні показників внутрішньої серцевої гемодинаміки в динаміці в гострому й віддаленому періоді ми отримали, що середні значення основних досліджуваних показників у хворих при госпіталізації з ГКС і через 1 рік мають вірогідно значимі відмінності: збільшення розміру лівого передсердя ($p = 0,042$), збільшення КСІ ($p = 0,026$) і зменшення індексу відносної товщини стінки ($p = 0,042$), також близькими до статистичної вірогідності виявились відмінності КДІ ($p = 0,052$) (табл. 2).

Для виявлення індивідуальних особливостей хворих, у яких відбулося ремоделювання ЛШ, був використаний описаний у дослідженні критерій, а саме приріст КДІ ЛШ на 20 % і більше у віддаленому періоді порівняно з першим дослідженням після ГКС [7]. Хворі були розподілені на групи відповідно до наявності ремоделювання залежно від динаміки КДІ ЛШ: група КДІ-1 (зі збільшенням КДІ понад 20 %) і група КДІ-2 (зі збільшенням КДІ менше за 20 %). Було встановлено, що нормальні розміри ЛШ збереглися в 56 (75,68 %) осіб, а ремоделювання ЛШ відбулося у 18 (24,32 %) об-

стежених хворих. Виявлено, що у групі КДІ-1 серед усіх чинників, які ми аналізували, вихідний рівень ФВ був вірогідно нижчим порівняно з другою групою ($p = 0,049$), також у першій групі статистично значимим було проксимальне ураження передньої низхідної артерії (ПНА) ($p = 0,034$) (табл. 3).

Також були сформовані групи залежно від рівня КСІ. У групу КСІ-1 були віднесені пацієнти, у яких значення цього показника становило 35 мл/м² і більше, що, за даними літератури, відмежує пацієнтів із низьким серцево-судинним ризиком від пацієнтів із проміжним і високим ризиком, — 30 хворих (40,54 %) [8]. У групу КСІ-2 з показником КСІ менше за 35 мл/м² були віднесені 44 пацієнти (59,46 %). Було виявлено, що в пацієнтів групи КСІ-1 були збільшені вихідні показники КДР ($p = 0,00002$), КСР ($p = 0,00001$), знижений рівень ФВ ($p = 0,00001$), вихідне збільшення показників порожнини ЛП ($p = 0,0005$). Також у них спостерігалися близькі до статистичної вірогідності відмінності трансмітрального відношення Е/А ($p = 0,061$), у групі КСІ-1 переважав рестриктивний тип діастолічної дисфункції (табл. 4).

Також хворі були умовно розподілені на групи залежно від значення фракції викиду: ФВ < 40 % (група ФВ-1); ФВ 40–50 % (група ФВ-2) і ФВ > 50 % (група ФВ-3) [10].

Виявлено, що хворі у групі ФВ-1 у гострому періоді мали вірогідно гірші параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки — більші КСР ($p = 0,00001$), КДР ($p = 0,00002$) і розміри лівого передсердя ($p = 0,0005$) і передню локалізацію інфаркту ($p = 0,0039$), також близьким до статистичної вірогідності було проксимальне ураження ПНА ($p_{1-3} = 0,057$). Вірогідно відрізнялося значення трансмітрального відношення Е/А у групах ($p_{1-2} = 0,007$; $p_{1-3} = 0,0004$), у групі ФВ -1 переважав рестриктивний тип діастолічної дисфункції (табл. 5).

При розподілі хворих на групи відповідно до наявності післяінфарктного ремоделювання ЛШ залежно від збільшення рівня КСІ, КДІ та ФВ (незалежно від показника ремоделювання) групи виявились статистично порівнянними за клініко-анамнестичними параметрами, такими як вік, стать, цукровий діабет,

Таблиця 2. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки при госпіталізації хворих із ГКС та у віддаленому періоді ($M \pm \sigma$)

Показники	При госпіталізації	Через 1 рік	Δ	P
ЛП	4,29 ± 0,50	4,39 ± 0,54	0,10 ± 0,04	0,042
КДР	5,27 ± 0,57	5,39 ± 0,74	0,12 ± 0,17	0,071
КСР	3,89 ± 0,69	4,04 ± 0,88	0,15 ± 0,19	0,027
КДО	135,62 ± 37,05	144,63 ± 50,51	9,01 ± 13,46	0,052
КСО	68,40 ± 33,15	76,78 ± 46,44	8,30 ± 13,29	0,029
КДІ	68,63 ± 18,12	73,31 ± 25,73	4,68 ± 7,61	0,053
КСІ	34,50 ± 15,85	38,90 ± 23,37	4,40 ± 7,52	0,026
ФВ	50,34 ± 9,66	50,02 ± 10,94	-0,28 ± 1,27	0,718
Ударний об'єм	59,22 ± 25,47	59,77 ± 25,81	0,55 ± 0,34	0,775
ІММЛШ	129,42 ± 29,91	131,66 ± 40,50	2,24 ± 10,59	0,565
ІВТС	0,41 ± 0,06	0,39 ± 0,06	-0,02	0,042
Е/А	1,45 ± 0,78	1,31 ± 0,82	-0,14 ± 0,04	0,189

гіпертонічна хвороба, куріння, ревазуляризація шляхом стентування, АКШ, інфаркт міокарда в анамнезі, багатосудинне ураження (табл. 2–5).

Обговорення

При вивченні частоти зміни параметрів ремоделювання виявилось, що найбільш часто відмічалися негативні зміни КСІ (40,54 %). Частка пацієнтів, віднесених у групу дезадаптивного ремоделювання за ФВ (18,9 %), була меншою, ніж хворих із негативними змінами КДІ (24,3 %) і КСІ. Можливо це пов'язано з тим, що негативні зміни ФВ відбуваються рідше або просто пізніше, ніж зі сторони КСІ та КДІ. Це збігається з даними дослідження Н. Bulluck et al., у якому дослідники поєднали два параметри ремоделювання КСІ і КДІ з метою кращої характеристики різних структур ремоделювання [10].

Відомо, що рестриктивний тип діастолічної дисфункції є важливим предиктором серцево-судинної смертності. Особливістю дезадаптивного ремоделювання лівого шлуночка у хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда, є схильність до розвитку рестриктивного типу діастолічної дисфункції [11]. При аналізі отриманих даних динаміки ремоделювання лівого шлуночка виявилось, що рестриктивний тип діастолічної дисфункції, що був наявний у пацієнтів при госпіталізації з гострим інфарктом міокарда, асоціюється з розвитком негативного ремоделювання ЛШ.

Також у результаті нашого дослідження виявилось, що пацієнти, які були госпіталізовані з ГКС і наявним вихідним ремоделюванням, мали гірший прогноз щодо розвитку подальшого післяінфарктного ремоделювання серця. Відомо, що розвиток ремоделювання ЛШ у загальній популяції в осіб з нормальною вихідною геометрією його порожнини асоційований з погіршенням прогнозу — систолічною і діастолічною дисфункцією ЛШ, підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань і смерті від усіх причин [12]. Як було показано в дослідженні VALIANT, у пацієнтів із гострим ІМ і ремоделюванням ЛШ, наявним на момент розвитку ІМ, ММ ЛШ і особливо тип ремоделювання були потужними предикторами небажаних подій. Найгірший прогноз спостерігався в осіб із вихідною концентричною гіпертрофією ЛШ [2]. У вищевказаному дослідженні наведені дані, що значна кількість пацієнтів з наявним вихідним ремоделюванням у віддаленому періоді мала нормальну геометрію, але ми отримали дещо інші результати. Пацієнти нашого дослідження мали таку вихідну структуру ремоделювання: у 37 % (n = 27) була нормальна геометрія серця, 31 % (n = 23) мали концентричну гіпертрофію, ексцентрична гіпертрофія відзначалася у 24 % (n = 18), концентричне ремоделювання мали 8 % (n = 6) хворих (рис. 1). Встановлено, що через рік після перенесеного інфаркту міокарда структура типів

Таблиця 3. Показники ЕхоКС і фактори, асоційовані з дезадаптивним ремоделюванням, у пацієнтів із ГКС залежно від КДІ (M ± σ; n/%)

Показники	Група КДІ-1 (n = 18)	Група КДІ-2 (n = 56)	P
ФВ	46,47 ± 9,15	51,59 ± 9,57	0,049
КДР	5,07 ± 0,50	5,33 ± 0,58	0,086
КСР	3,87 ± 0,54	3,89 ± 0,73	0,928
ЛП	4,31 ± 0,61	4,29 ± 0,46	0,884
Е/А	1,49 ± 0,38	1,41 ± 0,87	0,780
Індекс об'єму ЛП	43,94 ± 18,85	40,87 ± 13,30	0,446
Передній інфаркт	10/55,6	28/50	0,682
Задній інфаркт	8/44,5	23/41,1	0,801
Q-позитивний	14/77,8	34/60,7	0,150
Q-негативний	3/16,7	14/25	0,352
Односудинне ураження	5/27,8	19/33,9	0,430
Двосудинне ураження	4/22,2	17/30,4	0,366
Багатосудинне ураження	9/50	18/32,1	0,277
Устя або проксимальна третина ПНА	14/77,8	28/50	0,034
Стентування	13/72,2	46/80,4	0,836
АКШ	2/11,1	3/5,4	0,353
Консервативне лікування	3/16,7	7/12,5	0,458
ТЛТ (перед стентуванням)	8/44,4	10/17,9	0,0275
Чоловіки	14/77,8	45/80,4	0,526
Жінки	4/22,2	11/19,6	0,526
Вік, роки	58,67 ± 10,74	55,91 ± 10,01	0,321
Цукровий діабет	4/44,4	16/28,6	0,423
Гіпертонічна хвороба	12/66,7	43/76,8	0,393
Куріння	6/33,3	17/30,4	0,956
Інфаркт міокарда в анамнезі	1/5,6	4/7,1	0,648

Таблиця 4. Показники ЕхоКС і фактори, асоційовані з дезадаптивним ремоделюванням ЛШ, у пацієнтів із ГКС залежно від КСІ ($M \pm \sigma$; $n/\%$)

Показники	Група КСІ-1 (n = 30)	Група КСІ-2 (n = 44)	P
ФВ	43,63 ± 10,01	54,92 ± 6,17	0,00001
КДР	5,62 ± 0,71	5,03 ± 0,26	0,00002
КСР	4,36 ± 0,81	3,56 ± 0,30	0,00001
ЛП	4,49 ± 0,56	4,16 ± 0,40	0,0005
Е/А	1,69 ± 1,03	1,23 ± 0,47	0,061
Індекс об'єму ЛП	48,37 ± 17,29	37,01 ± 10,70	0,003
Передній інфаркт	22/73,3	16/36,4	0,0039
Задній інфаркт	9/30	22/50	0,087
Q-позитивний	22/73,3	26/59	0,208
Q-негативний	6/20	11/25	0,616
Односудинне ураження	10/33,3	14/31,8	0,891
Двосудинне ураження	8/26,7	13/29,5	0,787
Багатосудинне ураження	11/36,7	16/36,4	0,979
Устя або проксимальна третина ПНА	20/66,7	22/50	0,155
Стентування	23/76,7	36/81,8	0,805
АКШ	1/3,3	4/9,1	0,320
Консервативне лікування	6/20	4/9,1	0,158
ТЛТ (перед стентуванням)	8/26,7	10/22,7	0,698
Чоловіки	25/83,3	34/77,3	0,370
Жінки	5/16,7	10/22,7	
Вік, роки	56,83 ± 9,52	56,41 ± 10,72	0,862
Цукровий діабет	10/33,3	10/22,7	0,313
Гіпертонічна хвороба	22/73,3	33/75	0,872
Куріння	11/36,7	12/27,3	0,391
Інфаркт міокарда в анамнезі	4/13,3	1/ 2,3	0,083

Таблиця 5. Показники ЕхоКС і фактори, асоційовані з дезадаптивним ремоделюванням ЛШ, у пацієнтів із ГКС, залежно від ФВ ($M \pm \sigma$; $n/\%$)

Показник	Група ФВ-1 (n = 14)	Група ФВ-2 (n = 18)	Група ФВ-3 (n = 42)	P
1	2	3	4	5
КДР	5,94 ± 0,78	5,26 ± 0,46	5,05 ± 0,31	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} = 0,00001$ $p_{2-3} = 0,036$
КСР	4,79 ± 0,91	3,95 ± 0,42	3,56 ± 0,33	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,00001$ $p_{2-3} = 0,0003$
ЛП	4,69 ± 0,46	4,37 ± 0,48	4,12 ± 0,44	$p_{1-2} = 0,062$ $p_{1-3} = 0,00012$ $p_{2-3} = 0,062$
Е/А	2,46 ± 1,30	1,17 ± 0,39	1,25 ± 0,45	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} = 0,0004$ $p_{2-3} = 0,642$
Індекс об'єму ЛП	52,78 ± 16,04	43,33 ± 13,96	37,16 ± 12,70	$p_{1-2} = 0,085$ $p_{1-3} = 0,0005$ $p_{2-3} = 0,099$
Передній інфаркт	11/78,6	11/61,1	16/38,1	$p_{1-2} = 0,291$ $p_{1-3} = 0,0095$ $p_{2-3} = 0,087$
Задній інфаркт	3/21,4	9/50	19/45,2	$p_{1-2} = 0,098$ $p_{1-3} = 0,102$ $p_{2-3} = 0,735$
Q-позитивний	11/78,6	13/72,2	24/57,1	$p_{1-2} = 0,504$ $p_{1-3} = 0,131$ $p_{2-3} = 0,210$

1	2	3	4	5
Q-негативний	1/7,1	4/22,2	12/28,6	$p_{1-2} = 0,255$ $p_{1-3} = 0,095$ $p_{2-3} = 0,432$
Односудинне ураження	5/35,7	6/33,3	13/28,6	$p_{1-2} = 0,590$ $p_{1-3} = 0,492$ $p_{2-3} = 0,542$
Двосудинне ураження	4/28,6	2/11,1	15/35,7	$p_{1-2} = 0,212$ $p_{1-3} = 0,443$ $p_{2-3} = 0,047$
Багатосудинне ураження	5/35,7	9/50	13/31	$p_{1-2} = 0,328$ $p_{1-3} = 0,492$ $p_{2-3} = 0,267$
Устя або проксимальна третина ПНА	11/78,6	10/55,6	21/50	$p_{1-2} = 0,163$ $p_{1-3} = 0,057$ $p_{2-3} = 0,693$
Стентування	12/85,7	13/72,2	34/81	$p_{1-2} = 0,318$ $p_{1-3} = 0,518$ $p_{2-3} = 0,333$
АКШ	0	1/5,6	4/9,5	$p_{1-2} = 0,563$ $p_{1-3} = 0,305$ $p_{2-3} = 0,525$
Консервативне лікування	2/14,3	4/22,2	4/9,5	$p_{1-2} = 0,460$ $p_{1-3} = 0,472$ $p_{2-3} = 0,179$
ТЛТ (перед стентуванням)	6/42,9	3/16,6	9/21,4	$p_{1-2} = 0,108$ $p_{1-3} = 0,233$ $p_{2-3} = 0,484$
Вік	56,21 ± 10,15	57,83 ± 10,07	56,17 ± 10,45	$p_{1-2} = 0,656$ $p_{1-3} = 0,988$ $p_{2-3} = 0,569$
Чоловіки	13/92,9	15/83,3	31/73,8	$p_{1-2} = 0,403$ $p_{1-3} = 0,127$ $p_{2-3} = 0,328$
Жінки	1/7,1	3/16,6	11/26,2	$p_{1-2} = 0,403$ $p_{1-3} = 0,127$ $p_{2-3} = 0,328$
Цукровий діабет	4/28,6	5/27,8	11/26,2	$p_{1-2} = 0,632$ $p_{1-3} = 0,558$ $p_{2-3} = 0,568$
Гіпертонічна хвороба	10/71,4	15/83,3	30/71,4	$p_{1-2} = 0,351$ $p_{1-3} = 0,642$ $p_{2-3} = 0,263$
Куріння	3/21,4	6/33,3	14/33,3	$p_{1-2} = 0,368$ $p_{1-3} = 0,314$ $p_{2-3} = 0,612$
Інфаркт міокарда в анамнезі	2/14,3	2/11,1	1/ 2,4	$p_{1-2} = 0,597$ $p_{1-3} = 0,151$ $p_{2-3} = 0,212$

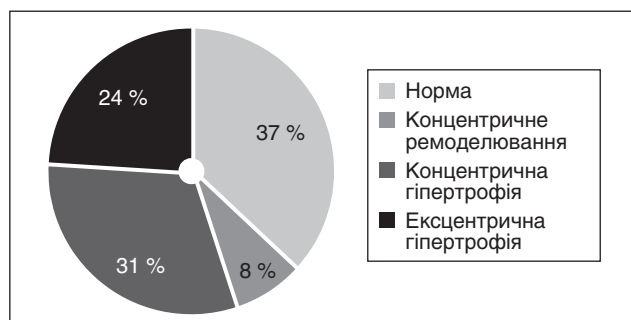


Рисунок 1. Розподіл типів структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка при госпіталізації з ГКС

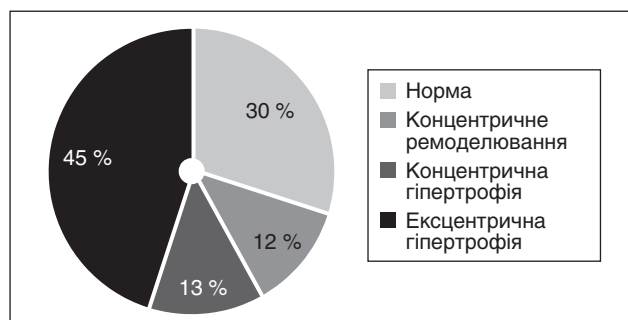


Рисунок 2. Розподіл типів структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка через рік після ГКС

ремоделювання змінилася в сторону ексцентричної гіпертрофії — 45 %, нормальна геометрія серця відмічалась у 30 % (рис. 2). За даними літератури, розвиток ексцентричного типу ремоделювання лівого шлуночка асоціюється з утричі вищим ризиком розвитку великих серцево-судинних подій (МАСЕ), що включає смерть від серцево-судинних причин, повторний інфаркт міокарда, серцеву недостатність, інсульт і зупинку серця [2].

Відповідно до анатомічних особливостей кровопостачання серця ІМ передньої локалізації та ураження проксимального сегмента передньої низхідної артерії в середньому характеризуються більшою зоною ураженого міокарда, отже, ризик ремоделювання та інших небажаних подій при передніх ІМ вищий, що підтверджують наші результати й дані дослідження інших авторів [13].

Відомі гендерні особливості перебігу інфаркту міокарда, розвитку ремоделювання й серцевої недостатності, ефективності лікування й подальшого прогнозу хворих на ІМ. Зокрема, жінки мають гірший прогноз після ІМ з елевацією сегмента ST. Це пояснюють тим, що перший ІМ у них розвивається в більш пізньому віці, у середньому на 10 років пізніше, ніж у чоловіків [14]. У нашому дослідженні не було виявлено гендерного впливу на формування ремоделювання ЛШ, що може бути пов'язано як з невеликою кількістю жінок, що увійшли в дослідження, так і з недостатньою статистичною потужністю вибірки.

Також необхідно відмітити, що у групі ФВ-1 вірогідно збільшене значення трансмітрального співвідношення Е/А, що може свідчити про наявність рестриктивного типу діастолічної дисфункції. Це збігається з літературними даними, що діастолічна дисфункція, особливо рестриктивний тип, є значимим фактором, що асоціюється з МАСЕ. [4]. Також з огляду на отримані дані, що у групах ФВ-2 і ФВ-3 збільшений індекс об'єму лівого передсердя, можна припустити псевдонормальний тип діастолічної дисфункції. Це дає підстави для подальшої більш детальної роботи в цьому напрямку.

За нашими спостереженнями, проведення стентування в гострому періоді ІМ не вплинуло на прогноз пацієнтів щодо ремоделювання ЛШ — частота стентування була дещо більшою в групах сприятливого перебігу, але відмінності не були вірогідними. Це може бути пов'язано як з недостатньою статистичною потужністю вибірки, так і з пізнім проведенням стентування, як того вимагають сучасні рекомендації [11].

Висновки

Встановлено, що через 1 рік після перенесеного ІМ змінюється структура типів ремоделювання міокарда. Якщо при надходженні переважала кількість хворих з нормальним типом і концентричною гіпертрофією, то через 1 рік переважає ексцентрична гіпертрофія міокарда.

Визначено, що вираженість післяінфарктного ремоделювання залежить від вихідного стану серця — КСР, КДР, ФВ, ЛП та індексу ЛП. Проте КСІ та КДІ є

більш раннім предиктором післяінфарктного ремоделювання порівняно з фракцією викиду. Вплив інших клінічних та ангіографічних показників менш значний.

Рестриктивний тип діастолічної дисфункції, що виявлявся в пацієнтів при надходженні з ГКС, асоціюється з розвитком дезадаптивного ремоделювання ЛШ через 1 рік. Пацієнти зі значенням $0,8 < E/A < 2$ і збільшеним індексом об'єму ЛП потребують ретельніших досліджень на предмет псевдонормального типу діастолічної дисфункції.

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

Список літератури

1. van der Bijl P., Meda M., Rachid A., Goedemans L., Gersh B.J. Left Ventricular Post-Infarct Remodeling: Implications for Systolic Function Improvement and Outcomes in the Modern Era. *JACC: Heart Failure*. 2020. Vol. 8. Issue 2. P. 131-140.
2. Verma A., Meris A., Skali H. et al. Prognostic implications of leftventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (Valsartan Acute Myocardial Infarction) Echocardiographic Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2008. Vol. 1. № 5. P. 582-591. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.05.012.
3. Агеев Ф.Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010. 9(7). С. 97-104.
4. Nguyen T.L., Phan J., Hogan J., Hee L., Moses D., Otton J., Thomas L. Adverse diastolic remodeling after reperfused ST-elevation myocardial infarction: An important prognostic indicator. *American Heart Journal*. 2016. 180. P. 117-127. doi:10.1016/j.ahj.2016.05.020.
5. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2014. № 3. С. 45-52.
6. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Amer. Coll. Cardiology*. 1992. Vol. 19. P. 1550-1558.
7. Fraccarollo D., Galuppo P., Bauersachs J. Novel therapeutic approaches to post-infarction remodeling. *Cardiovascular Research*. 2012. Vol. 94. Issue 2. P. 293-303. doi: 10.1093/cvr/cvs109.
8. Hammermeister K.E., DeRouen T.A., Dodge H.T. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation*. 1979. Vol. 59. P. 421-430.
9. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2016. 37. P. 2129-2200.
10. Bulluck H., Go Y.Y., Crimi G. et al. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2017. 19. 26. doi: 10.1186/s12968-017-0343-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
11. Ibanez B., James S., Agewall S. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients present-

ing with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 2. P. 119-177. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.

12. Lieb W., Gona P., Larson M.G. et al. *The Natural History of Left Ventricular Geometry in the Community*. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014. Vol. 7. Issue 9. P. 870-878. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.05.008.

13. Sharkawi M.A., Kochar A. *Heart Failure Prevention Post-Myocardial Infarction: 5 Things to Know*. *MHS Disclosures*. 2020. May 28.

14. Mentzer G., Hsich E.M. *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Women Epidemiology, Outcomes, and Treatment*. *Heart Fail. Clin*. 2019. Vol. 15(1). P. 19-27. doi: 10.1016/j.hfc.2018.08.003.

Отримано/Received 01.03.2020

Рецензовано/Revised 06.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.03.2020 ■

Целуйко В.И., Пылева Т.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, г. Харьков, Украина

Факторы, связанные с ремоделированием сердца в отдаленном периоде, у больных с инвазивной стратегией лечения острого коронарного синдрома

Резюме. Актуальность. Сердечная недостаточность является одной из распространенных причин смерти в мире. Пациенты с постинфарктным ремоделированием имеют высокий риск развития сердечной недостаточности. Важным является установление факторов, влияющих на развитие ремоделирования сердца в отдаленном периоде после острого коронарного синдрома (ОКС), для предотвращения прогрессирующего расширения желудочков, ухудшения их функции и развития сердечной недостаточности. **Цель:** определить факторы, ассоциированные с ремоделированием сердца в отдаленном периоде после ОКС, у больных с инвазивной стратегией лечения. **Материалы и методы.** Обследованы 74 пациента с ОКС. Методом эхокардиографии изучалась динамика показателей, связанных с объемом и функцией левого желудочка: конечно-диастолического индекса (КДИ), конечно-систолического индекса (КСИ) и фракции выброса (ФВ) через 1 год. По параметрам, указанным выше, формировались группы исследования. Типы структурно-геометрического ремоделирования определяли в соответствии с принципами А. Ганау. **Результаты.** Изученные показатели при поступлении и через 1 год имеют достоверно значимые различия: увеличение размера левого предсердия ($p = 0,042$), увеличение КСИ ($p = 0,026$) и уменьшение индекса относительной толщи-

ны стенки левого желудочка ($p = 0,042$). Частота изменений параметров ремоделирования с негативными признаками в зависимости от КСИ составляла 40,54 %, ФВ — 18,9 % и КДИ — 24,3 %. У пациентов группы КСИ-1 было обнаружено увеличение исходных показателей КДР ($p = 0,00002$), КСР ($p = 0,00001$), размеров левого предсердия ($p = 0,0005$). Пациенты группы ФВ-1 в остром периоде имели достоверно увеличенные исходные значения КСР ($p = 0,00001$), КДР ($p = 0,00002$), также преобладал рестриктивный тип диастолической дисфункции ($p = 0,007$). При поступлении преобладали больные с нормальным типом геометрии сердца и концентрической гипертрофией, а через год после ОКС тип ремоделирования изменился в сторону эксцентрической гипертрофии. **Выводы.** КСИ и КДИ являются более ранним предиктором постинфарктного ремоделирования по сравнению с ФВ. Рестриктивный тип диастолической дисфункции при поступлении ассоциируется с развитием дезадаптивного ремоделирования левого желудочка через 1 год. Через год после ОКС тип ремоделирования изменился в сторону эксцентрической гипертрофии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; диастолическая дисфункция; сердечная недостаточность; прогноз; ремоделирование левого желудочка

V.Y. Tseluiko, T.V. Pylova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Factors associated with cardiac remodeling in the long-term period in patients with invasive treatment strategy for acute coronary syndrome

Abstract. Background. Heart failure is one of the leading causes of mortality worldwide. Patients with post-infarction remodeling have high risk of developing heart failure. It is important to identify impact factors influencing the risk of cardiac remodeling in the long-term period after acute coronary syndrome (ACS) preventing the progression of ventricular dilation, deterioration of their function and development of heart failure. **The purpose:** to identify factors associated with cardiac remodeling after ACS in patients with invasive treatment strategy. **Materials and methods.** The study included 74 patients who were hospitalized with a diagnosis of ACS in 2015. Echocardiography was used to study the dynamics of left ventricular volume and function: end-diastolic index (EDI), end-systolic index (ESI) and ejection fraction (EF) after 1 year. According to the parameters mentioned above, research groups were formed. Types of structural and geometric remodeling were determined according to the principles of A. Ganau. **Results.** It was determined that the average values of the studied parameters in patients with ACS upon admission and after 1 year had significant differences, such as left atrial enlargement ($p = 0.042$), increased ESI ($p = 0.026$) and de-

creased relative wall thickness ($p = 0.042$). The frequency of changes in remodeling parameters, which had negative signs depending on ESI, was 40.54 % with EF of 18.9 % and EDI of 24.3 %. Patients of the ESI-1 group had an increase in baseline end-diastolic volume (EDV) ($p = 0.00002$), end-systolic volume (ESV) ($p = 0.00001$) and left atrial size ($p = 0.0005$). In the acute period, patients of the EF-1 group had significantly increased baseline ESV ($p = 0.00001$), EDV ($p = 0.00002$); the restrictive type of diastolic dysfunction also prevailed ($p = 0.007$). Upon admission, number of patients with normal cardiac geometry and concentric hypertrophy prevailed, and 1 year after ACS, the type of remodeling changed to eccentric hypertrophy. **Conclusions.** ESI and EDI are earlier predictors of post-infarction remodeling compared to the EF. Restrictive type of diastolic dysfunction at admission is associated with the development of maladaptive left ventricular remodeling in 1 year. One year after ACS, the type of remodeling changed to eccentric hypertrophy. **Keywords:** acute coronary syndrome; myocardial infarction; diastolic dysfunction; heart failure; prognosis; left ventricular remodeling

УДК 617-089.5:658.14+616.132-89+616-005.4

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207938

Черній В.І., Куриленко Я.В., Тополов П.О., Черній Т.В.

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна

Анестезіологічний менеджмент у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу

Резюме. *Актуальність.* Хірургічна реваскуляризація міокарда є ефективним способом лікування хворих з ішемічною хворобою серця. Обов'язковим етапом проведення екстракорпорального кровообігу є індукована зупинка серця й пов'язаний із цим період загальної ішемії. Тому при виконанні операцій аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу розвивається гостра серцева недостатність, виражена тією чи іншою мірою. Незважаючи на постійне вдосконалення методів штучного кровообігу, анестезії та кардіопротекції, частота інтраопераційного інфаркту міокарда становить від 2 до 7,2 % випадків, гострої серцевої недостатності — від 2,7 до 51,2 %, гострих порушень серцевого ритму — від 20 до 63,6 %. **Мета дослідження:** покращити результати лікування кардіохірургічних хворих із серцевою недостатністю, які перенесли оперативне втручання — шунтування коронарних артерій із застосуванням екстракорпорального кровообігу, шляхом удосконалення протоколу періопераційного ведення пацієнтів. **Матеріали та методи.** На базі Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами було прооперовано 100 кардіохірургічних хворих на ішемічну хворобу серця, яким було виконано аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. Від усіх хворих було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнти були розподілені на дві групи. Пацієнтам групи 1 (40 хворих) у післяопераційному періоді корекцію гемодинамічних розладів виконували за стандартним чинним протоколом. У групі 2 (60 хворих) був застосований диференційований підхід до корекції гемодинамічних розладів. У підгрупі 1 (20 хворих) у післяопераційному періоді корекцію гемодинамічних розладів виконували за допомогою добутаміну й досягли стабілізації. У підгрупі 2 (11 хворих, у яких була діагностована в передопераційному періоді гіпофосфатемія) для корекції гемодинамічних розладів крім добутаміну використовували препарат фруктозо-1,6-дифосфат за схемою: 5 г препарату вводили безпосередньо перед початком перфузії і 5 г — на 30-й хвилині штучного кровообігу. Препарат, ендогенний високоенергетичний проміжний метаболіт гліколітичного шляху, безпосередньо посилює утворення високоенергетичного фосфату (аденозинтрифосфату). У підгрупі 3 (6 хворих) у післяопераційному періоді крім добутаміну для корекції гемодинамічних розладів застосували препарат тиворель (1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину). Підгрупа 4 (23 хворих) у післяопераційному періоді не мала гемодинамічних розладів, корекцію не виконували. **Результати.** Було розроблено періопераційний анестезіологічний менеджмент у кардіохірургічних хворих із серцевою недостатністю, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. Для моніторингу функції серцево-судинної системи використовували електрокардіографію, ехокардіографію, фазаграфію, визначали варіабельність серцевого ритму за Р.М. Баєвським. Фазаграфія — це інноваційний метод обробки електрокардіограм, розроблений НАН України. Суть методу — дослідження симетрії/асиметрії зубця Т електрокардіограми як маркера ішемічних змін міокарда. Визначення симетричності хвилі Т у фазовому просторі є ефективним діагностичним критерієм наявності ішемії (показник βT) на електрокардіограмі.

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

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

Для кореспонденції: Черній Володимир Ілліч, доктор медичних наук, професор, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, ул. Верхня, 5, м. Київ, 01014, Україна; e-mail: vladimircherniy3@gmail.com, конт. тел.: +38 (050) 582-44-28.

For correspondence: Volodymyr Cherniy, MD, PhD, Professor, State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Verkhnya st., 5, Kyiv, 01014, Ukraine; e-mail: vladimircherniy3@gmail.com, contact phone: +38 (050) 582-44-28.

Результати досліджень свідчать про можливість використання методу фазаграфії, зокрема аналізу симетрії зубця Т як маркера ішемічних змін у міокарді, у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. Встановлено, що в групі 2 для стабілізації гемодинаміки, кисневого статусу, мікроциркуляції були використані менші дози симпатоміметиків, були меншими тривалість їх застосування, частота гемодинамічно значимої фібриляції передсердь, доза введеного аміодарону, тривалість штучної вентиляції легень порівняно з групою 1. **Висновки.** Отримані дані свідчать, що розроблений алгоритм періопераційного ведення кардіохірургічних хворих із серцевою недостатністю дає можливість значно прискорити реабілітацію кардіохірургічних хворих, підвищити комфорт пацієнта й скоротити термін перебування в лікарні до 6–7 діб.

Ключові слова: кардіохірургічні хворі; періопераційний анестезіологічний менеджмент; фазаграфія

Вступ

Хірургічна ревазуляризація міокарда є ефективним способом лікування хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС). Операції на артеріях серця переважно виконуються на зупиненому серці в умовах екстракорпорального кровообігу, що є нефізіологічною процедурою [1]. Системна запальна відповідь (СЗВ), що виникає під час проведення штучного кровообігу (ШК), пов'язана з рядом специфічних факторів, що чинять системний вплив на організм: хірургічна травма, контакт крові з чужорідною поверхнею контурів апарату ШК, ішемічні реперфузійні пошкодження, гіпотермія, гемодилуція внаслідок використання розчинів для кардіоплегії і первинного заповнення контура ШК [2]. Синдром системної запальної відповіді викликає зміни серцевого викиду, доставки й споживання кисню [3]. На періопераційний стан гемодинаміки впливають ІХС пацієнта, складність хірургічного втручання, запальна реакція на екстракорпоральний кровообіг і необхідність періопераційної антикоагуляції [3].

Обов'язковим етапом під час проведення екстракорпорального кровообігу є індукована зупинка серця й пов'язаний із цим період загальної ішемії. Тому при виконанні операцій аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу розвивається гостра серцева недостатність, виражена тією чи іншою мірою. Незважаючи на постійне вдосконалення методів штучного кровообігу, анестезії та кардіопротекції, частота інтраопераційного інфаркту міокарда становить від 2 до 7,2 % випадків, гострої серцевої недостатності — від 2,7 до 51,2 %, гострих порушень серцевого ритму — від 20 до 63,6 % [4, 5].

Пацієнти після кардіохірургічного втручання, як правило, потребують післяопераційної гемодинамічної підтримки протягом декількох годин. Вони підлягають седатії, перебувають на продовженій штучній вентиляції легень (ШВЛ) у відділенні інтенсивної терапії [6] й отримують інфузійну терапію протягом короткого періоду часу.

Мінімізація тяжкості СЗВ після операції в умовах ШК та оптимізація методу штучного кровообігу при проведенні кардіохірургічних операцій можливі за рахунок введення фруктозо-1,6-дифосфату (езафосфіну) й обробки внутрішньої поверхні контура оксигенатора наночастинами сироватки крові пацієнта, що зменшує місцеве асептичне запалення [7, 8].

Мета дослідження: покращити результати лікування кардіохірургічних хворих із серцевою недостатністю,

які перенесли оперативне втручання — шунтування коронарних артерій із застосуванням екстракорпорального кровообігу, шляхом удосконалення протоколу періопераційного ведення пацієнтів.

Матеріали та методи

На базі Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами було прооперовано 100 кардіохірургічних хворих на ішемічну хворобу серця, яким було виконано аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. Від усіх хворих було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнти були розподілені на дві групи. Пацієнтам групи 1 (40 хворих) у післяопераційному періоді корекцію гемодинамічних розладів виконували за стандартним чинним протоколом. У групі 2 (60 хворих) був застосований диференційований підхід до корекції гемодинамічних розладів. У підгрупі 1 (20 хворих) у післяопераційному періоді корекцію гемодинамічних розладів виконували за допомогою добутаміну й досягли стабілізації. У підгрупі 2 (11 хворих, у яких була діагностована в передопераційному періоді гіпофосфатемія) для корекції гемодинамічних розладів крім добутаміну використовували препарат фруктозо-1,6-дифосфат за схемою: 5 г препарату вводили безпосередньо перед початком перфузії і 5 г — на 30-й хвилині штучного кровообігу. Препарат, ендогенний високоенергетичний проміжний метаболіт гліколітичного шляху, безпосередньо посилює утворення високоенергетичного фосфату (аденозинтрифосфату) [9]. У підгрупі 3 (6 хворих) у післяопераційному періоді крім добутаміну для корекції гемодинамічних розладів застосували препарат тиворель (1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину). Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор процесів енергозабезпечення. Левокарнітин необхідний для транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення й утворення енергії в міокарді [10]. Підгрупа 4 (23 хворих) в післяопераційному періоді не мала гемодинамічних розладів, корекцію в ній не виконували.

Критерії включення. У дослідження були включені хворі на ішемічну хворобу серця з хронічною серцевою недостатністю, яким планувалось кардіохірургічне втручання з використанням штучного кровообігу.

Критерії невключення до дослідження: виявлена при обстеженні пацієнта спадкова непереносимість фруктози; кліренс креатиніну нижче за 50 мл/хв; гіпернатріємія; гіперфосфатемія; алергічні реакції на лікарські засоби, що використовувалися при штучному кровообігу, в анамнезі; незгода самого пацієнта на участь у науковому дослідженні.

Для аналізу результатів використано програму MedStat. Під час аналізу використано критерії порівняння для пов'язаних вибірок. Критичний рівень значущості дорівнює 0,05.

Результати та обговорення

Нами було розроблено періопераційний анестезіологічний менеджмент у кардіохірургічних хворих із серцевою недостатністю, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. У прооперованих 100 кардіохірургічних хворих на ішемічну хворобу серця статистичних відмінностей за віком, статтю, характером кардіальної патології, тривалістю ШК і часом перетискання аорти не було виявлено.

На всіх основних етапах хірургічного втручання в артеріальній крові контролювали показники гематокриту, гемоглобіну, глюкози, електролітів, кислотно-лужного стану, активований час згортання. Моніторували показники центральної гемодинаміки, насичення гемоглобіну артеріальної крові за допомогою перкутанного датчика (SpO_2), SvO_2 , кисневий статус, діурез, температуру в прямій кишці й носоглотці. У кінці ШК визначали сумарний діурез і баланс введеної і виведеної рідини.

Для моніторингу функції серцево-судинної системи використовували електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ЕхоКГ), фазаграфію, визначали варіабельність серцевого ритму (BCP) за Р.М. Баєвським, [11, 12]. Параметри фазаграфії і BCP досліджували: 1) до хірургічного втручання; 2) після переведення у ВІТ; 3) після стабілізації стану хворого (стабілізація гемодинаміки й дихання). Аналізувалися такі частотні показники BCP: 1) LF (ms^2) — low frequency — низькі частоти, показник характеризує вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи на серцевий ритм, зокрема активність вазомоторного центру довгастого мозку й барорефлексів; 2) HF (ms^2) — high frequency — високі частоти, що відповідає показнику вагусної активності; 3) LF/HF — показник відображає симпатовагусний баланс.

Фазаграфія — це інноваційний метод обробки електрокардіограм, розроблений НАН України [11, 12]. Суть методу — дослідження симетрії/асиметрії зубця Т електрокардіограми як маркера ішемічних змін міокарда [11, 12]. Визначення симетричності хвилі Т у фазовому просторі є ефективним діагностичним критерієм наявності ішемії (показник βT) на електрокардіограмі. Головна особливість фазаграфії — перехід від скалярного ЕКГ-сигналу $z(t)$ у будь-якому з відведень до його відображення на фазовій площині з координатами $z(t)$, $\dot{z}(t)$, де $\dot{z}(t)$ — швидкість зміни сигналу. Залежно від значення показника βT пацієнтів розподілили на три групи: перша група — «здорові» (показник βT до 0,7);

друга група — «межовий стан, або передхвороба» (βT у діапазоні 0,7–1,05); третя група — «патологія» (βT понад 1,05) [11].

Проводилась передопераційна оцінка резервів міокарда з використанням класифікації ІХС NYHA і дихальної недостатності за ступенями від 1 до 4 за класифікацією NYHA. Фізикальне обстеження має на меті з'ясувати ступінь ліво- і правошлуночкової недостатності, симптоми гострого порушення ритму. Визначають фракцію викиду лівого шлуночка. Якщо вона становить менше від 50 %, визначається систолічна дисфункція, якщо становить понад 50 %, то це дисфункція діастолі.

Протокол операції на відкритому серці. В обох групах пацієнти отримували стандартну премедикацію й анестезіологічне забезпечення. Підготовка хворого: а) прийом їжі до 18:00 ввечері; б) очисна клізма ввечері; в) діазепам 0,18 мг/кг о 22:00; г) відмова від прийому їжі й води вранці; д) діазепам 0,18 мг/кг о 7:00.

Премедикація: діазепам 2,5–5 мг + фентаніл 0,025–0,05 мг в/в залежно від початкового психоемоційного стану пацієнта й показників гемодинаміки. Катетеризація променевої артерії, моніторинг інтраабдомінального АТ.

Індукція: а) пропофол 1,5–2,5 мг/кг маси, титруючи дозу по 30–40 мг; б) релаксація: атракуріуму бесилат у дозі 0,5–0,6 мг/кг маси. Інтубація трахеї, ШВЛ у режимі Volume control.

Катетеризація центральної вени (права внутрішня яремна вена верхнім доступом), початок моніторингу центрального венозного тиску (ЦВТ). Стравохід: а) введення орогастрального зонда; б) введення термодатчика; в) початок моніторингу температури.

Анестезія до початку штучного кровообігу: а) фентаніл 0,1 мкг/кг/хв дискретно; б) ШВЛ у режимі Volume control, TV 0,5–1 мл/кг, RR 10–12, PEEP 7 см вод.ст.; в) денітрогенізація: FiO_2 1,0 протягом 10 хвилин; г) початок моніторингу $EtCO_2$, концентрації севофлюрану на видиху; г) севофлюран 2–3 об% на середньому потоці (2 л/хв O_2) до досягнення 1,4 % $etSev$. Надалі — низький потік (0,8–1,0 л/хв O_2) з підтриманням тієї ж концентрації севофлюрану на видиху (за наявності можливостей з боку гемодинаміки); д) атракуріуму бесилат 0,3–0,6 мг/кг/год дискретно; е) інфузійний режим 2,5–5 мл/кг кристалоїдного розчину.

Підтримання гемодинаміки до початку штучного кровообігу: а) частота серцевих скорочень (ЧСС) підтримується в діапазоні 65–80 уд/хв. За наявності синусової брадикардії — епікардіальна передсердна стимуляція (режим AAI), за наявності брадикардії на фоні фібриляції передсердь (ФП) — епікардіальна шлуночкова стимуляція (режим VVI), за наявності минулої AV-блокади — епікардіальна двокамерна стимуляція (режим DDD); в) систолічний артеріальний тиск (САТ) підтримується в діапазоні 100–130 мм рт.ст. Корекція артеріального тиску виконується за рахунок переведення операційного стола в положення Тренделенбурга, введення болюсів норадреналіну по 2,5 мкг до досягнення відповідних показників. Введення добутаміну/адреналіну на нереваскуляризованому міокарді не рекомендоване.

Гепаринізація: а) гепарин 300 ОД/кг внутрішньовенно; б) контроль активованого часу згортання (АЧЗ) упродовж 10 хв; в) у випадку, якщо АЧЗ нижче за 600 с, проводиться введення додаткової дози гепарину, контроль АЧЗ повторюється.

Період штучного кровообігу: а) перфузія 2,5 л/хв/м², оксигенація 4 л/хв; б) анестезія: пропофол 5–8 мкг/кг/год інфузійно, фентаніл 0,1 мкг/кг/хв дискретно, атракуріуму бесилат 0,3–0,6 мкг/кг/год дискретно; в) контроль і корекція SvO₂, pCO₂, pO₂, рН, ВЕ, ВВ, К, Нб, температури тіла; г) ШВЛ у режимі Man/Spont, FiO₂ 0,21, РЕЕР 4 см вод.ст.

Перфузія проводилася в режимі неппульсованого кровотоку, застосовувався мембранний оксигенатор з первинним об'ємом заповнення 1,5 л для досягнення помірної гемодилуції (Ht 25 ± 2 г/л). Цільові показники кровотоку й середнього перфузійного тиску становили 2,5 л/хв/м² і 60–80 мм рт.ст. відповідно. Штучний кровообіг проводився в умовах помірної гіпотермії (32–33 °С). Середня тривалість перфузії становила 90 ± 20 хв. Відмінність між групами не була статистично значимою.

Нейтралізація гепарину: а) протамін сульфат 3 мкг/кг внутрішньовенно; б) контроль АЧЗ упродовж 3 хв; в) у випадку, якщо АЧЗ вище від 120 с, проводиться введення додаткової дози протаміну сульфату, контроль АЧЗ повторюється. Повторне введення припиняється при досягненні АЧЗ 80–120 с.

Анестезія після штучного кровообігу: а) фентаніл 0,1 мкг/кг/хв дискретно; б) севофлюран 2–3 об% на середньому потоці (2 л/хв O₂) до досягнення 1,4 % etSev. Надалі — низький потік (0,8–1,0 л/хв O₂) з підтриманням тієї ж концентрації севофлюрану на видиху; в) атракуріуму бесилат 0,3–0,6 мкг/кг/год дискретно; г) інфузійний режим 15–20 мл/кг перфузату, 2,5–5 мл/кг кристалоїдного розчину; г) ШВЛ у режимі Volume control, TV 0,5–1 мл/кг, RR 10–12 уд/хв, РЕЕР 7–10 см вод.ст.; д) контроль і корекція SvO₂, pCO₂, pO₂, рН, ВЕ, ВВ, К, Нб, температури тіла. Гемотрансфузія проводиться при Нб нижче від 90 г/л.

Гемодинаміка після штучного кровообігу: а) ЧСС підтримується в діапазоні 80–100 уд/хв. Епікардіальна передсердна стимуляція (режим ААІ), за наявності брадикардії на фоні ФП, що відновлюється після проведення синхронізованої ЕІТ, — епікардіальна шлуночкова стимуляція (режим VVI), за наявності минушої АВ-блокади — епікардіальна двокамерна стимуляція (режим DDD); б) САТ підтримується в діапазоні 90–120 мм рт.ст. Корекція виконується під контролем вимірювання SvO₂. Якщо показник нижче за 60–70 % , призначається добутамін у дозі 3–15 мкг/кг/хв (у дозі вище від 8 мкг/кг/хв, як правило, додається норадреналін у дозі 0,05–0,1 мкг/кг/хв із метою нейтралізації вазодилатаційного ефекту середніх і великих доз добутаміну) або адреналін у дозі 0,05–0,5 мкг/кг/хв. Якщо SvO₂ вище від 70 % , призначається норадреналін у дозі 0,05–0,5 мкг/кг/хв, помірно збільшується інфузійне навантаження; г) ЦВТ підтримується в діапазоні 150–200 мм вод.ст.

Транспортування до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ): а) моніторинг: ЕКГ у відве-

деннях II, V5, SpO₂, інтраабдомінальний артеріальний тиск, ЦВТ; б) седация: пропофол 2–4 мкг/кг/год інфузійно; в) ШВЛ: мішок Амбу, O₂ — 5 л/хв.

Респіраторна підтримка в післяопераційному періоді:

а) під час відновлення самостійного дихання застосовується такий алгоритм зміни режимів ШВЛ. Режими ШВЛ: Pressure Regulated Volume Control (PRVC): FiO₂ = 0,7, РЕЕР = 10 см вод.ст.; Pressure Synchronized Intermittent mandatory ventilation (PSIMV) PI = 10–15 см вод.ст., FiO₂ = 0,5, РЕЕР = 7 см вод.ст.; Pressure support ventilation (PSV): PI = 10–15 см вод.ст., FiO₂ = 0,5, РЕЕР 5 см вод.ст.; PSV: PI = 7–8 см вод.ст., FiO₂ = 0,45, РЕЕР = 5 см вод.ст., екстубація з подальшою інсуфляцією кисню 2–4 л/хв;

б) тривалість ШВЛ від 2 до 4 годин;

в) рентгенконтроль — у першу годину після надходження пацієнта до ВАІТ, надалі — за потребою;

г) профілактика ателектазів: дихання з опором (до 10 р/добу). Якщо є клінічні й рентгенологічні прояви ателектазування — CPAP-терапія, санаційна фібробронхоскопія;

г) інгаляція муколітиків: амброксол 2 р/добу.

Гемодинаміка в післяопераційному періоді. Принципи електрокардіостимуляції і застосування катехоламінів наведені вище.

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

При відновленні здатності засвоювати ентеральне харчування інфузійне навантаження зменшується з доведенням суми об'єму вентеральної і парентеральної рідини до 1–1,5 мл/кг/добу.

Гемостаз: а) інактивація залишкового гепарину протаміном з доведенням АЧЗ до 80–120 с; б) транексамова кислота 15 мкг/кг; в) СЗП 3–9 мкг/кг у випадку неефективності пунктів а та б.

Рестернотомія виконується згідно з таблицею Кіркліна (табл. 1).

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

Таблиця 1. Таблиця Кіркліна

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

Антикоагулянти:

а) низькомолекулярні гепарини (НМГ) у профілактичній дозі через 6–12 годин після операції за наявності адекватного хімічного й хірургічного гемостазу;

б) надалі НМГ у попередній дозі 1 раз на добу впродовж усього періоду перебування у ВАІТ.

Аналгетики:

а) наркотичні аналгетики: морфіну гідрохлорид 0,125–0,5 мг/кг/добу або тримеперидину гідрохлорид 0,5–1 мг/кг/добу;

б) ненаркотичні аналгетики (нестероїдні протизапальні засоби): декскетопрофен 1–2 мг/кг/добу, але не вище від 150 мг/добу, або лорноксикам 0,1–0,2 мкг/кг/добу, але не вище від 16 мг/добу;

в) парацетамол (інфулган) 1–2 мг/кг/добу внутрішньовенно у випадку неефективності пунктів а та б.

Лабораторні показники: SvO₂, pCO₂, pO₂, pH, АВ, ВЕ, ВВ, К, Нв, глюкоза — кожні 6–12 годин.

Електрокардіографія. Контроль ритму, елеваций/депресій, блокад, інтервалу QT кожні 12–24 години.

Антибіотикопрофілактика. Цефуроксим 1,5 г 3 р/добу протягом семи діб.

Гастропротектори. Пантопрозол 40 мг внутрішньовенно перші 2 доби, надалі — всередину в попередній дозі.

Антитромбоцитарні препарати: а) клопідогрель 75 мг/добу; б) кислота ацетилсаліцилова 75–100 мг/добу. Прийом розпочинається через 6–12 годин після операції. Надалі — в попередніх дозах 1 р/добу.

Діуретики:

а) фуросемід 0,5–3 мг/добу внутрішньовенно з метою досягнення діурезу 1 мл/кг/год;

б) дофамін 1–3 мкг/кг/хв внутрішньовенно через 12–24 години після операції;

в) маніт 0,25–1 г/кг у разі неефективності пунктів а та б;

г) торасемід 10–20 мг всередину через 36–48 годин після операції;

г) гідрохлортіазид, спіронолактон, еплеренон у випадках неефективності пунктів а–г.

Антиаритміки:

а) аміодарон 5–15 мг/кг/добу під контролем QT (400 мс);

б) бета-блокатори — з метою підтримання ЧСС у діапазоні 70–80 уд/хв;

в) препарати калію — з метою підтримання каліємії в діапазоні 4–5 ммоль/л.

Антигіпертензивні препарати: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, сартани, блокатори кальцієвих каналів за потребою.

Пробіотики. Лакто- і біфідобактерії у відповідних дозах.

Видалення дренажів. Плевральні й перикардіальні дренажі видаляються за відсутності кровотечі та значної ексудації через 36–48 годин після операції.

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

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

Критерії переведення пацієнта з ВАІТ:

а) відсутність порушень свідомості;

б) адекватне самостійне дихання, сатурація без інсуфляції кисню 90 % і вище;

в) стабільна гемодинаміка:

— синусовий ритм/ФП нормосистолія/стабільна зовнішня електрокардіостимуляція;

— артеріальний тиск без підтримки адреноміметиків;

г) відсутність дренажів/відсутність кровотечі по дренажах;

г) діурез 0,5 мл/кг/год і вище;

д) відсутність гострої ішемії міокарда за даними ЕКГ і тропонінового тесту;

е) відсутність значущих змін на ЕхоКГ.

Показники варіабельності серцевого ритму й фазаграфії

Зміни показників варіаційної пульсометрії на етапах дослідження вказують на мінімальну вираженість вегетативної реакції на операційний стрес при використанні протоколу періопераційного ведення пацієнтів. Так, на 1-му етапі (до хірургічного втручання), 2-му етапі (після переведення у ВАІТ), 3-му етапі (після стабілізації стану хворого) співвідношення LF/HF, подане як Me (± 95% довірчий інтервал (ДИ)), у пацієнтів становило: 1,27 (0,55–1,66); 1,17 (0,83–1,44) і 1,09 (0,43–3,36) відповідно.

Показники варіаційної пульсометрії на 1-му етапі дослідження вірогідно (P < 0,05) відрізнялися від показників контрольної групи. Однак довірчий інтервал у другому періоді дослідження (після операції) був найменшим, вірогідно не відрізнявся від показника в контрольній групі. Це свідчить про відсутність симпатичної іризації впродовж проведення анестезії (рис. 1).

Досліджено можливості фазаграфії при аналізі ЕКГ пацієнтів, яким проведена операція аортокоронарного шунтування, для діагностики ішемії міокарда методом оцінки фази реполяризації. У переважній більшості

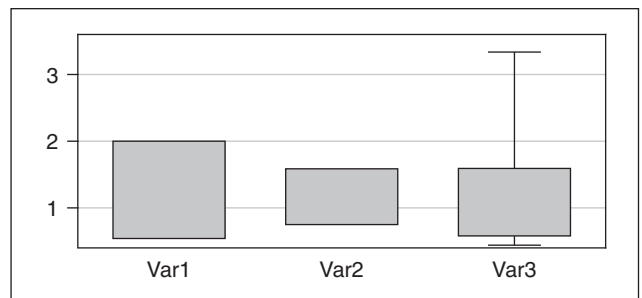


Рисунок 1. Співвідношення LF/HF у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу на етапах дослідження (Var1, Var2, Var3)

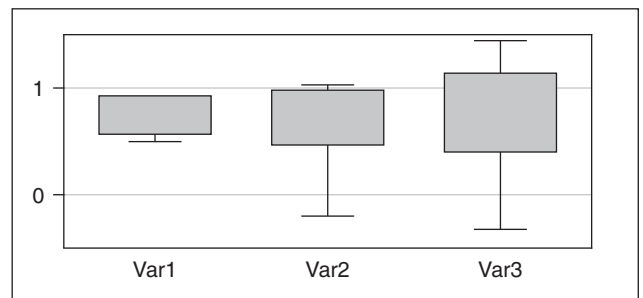


Рисунок 2. Показники фазаграфії у хворих групи 1 на етапах дослідження (Var1, Var2, Var3)

хворих на ішемічну хворобу серця показник симетричності хвилі Т статистично значимо перевищував такий в осіб без клінічних ознак ішемічних змін у міокарді й становив: $Me (\pm 95\% ДІ) = 1,57 (0,95-1,96)$, $P < 0,05$.

Пацієнтам групи 1 у післяопераційному періоді корекцію гемодинамічних розладів виконували за стандартним чинним протоколом. Показники фазаграфії ($Me (\pm 95\% ДІ)$) у динаміці лікування були такими: до операції $\beta T = 0,7475 (0,498-0,903)$, після операції $\beta T = 0,726 (-0,196... 1,03)$, після стабілізації гемодинаміки $\beta T = 0,7685 (-0,314... 1,44)$. Отже, показники фазаграфії в динаміці дослідження залишались у «ме-

жовому стані» й статистично вірогідно не змінювалися. Однак довірчий інтервал у третьому періоді дослідження був найбільшим, вірогідно відрізнявся від показника в контрольній групі, у першому й другому періодах. Це свідчить про велику розбіжність показника фазаграфії в третьому періоді (рис. 2).

У групі 2 хворі підгрупи 4 у післяопераційному періоді не мали гемодинамічних розладів, корекцію їм не виконували. Показники фазаграфії у пацієнтів без серцевої недостатності були такими: до операції $\beta T = Me (\pm 95\% ДІ) = 0,88 (0,75-1,01)$, середньоквадратичне відхилення (СКВ) $(\pm 95\% ДІ) = 0,062 (0,03-0,09)$; після

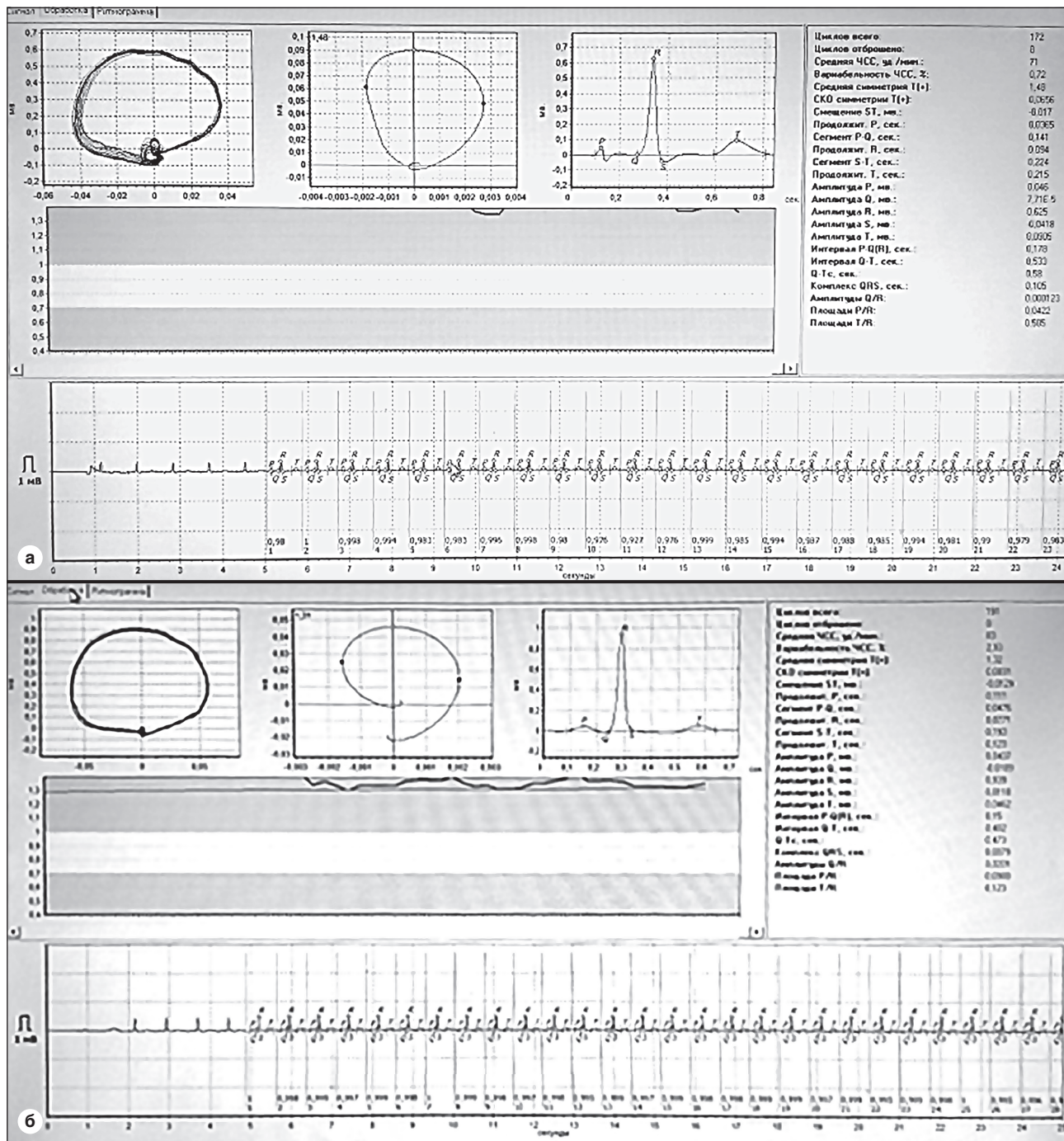


Рисунок 3 (частина 1). Діагностика ішемії міокарда методом оцінки фази реполяризації (фазаграфія) у хворого С. Діагноз: ІХС. Операція АКШ-3: а) до операції $\beta T = 1,48$; б) після операції $\beta T = 1,32$

операції $\beta T = Me (\pm 95\% ДІ) = 0,81 (0,68-1,07)$, СКВ ($\pm 95\% ДІ) = 0,02 (0,02-0,03)$. Отже, показники фазаграфії в динаміці дослідження залишались у «межовому стані» й статистично вірогідно не змінювалися.

У групі 2, у якій був застосований диференційований підхід до корекції гемодинамічних розладів (підгрупи 1, 2 і 3), у післяопераційному періоді корекцію гемодинамічних розладів виконували за допомогою добутаміну й тиворелю. Показники фазаграфії в пацієнтів із серцевою недостатністю були такими: до операції $\beta T = Me (\pm 95\% ДІ) = 0,7685 (-0,401... 2,04)$, СКВ ($\pm 95\% ДІ) = 0,0442 (0,006-0,25)$; після операції

$\beta T = Me (\pm 95\% ДІ) = 0,588 (-0,35... 0,847)$, СКВ ($\pm 95\% ДІ) = 0,024 (0,0106-0,098)$; після стабілізації гемодинаміки $\beta T = Me (\pm 95\% ДІ) = 0,2405 (-0,56... 0,93)$, СКВ ($\pm 95\% ДІ) = 0,017 (0,003-0,045)$. Отже, показники фазаграфії в динаміці дослідження перейшли із зони «патологія» і «межовий стан» у зону нормальних показників. На рис. 3 подані показники фазаграфії в динаміці дослідження хворого С., який переніс аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу.

Встановлено, що в групі 2 для стабілізації гемодинаміки, кисневого статусу, мікроциркуляції використані менші дози симпатоміметиків і спостерігалися

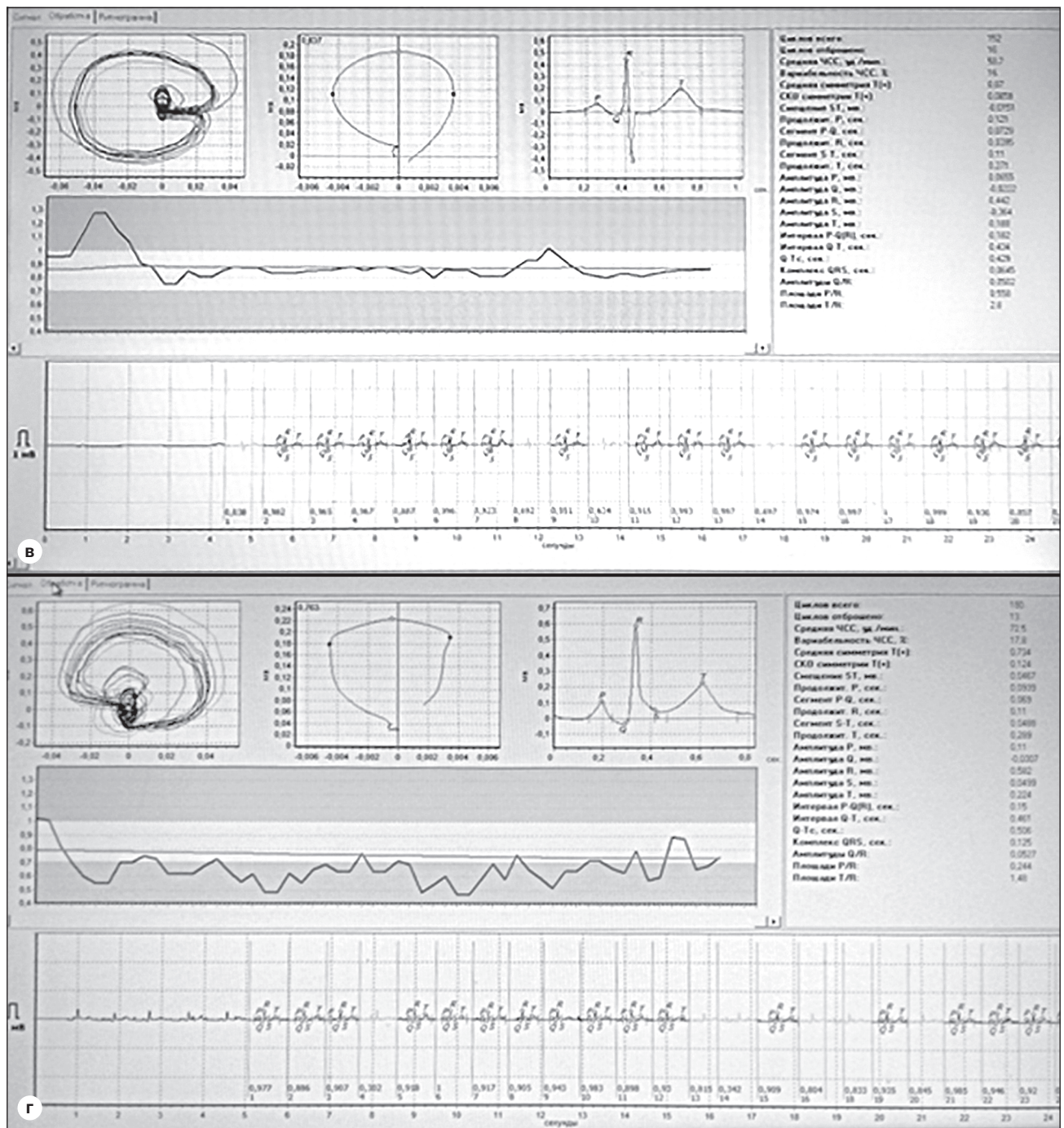


Рисунок 3 (частина 2). Діагностика ішемії міокарда методом оцінки фази реполяризації (фазаграфія) у хворого С. Діагноз: ІХС. Операція АКШ-3: в) після операції (1-ша доба) $\beta T = 0,68$; г) після операції (2-га доба) $\beta T = 0,73$

менша тривалість їх застосування, менша частота гемодинамічно значимої фібриляції передсердь, менша доза введеного аміодарону, менша тривалість штучної вентиляції легень ($P < 0,05$), ніж у групі 1.

Висновки

1. Отримані дані свідчать, що розроблений алгоритм періопераційного ведення кардіохірургічних хворих із серцевою недостатністю дає можливість значно прискорити реабілітацію кардіохірургічних хворих, підвищити комфорт пацієнта й скоротити термін перебування в лікарні до 6–7 діб.

2. Результати досліджень свідчать про можливість використання методу фазаграфії, зокрема аналізу симетрії зубця Т як маркера ішемічних змін у міокарді, у кардіохірургічних хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування з використанням штучного кровообігу.

3. У переважної більшості хворих на ішемічну хворобу серця показник симетричності хвилі Т статистично значимо перевищував такий в осіб без клінічних ознак ішемічних змін у міокарді. Досліджено можливість використання фазаграфії для моніторингу стану міокарда в пацієнтів, яким проведена операція аортокоронарного шунтування.

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

Список літератури

1. Day J.R.S., Taylor K.M. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int. J. Surg.* 2005. Vol. 3. № 2. P. 129–140.
2. Бабаев М.А., Еременко А.А., Минболатова Н.М., Дземешкевич С.Л. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2013. № 2. С. 119–123.
3. Pfortmueller C.A., Faeh L., Müller M., Eberle B., Jenni H., Zante B., Prazak J., Englberger L., Takalaand J., Jakob S.M. Fluid

management in patients under going cardiac surgery: effects of an acetate versus lactate buffered balanced infusion solution on hemodynamic stability (HEMACETAT). *Critical Care.* 2019. 23. P. 159. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2423-8>.

4. Sá M., Rueda F., Ferraz P. et al. Is there any difference between blood and crystalloid cardioplegia for myocardial protection during cardiac surgery? A meta-analysis of 5576 patients from 36 randomized trials. *Perfusion.* 2012. Vol. 27. № 6. P. 535–546.

5. Loskutov O.A., Druzhyna O.M., Dzyuba D.O., Pashchenko S.V. Comparison of cardioprotective properties of artificial electrical fibrillation of the heart and Bretschneider solution during coronary artery bypass grafting. *Медицина невідкладних станів.* 2019. № 2(97). С. 105–110.

6. Suzuki S., Woinarski N.C., Lipsey M., Candal C.L., Schneider A.G., Glassford N.J., Eastwood G.M., Bellomo R. Pulse pressure variation-guided fluid therapy after cardiac surgery: a pilot before-and-after trial. *J. Crit. Care.* 2014. 29(6). P. 992–6.

7. Собанська Л.О., Тополов П.О., Куриленко Я.В., Дьордяй І.С., Белемець Н.І., Лазаренко О.М., Лазаренко Г.О., Литвин П.М. Використання принципу адаптуючої композиції при втручаннях з використанням АКШ. Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук. *Збірник тез наукових робіт.* 18–19 листопада 2016 р. С. 60–63.

8. Черний В.І., Собанська Л.О., Тополов П.О., Лазаренко О.Н., Алексеева Т.А., Гур'янов В.Г. Удосконалення методу штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях. *Медицина невідкладних станів.* 2019. Т. 97. № 2. С. 135–146.

9. Riedel B.J., Gal J., Ellis G., Marangos P.J., Fox A.W., Royston D. Myocardial Protection Using Fructose-1,6-Diphosphate During Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Anesth. Analg.* 2004. 98. P. 20–9.

10. Олейников Д.А., Яшин А.В. Энергетический обмен миокарда в норме и при патологии. *РВЖ — МДЖ.* 2015. № 5.

11. Дячук Д.Д., Кравченко А.Н., Файнзильберг Л.С. и др. *Український кардіологічний журнал.* 2016. 6. С. 82–86.

12. Файнзильберг Л.С. Новые возможности фазаграфии в практической медицине. *Наука innov.* 2017. 13(3). С. 41–56.

Отримано/Received 20.01.2020

Рецензовано/Revised 04.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2020 ■

Черний В.І., Куриленко Я.В., Тополов П.А., Черний Т.В.

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Анестезиологический менеджмент у кардиохирургических больных, перенесших аортокоронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения

Резюме. Актуальность. Хирургическая реваскуляризация миокарда является эффективным способом лечения больных с ишемической болезнью сердца. Обязательным этапом проведения экстракорпорального кровообращения является индуцированная остановка сердца и связанный с этим период общей ишемии. Поэтому при выполнении операций аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения развивается острая сердечная недостаточность, выраженная в той или иной степени. Несмотря на постоянное совершенствование методов искусственного кровообращения, анестезии и кардиопротекции, частота интраоперационного инфаркта миокарда составляет от 2 до 7,2 % случаев,

острой сердечной недостаточности — от 2,7 до 51,2 %, острых нарушений сердечного ритма — от 20 до 63,6 %. **Цель исследования:** улучшить результаты лечения кардиохирургических больных с сердечной недостаточностью, перенесших оперативное вмешательство — шунтирование коронарных артерий с применением экстракорпорального кровообращения, путем усовершенствования протокола периоперационного ведения пациентов. **Материалы и методы.** На базе Государственного научного учреждения «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами было прооперировано 100 кардиохирургических больных ишемической болезнью сердца, которым

было выполнено аортокоронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения. От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты были разделены на две группы. Пациентам группы 1 (40 больных) в послеоперационном периоде коррекцию гемодинамических расстройств выполняли по стандартным действующим протоколам. В группе 2 (60 больных) был применен дифференцированный подход к коррекции гемодинамических расстройств. В подгруппе 1 (20 больных) в послеоперационном периоде коррекцию гемодинамических расстройств выполняли с помощью добутина и достигли стабилизации. В подгруппе 2 (11 больных, у которых была диагностирована в предоперационном периоде гипофосфатемия) для коррекции гемодинамических расстройств кроме добутина использовали препарат фруктозо-1,6-дифосфат по схеме: 5 г препарата вводили непосредственно перед началом перфузии и 5 г — на 30-й минуте искусственного кровообращения. Препарат, эндогенный высокоэнергетический промежуточный метаболит гликолитического пути, непосредственно усиливает образование высокоэнергетического фосфата (аденозинтрифосфата). В подгруппе 3 (6 больных) в послеоперационном периоде кроме добутина для коррекции гемодинамических расстройств применили препарат тиворель (1 мл 42 мг аргинина гидрохлорида и 20 мг левокарнитина). В подгруппе 4 (23 больных) в послеоперационном периоде не было гемодинамических расстройств, коррекцию не выполняли. **Результаты.** Был разработан периоперационный анестезиологический менеджмент у кардиохирургических больных с сердечной недостаточностью, перенесших аортокоронарное шунтирование с использованием искусственно-

го кровообращения. Для мониторинга функции сердечно-сосудистой системы использовали электрокардиографию, эхокардиографию, фазаграфию, определяли вариабельность сердечного ритма по Р.М. Баевскому. Фазаграфия — это инновационный метод обработки электрокардиограмм, разработанный НАН Украины. Суть метода — исследование симметрии/асимметрии зубца Т электрокардиограммы как маркера ишемических изменений миокарда. Определение симметричности волны Т в фазовом пространстве является эффективным диагностическим критерием наличия ишемии (показатель βT) на электрокардиограмме. Результаты исследований свидетельствуют о возможности использования метода фазаграфии, в частности анализа симметрии зубца Т как маркера ишемических изменений в миокарде, у кардиохирургических больных, перенесших аортокоронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения. Установлено, что в группе 2 для стабилизации гемодинамики, микроциркуляции были использованы меньшие дозы симпатомиметиков, были меньше продолжительность их применения, частота гемодинамически значимой фибрилляции предсердий, доза введенного амиодарона, продолжительность искусственной вентиляции легких по сравнению с группой 1. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют, что разработанный алгоритм периоперационного ведения кардиохирургических больных с сердечной недостаточностью дает возможность значительно ускорить реабилитацию кардиохирургических больных, повысить комфорт пациента и сократить срок пребывания в больнице до 6–7 суток.

Ключевые слова: кардиохирургические больные; периоперационный анестезиологический менеджмент; фазаграфия

V.I. Cherniy, Ya.V. Kurilenko, P.A. Topolov, T.V. Cherniy

State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Anesthetic management in cardiac surgery patients undergoing coronary artery bypass grafting

Abstract. Background. Surgical myocardial revascularization is an effective way to treat patients with coronary heart disease. A mandatory step in the process of extracorporeal circulation is an induced cardiac arrest and the associated period of general ischemia. Therefore, when performing coronary artery bypass grafting in the conditions of artificial circulation, acute heart failure of varying degrees of severity develops. Despite continuous improvement of the methods for artificial circulation, anesthesia and cardioprotection, the incidence of intraoperative myocardial infarction is from 2 to 7.2 %, acute heart failure — from 2.7 to 51.2 %, acute cardiac arrhythmias — from 20 to 63.6 %. The aim of the study: to improve treatment outcomes in cardiac surgery patients with heart failure who underwent coronary artery bypass grafting using extracorporeal circulation, by improving the protocol of perioperative management. **Materials and methods.** One hundred cardiac surgery patients with coronary artery disease underwent coronary artery bypass grafting at the State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs. Informed consent to participate in this study was obtained from all patients. They were divided into two groups. In patients of group 1 (n = 40), correction of hemodynamic disorders in the postoperative period was performed according to the standard current protocol. In group 2 (n = 60), a differentiated approach to the correction of hemodynamic disorders was used. In subgroup 1 (n = 20), correction of hemodynamic disorders in the postoperative period was performed with dobutamine, and stabilization was achieved. In subgroup 2 (11 patients who were diagnosed with preoperative hypophosphatemia), to correct hemodynamic disorders, fructose-1,6-diphosphate was used in addition to dobutamine according to the scheme: 5 g of the drug was administered immediately before perfusion and 5 g — on 30th minute of artificial circulation. The drug, an endogenous high-energy inter-

mediate metabolite of the glycolytic pathway, directly increases the formation of high-energy phosphate (adenosine triphosphate) [9]. In subgroup 3 (n = 6), in addition to dobutamine, tivorel was used in the postoperative period to correct hemodynamic disorders (1 ml solution contains 42 mg of arginine hydrochloride and 20 mg of levocarnitine). Subgroup 4 (n = 23) had no hemodynamic disorders in the postoperative period, correction was not performed. **Results.** To monitor the functions of the cardiovascular system, electrocardiography, echocardiography, phasagraphy were used, and heart rate variability was evaluated. Phasagraphy is an innovative method for processing electrocardiogram developed by the National Academy of Sciences of Ukraine. The essence of the method is to study T wave symmetry/asymmetry on the electrocardiogram as a marker of ischemic changes in the myocardium. The results of the studies indicate the possibility of using the method of phasagraphy, in particular the analysis of T wave symmetry as a marker of ischemic changes in the myocardium in cardiac surgery patients who underwent coronary artery bypass grafting with artificial circulation. In the vast majority of patients with ischemic heart disease, T wave symmetry is statistically significantly higher than in individuals without clinical signs of ischemic changes in the myocardium. It was found that in group 2 to stabilize hemodynamics, oxygen status and microcirculation, lower doses of sympathomimetics were used; duration of their use, frequency of hemodynamically significant atrial fibrillation, dose of injected amiodarone, duration of pulmonary ventilation were lower as well. **Conclusions.** The obtained data indicate that the developed algorithm for preoperative management of cardiac surgery patients with heart failure makes it possible to significantly accelerate their rehabilitation, increase patients' comfort and to reduce hospital stay to 6–7 days.

Keywords: cardiac surgery patients; perioperative anesthetic management; phasagraphy

Эффективность эпидуральной анальгезии у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты после чреспузырной простатэктомии

Резюме. Целью данного исследования было проанализировать эффективность эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших открытую чреспузырную радикальную простатэктомию (ЧРПЭ) на базе Одесской областной клинической больницы в период с сентября 2013 по сентябрь 2018 года по поводу доброкачественной гиперплазии простаты. **Материалы и методы.** Ретроспективно была проанализирована обширная база данных всех пациентов, перенесших чреспузырную радикальную простатэктомию по поводу доброкачественной гиперплазии простаты с сентября 2013 по сентябрь 2018 года. 177 пациентов прошли ЧРПЭ на базе Одесской областной клинической больницы за этот период и были разделены на тех, кто получал, и тех, кто не получал эпидуральную анальгезию в послеоперационном периоде. Данные об адекватности послеоперационной анальгезии оценивались ретроспективно по данным жалоб и необходимости дополнения методики введением опиоидов. Осложнения регистрировали до 30 дней стационарного и амбулаторного лечения с использованием модифицированной системы Clavien. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программного обеспечения MATLAB. **Результаты.** Анализ данных медицинской документации 177 мужчин свидетельствует о тенденции к увеличению частоты использования эпидуральной анальгезии для купирования боли наряду со снижением среднего срока пребывания в стационаре. При разделении данных на ЧРПЭ с использованием эпидуральной анальгезии и без ее применения установлено, что среднее время пребывания в стационаре составляет 6 дней для пациентов, получающих эпидуральную послеоперационную анальгезию, по сравнению с 7 днями для тех, кто не получал эпидуральную анальгезию в послеоперационном периоде. Различия были статистически значимыми ($p < 0,038$) и оставались такими после поправки на осложнения ($p < 0,0001$). **Выводы.** По данным исследования, эпидуральная анальгезия у пациентов, перенесших чреспузырную радикальную простатэктомию по поводу доброкачественной гиперплазии простаты, снизила продолжительность пребывания в стационаре. Исходя из результатов, эпидуральная анальгезия, вероятно, может быть рекомендована мужчинам в послеоперационном периоде при данном объеме оперативного вмешательства и данной патологии. Однако, поскольку мини-инвазивные методы становятся все более распространенными, а применение эпидуральных методик остается дискуссионным вопросом среди наших коллег по всему миру, крупные рандомизированные исследования в Украине необходимы для детального изучения данной проблематики.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; хирургия; чреспузырная простатэктомия; анальгезия; эпидуральная анальгезия

Введение

Выбор наилучшего метода анестезии для урологической хирургии с целью снижения длительности стационарного лечения остается спорным [1]. Объемная операция увеличивает продолжительность стационарного лечения и риск смертельных случаев во время пребывания в стационаре, а также после выписки из

больницы [2]. В течение многих лет анестезиологи обсуждали, как тип анестезиологического пособия способен снизить длительность послеоперационного пребывания в стационаре [2].

Анестезия может быть разделена на две основные методики: общую и нейроаксиальную анальгезию [2]. Нейроаксиальная анальгезия имеет некоторые физио-

логические эффекты, которые отсутствуют при других методиках обезболивания как компонент общей анестезии и которые могут улучшить исходы [1, 2].

Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований показал, что нейро-аксиальная анальгезия может снизить длительность послеоперационного стационарного лечения после абдоминальной операции на 30 % по сравнению с применением опиоидов при общей анестезии, если на протяжении 24 часов и более после вмешательства в качестве метода анальгезии была использована эпидуральная анальгезия [2]. Это утверждение многие наши коллеги назовут спорным, поскольку оно не может быть применено ко всем видам хирургии в клинической практике [1, 2]. Систематический обзор, относящийся к урологической хирургии, анализировал показатели боли и другие вторичные результаты, не рассматривая длительность стационарного лечения, в контексте выбора метода анестезии и анальгезии [1, 3].

Материалы и методы

Подбор исследуемой группы

Согласно действующим в Украине биоэтическим нормам и при наличии информированного согласия на сбор и обработку данных была создана комплексная ретроспективная база данных всех пациентов, прошедших чреспузырную радикальную простатэктомию (ЧРПЭ) по поводу доброкачественной гиперплазии простаты с сентября 2013 по сентябрь 2018 года.

За указанный период ЧРПЭ в нашем учреждении прошли в общей сложности 267 пациентов. Затем данные были проанализированы ретроспективно с учетом всей медицинской документации. Оценивались следующие данные: демографические характеристики, размер опухоли, уровень простатспецифического антигена (ПСА). 61 пациент был исключен из исследования из-за неполных данных; 22 пациента имели уровни ПСА, которые не позволяли с уверенностью говорить

о доброкачественном течении онкологической патологии; 7 пациентов были исключены ввиду развития осложнений, не связанных с основным заболеванием или анестезиологическим пособием, которые тем не менее влияли на продолжительность стационарного лечения. Итоговая группа пациентов, данные которых в дальнейшем подлежали статистической обработке, составила 177 человек.

Пациенты были сначала распределены в одну из двух групп в соответствии с методом послеоперационной анальгезии: эпидуральной или неэпидуральной (т.е. использование эпидуральной анальгезии через катетер и внутривенное использование опиоидов). В случае, если у пациента развивались осложнения, связанные с анальгезией, влияющие на длительность пребывания в стационаре, но при этом нарушение режима введения/дозирования анальгетиков не было задокументировано, такие пациенты не исключались из субанализа.

Методика катетеризации эпидурального пространства с целью анальгезии

Протокол постановки эпидурального катетера в каждом из случаев был выполнен в полном объеме согласно требованиям и регламентирующим документам МЗ Украины. Осложнения/неудачи катетеризации также были зафиксированы (при их наличии) в соответствующих разделах медицинской документации. Критериями эффективности эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде для данной работы стали использование катетера в эпидуральном пространстве для анальгезии в течение всего необходимого времени стационарного лечения пациента и отсутствие необходимости введения опиоидных анальгетиков и/или других мощных наркотических анальгетиков как компонента терапии боли. Неэффективной же считалась такая эпидуральная анальгезия, использование которой прекращалось ввиду проблем/осложнений

Таблица 1. Классификация хирургических осложнений Clavien

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
IIIa	вмешательство без общего обезболивания
IIIb	вмешательство под общим обезболиванием
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:
IVa	недостаточность одного органа
IVb	полиорганная недостаточность
V	Смерть больного

Примечания: * — геморрагический инсульт, ишемический инсульт, субарахноидальное кровотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки. Суффикс «d» (disability) добавляется к классу по Clavien в случае наличия картины осложнения на момент выписки. Данная маркировка отображает необходимость дальнейшего патронажа пациента с целью полной оценки влияния осложнения.

Таблица 2. Анализируемые характеристики исследуемых групп

Характеристика	Неэпидуральная анальгезия (n = 94)	Эпидуральная анальгезия (n = 83)
Возраст (медиана, годы)	63	65
Продолжительность оперативного вмешательства (медиана, мин)	135	118
Осложнения анальгезии, %	25	19
Необходимость замены эпидуральной анальгезии другим методом, n	–	19

инфузии местного анестетика через катетер либо при добавлении наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде для управления болью (внутривенно либо иными путями).

Данные критерии неэффективности эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде подробно описал Ballantyne [3].

Осложнения

Все возможные осложнения регистрировались в 30-дневный период с момента оперативного вмешательства согласно модифицированной шкале Clavien [6]; ознакомиться с данной классификацией читатель может в табл. 1. Любые неудачи проведения эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде выделены в отдельный раздел табл. 2 и детально отображены в табл. 3.

Статистическая обработка данных

При сопоставимости демографические и клинические данные рассчитывались с учетом средних и стандартных отклонений. U-критерий Манна — Уитни использовался для всего статистического анализа. Данные оценивались как статистически достоверные при значении $p < 0,05$ (программы Microsoft® Excel, Microsoft Corporation, Калифорния, США, и MATLAB, The MathWorks Inc., Массачусетс, США).

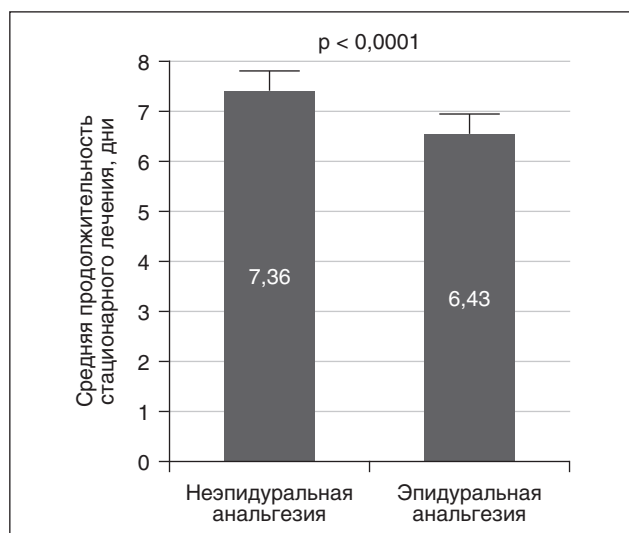


Рисунок 1. Продолжительность стационарного лечения при сравниваемых методах послеоперационной анальгезии с учетом сопутствующих факторов ($p < 0,0001$)

Результаты

Данные 177 мужчин, перенесших чреспузырную радикальную простатэктомию по поводу доброкачественной гиперплазии простаты с сентября 2013 по сентябрь 2018 года, представлены в табл. 2.

Мы наблюдали тенденцию к учащению использования эпидуральной анальгезии в период с 2013 по 2018 год в нашем учреждении наряду с сокращением средней продолжительности пребывания в стационаре для пациентов, перенесших ЧРПЭ. При оценке данных пациентов, получавших эпидуральную и неэпидуральную послеоперационную анальгезию, выяснилось, что в среднем пребывание в стационаре пациентов с катетеризацией эпидурального пространства составило 6 дней по сравнению с 7 днями для пациентов без таковой. Различия были статистически значимыми ($p < 0,0038$). Разница в продолжительности пребывания в стационаре между двумя группами также статистически значима ($p < 0,0001$). После анализа с включением демографических и прочих факторов из табл. 2 данные все еще оставались достоверными ($p < 0,0001$) (рис. 1).

Если считать 2013 год точкой отсчета для более широкого применения послеоперационной эпидуральной анальгезии в нашей клинике, стоит отметить, что данная тенденция сохраняется. При анализе эффективности послеоперационной эпидуральной анальгезии у этой когорты пациентов как таковой было выявлено 81 % эффективности против 19 % неудач в применении; анализ дефектуры в применении послеоперационной эпидуральной анальгезии показал, что 90 % случаев связаны с техническими проблемами.

Общий процент осложнений, связанный с методикой управления болью (табл. 2), не был статистически значимым (19 % эпидуральной анальгезии против 25 % неэпидуральной; $p = 0,8$). Выявленные малочисленные осложнения эпидуральной анальгезии (табл. 3) лишь в 4 случаях классифицировались как Clavien I (табл. 1) согласно протоколу (табл. 2).

Выводы

Результаты исследований в данной группе подтверждают, что послеоперационная эпидуральная анальгезия имеет ряд преимуществ перед опиоидными методиками. Кроме того, данные указывают на уменьшение длительности пребывания в стационаре при выполнении представленной нейроаксиальной методики анальгезии.

Таблиця 3. Специфічні ускладнення післяопераційної епідуральної анальгезії з використанням епідурального катетера

Осложнение	Количество случаев (n = 23)
Недостаточная анальгезия:	20
недостаточная анальгезия + гипотензия	2
недостаточная анальгезия + парестезия	18
недостаточная анальгезия + моторный блок	–
Гипотензия:	1
гипотензия + парестезия	1
гипотензия + моторный блок	–
Моторный блок:	–
моторный блок + парестезия	–
Парестезия	2
Инфицирование места инъекции/катетеризации	–
Эпидуральная гематома	–

Тем не менее существует необходимость в дальнейших крупных рандомизированных исследованиях на просторах Украины с целью подтверждения этих результатов у пациентов, перенесших чреспузырную радикальную простатэктомию по поводу доброкачественных новообразований простаты. Одним из перспективных направлений является сравнение опиоидной и безопиоидной стратегий анальгезии при мини-инвазивных хирургических вмешательствах у урологических пациентов ввиду роста интереса к данным хирургическим методикам в Украине.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Barbosa F.T., Castro A.A., Miranda C.T. *Anestesia neuroaxial comparada à anestesia geral para procedimentos na metade inferior do corpo: revisão sistemática de revisões sistemáticas [Neuraxial anesthesia compared to general anesthesia for procedures on the lower half of the body: systematic review of systematic reviews]*. Rev. Bras. Anesthesiol. 2012. 62(2). 239-43.

2. Rodgers A., Walker N., Schug S. et al. *Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials*. BMJ. 2000. 321(7275). 1493.

3. Ballantyne J.C. *Does epidural analgesia improve surgical outcome?* Br. J. Anaesth. 2004. 92. 4-6.

4. Higgins J.P.T., Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org. Accessed in 2019 (March 28).

5. Brodner G., Mertes N., Buerkle H., Marcus M.A., Van Aken H. *Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients*. Eur. J. Anaesthesiol. 2000. 17. 566-575.

6. Morgan M., Smith N., Thomas K., Murphy D.G. *Is Clavien the new standard for reporting urological complications?* BJU Int. 2009. 104. 434-436.

7. Myles P.S., Peyton P., Silbert B., Hunt J., Rigg J.R., Sessler D.I.; ANZCA Trials Group Investigators. *Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial*. BMJ. 2011. 342. d1491.

Получено/Received 04.02.2020

Рецензировано/Revised 17.02.2020

Принято в печать/Accepted 12.03.2020 ■

Суслов О.С.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Ефективність епідуральної анальгезії у пацієнтів з доброякісною гіперплазією простати після чресміхурової простатектомії

Резюме. *Метою* даного дослідження було проаналізувати ефективність епідуральної анальгезії в післяопераційному періоді у пацієнтів, які перенесли відкриту чресміхурову радикальну простатектомію (ЧРПЕ) на базі Одеської обласної клінічної лікарні в період з вересня 2013 по вересень 2018 року з приводу доброякісної гіперплазії простати. *Матеріали та методи.* Ретроспективно була проаналізована велика база даних усіх пацієнтів, які перенесли чресміхурову радикальну

простатектомію з приводу доброякісної гіперплазії простати з вересня 2013 по вересень 2018 року. 177 пацієнтів отримали ЧРПЕ на базі Одеської обласної клінічної лікарні за цей період і були розподілені на тих, які отримували, та тих, які не отримували епідуральну анальгезію в післяопераційному періоді. Дані про адекватність післяопераційної анальгезії оцінювалися ретроспективно за даними скарг і необхідністю доповнення методики введенням опіоїдів. Ускладнення реє-

стрували до 30 днів стаціонарного й амбулаторного лікування з використанням модифікованої системи Clavien. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою програмного забезпечення MATLAB. **Результати.** Аналіз даних медичної документації 177 чоловіків свідчить про тенденцію до збільшення частоти використання епідуральної аналгезії для купірування болю водночас зі зниженням середнього терміну перебування в стаціонарі. При розподілі даних на ЧРПЕ з використанням епідуральної аналгезії та без її застосування встановлено, що середній час перебування в стаціонарі становить 6 днів для пацієнтів, які отримують епідуральну післяопераційну аналгезію, порівняно з 7 днями для тих, які не отримували епідуральну аналгезію в післяопераційному періоді. Відмінності були статистично значущими ($p < 0,038$) і залишалися такими після поправки на ускладнення ($p < 0,0001$).

Висновки. За даними дослідження, епідуральна аналгезія у пацієнтів, які перенесли черезміхурову радикальну простатектомію з приводу доброякісної гіперплазії простати, знизила тривалість перебування в стаціонарі. З огляду на результати, епідуральна аналгезія, ймовірно, може бути рекомендована чоловікам у післяопераційному періоді при даному обсязі оперативного втручання та даній патології. Проте, оскільки мініінвазивні методи стають все більш поширеними, а застосування епідуральних методик залишається дискусійним питанням серед наших колег у всьому світі, великі рандомізовані дослідження в Україні необхідні для детального вивчення даної проблематики.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози; хірургія; черезміхурова простатектомія; аналгезія; епідуральна аналгезія

A.S. Suslov

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The effectiveness of epidural analgesia in patients with benign prostatic hyperplasia after transvesical prostatectomy

Abstract. Background. The purpose of this study was to analyze the effectiveness of epidural analgesia in the postoperative period in patients who underwent open transvesical radical prostatectomy for benign prostate hyperplasia in the Odessa Regional Clinical Hospital from September 2013 to September 2018. **Materials and methods.** An extensive database of all patients undergoing transvesical radical prostatectomy for benign prostate hyperplasia from September 2013 to September 2018 was retrospectively analyzed. One hundred and seventy-seven patients underwent transvesical radical prostatectomy in the Odessa Regional Clinical Hospital during this period and were divided into those who received or did not receive epidural analgesia in the postoperative period. Data on the efficiency of postoperative analgesia was evaluated retrospectively from complaints, the need to supplement the technique with the administration of opioids. Complications were recorded within up to 30 days of inpatient and outpatient treatment using a modified Clavien system. Statistical processing of the obtained data was carried out by means of MATLAB software. **Results.** An analysis of the medical records of 177 men indicates a trend towards an increase

in the frequency of using epidural analgesia for pain management, along with a decrease in the average hospital stay. When dividing the data on those with and without epidural analgesia, it was found that the average hospital stay was 6 days for patients receiving epidural postoperative analgesia, compared with 7 days for those who did not receive epidural analgesia in the postoperative period. The differences were statistically significant ($p < 0.038$) and remained so after adjusting for complications ($p < 0.0001$). **Conclusions.** According to the study, epidural analgesia in patients undergoing transvesical radical prostatectomy for benign prostate hyperplasia reduced the length of hospital stay. Based on the results, epidural analgesia can probably be recommended for men in the postoperative period with a given volume of surgical intervention and this pathology. However, as minimally invasive methods are becoming more common, and the use of epidural techniques remains a debatable issue among our colleagues around the world, large randomized trials in Ukraine are necessary for a detailed study of this problem.

Keywords: benign prostatic hyperplasia; surgery; transvesical prostatectomy; analgesia; epidural analgesia

Глоба В.Ю.¹, Самбург Я.Ю.², Божок Г.А.¹, Легач Є.І.¹¹ Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків, Україна² Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Біохімічні показники крові щурів з інфравезикальною обструкцією при введенні біологічно активних композицій, що містять нейротрофічні фактори

Резюме. Існує багато урологічних захворювань, які супроводжуються інфравезикальною обструкцією. При цьому розвивається обструктивна уропатія, що може призводити до ниркової недостатності з подальшою інвалідизацією і загибеллю хворих. Сьогодні не існує методів лікування, які є альтернативою хронічному гемодіалізу та трансплантації нирки, що сприяють структурному і функціональному відновленню нирок. Досліджували біохімічні показники крові (рівні загального білка, сечовини, креатиніну) після введення біологічно активних композицій, що містять нейротрофічні фактори, у самок щурів з інфравезикальною обструкцією. Експериментальну модель отримували шляхом накладання лігатури на дистальний відділ сечового тракту. Як біологічно активні композиції використовували кріоекстракт спінальних гангліїв, кондиціоновані середовища від культур нативних і кріоконсервованих мантійних гліоцитів, базове середовище культивування, кортексин. Біологічно активні композиції вводили внутрішньочеревно тваринам протягом 10 днів. Визначали показники білкового й азотистого обмінів. Застосування всіх біологічно активних композицій не викликало підвищення рівнів сечовини в крові. При цьому кріоекстракт спінальних гангліїв і кондиціоновані середовища від культур нативних і кріоконсервованих мантійних гліоцитів підвищували рівень загального білка на 51,5, 13,3, 29,9 % відповідно порівняно з показниками контрольних тварин. Тільки в щурів з інфравезикальною обструкцією, яким здійснювалося введення кондиціонованого середовища від культури кріоконсервованих мантійних гліоцитів, не спостерігалось підвищення рівнів креатиніну крові, які були подібними до контрольних показників. Застосування біологічно активних композицій, що містять нейротрофічні фактори, не призводить до нефротоксичних ефектів на підставі відсутності впливу на рівні сечовини крові. Кріоекстракт спінальних гангліїв і кондиціоновані середовища від культур нативних і кріоконсервованих мантійних гліоцитів впливає на підвищення рівня загального білка крові в щурів з інфравезикальною обструкцією. Більше того, кондиціоноване середовище від культури кріоконсервованих мантійних гліоцитів демонструє відсутність впливу на основні шляхи метаболізму креатиніну при обструктивній уропатії, що обумовлена інфравезикальною обструкцією. Отже, всі вищезазначені ефекти роблять можливим застосування біологічно активних композицій зі спінальних гангліїв при нирковій патології.

Ключові слова: обструктивна уропатія; спінальний ганглії; мантійні гліоцити; кріоекстракт; кріоконсервування; біохімічні показники крові

Вступ

Інфравезикальна обструкція (ІВО) викликає численні функціональні і морфологічні зміни в сечовивідних шляхах, одним із проявів яких є обструктивна уропатія (ОУ) [1]. Тривала ОУ може призвести до ниркової недостатності (НН), яка на сьогодні є значущою соціальною та медичною проблемою [2]. Поширеність ОУ збільшується з віком і коливається від 5 до 30 % [3].

НН на тлі ОУ характеризується порушенням функції нирок зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і ниркового кровотоку, прогресуючим нирковим інтерстиціальним фіброзом (НІФ) [4]. Наслідком цього є підвищення вмісту сечовини і креатиніну в крові, посилення процесів катаболізму білків [5].

Вважається, що при своєчасному усуненні обструкції процеси НІФ припиняються, нирки повністю відновлюють свою функцію і НН не розвивається [6]. Однак багато авторів вказує на підвищення індукції апоптозу в епітелії ниркових клубочків і каналців на ранніх термінах перебігу ОУ і формування порочного кола в розвитку НІФ [7]. Це може призвести до неповного відновлення ниркової функції після обструкції, сприяти розвитку НН на більш пізніх термінах вже за відсутності ОУ з подальшим розвитком термінальної стадії [8]. Лікування останньої стадії НН складається із замісної терапії хронічним діалізом і трансплантації нирки, які є далеко не ідеальними довгостроковими альтернативами [9]. Тому важливим завданням є раннє запобігання або уповільнення розвитку НІФ, для лікування якого на сьогодні не існує спеціальних методів.

Останнім часом з'явилися наукові праці про лікування захворювань нирок із використанням стовбурових клітин (СК), які шляхом впливу на регенеративний і репаративний потенціал можуть стимулювати структурне і функціональне відновлення нирок [10]. Інші дослідження показали, що більш значущий лікувальний вплив на виникнення і прогресування НІФ при ОУ можна отримати за допомогою безклітинних кондиціонованих середовищ (КС), що містять ростові фактори [11]. Так само при моделюванні захворювання нирок було виявлено, що екзогенні СК і фактори, які виділяються цими клітинами, можуть спричинити пошкодження нирок [12].

Існують дані, що нейротрофічні фактори (НФ), які були отримані з гліальної клітинної лінії, необхідні для розвитку парасимпатичних, кишкових і моторних нейронів, під час сперматогенезу і морфогенезу нирок, а також можуть бути факторами виживання пошкоджених ниркових клітин [13].

Багато НФ було ідентифіковано в спінальних гангліях (СГ) і в подальшому отримано з культур клітин, похідних нервового гребеня [14]. Однак досі існує недостатня кількість досліджень про можливість застосування НФ, отриманих із СГ, для корекції наслідків ОУ при ІВО.

Мета роботи — вивчення біохімічних показників крові самок щурів з інфравезикальною обструкцією після внутрішньочеревного введення біологічно ак-

тивних композицій (кріоекстракту спінальних гангліїв, базового середовища культивування, кондиціонованих середовищ, отриманих від культур нативних і кріоконсервованих мантійних гліоцитів) і кортексину.

Матеріали та методи

Для досліджень використовували безпородних білих щурів — самиць масою 250–320 г 6-місячного віку. Усі маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.). При цьому дотримувалися вимог Комітету з біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (м. Харків) та положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних чи інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Кріоекстракт отримували із СГ статевозрілих щурів шляхом 3-кратного заморожування в рідкому азоті з подальшою гомогенізацією і центрифугуванням [15]. Після цього кріоекстракт пропустили через фільтр із діаметром пор 0,22 μm (TPP, Швейцарія) із метою стерилізації. Потім кріоекстракт розфасували по 1,5 мл у мікропробірки епендорф (Greiner Bio-One GmbH, Німеччина) і заморожували в холодильнику при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перед використанням кріоекстракт підігрівали на водяній бані ($42\text{ }^{\circ}\text{C}$) при безперервному струшуванні протягом 1–2 хвилин і центрифугували на мікроцентрифузі протягом 10 хвилин.

Базове середовище культивування (БСК) складалося з живильного середовища α -MEM із додаванням 10% фетальної телячої сироватки (BioSera, Франція) й антибіотиків: по 100 мкг/мл гентаміцину/цефотаксиму, і 2,5 мкг/мл амфотерицину В.

Культуру мантійних гліоцитів (МГ) отримували із СГ неонатальних поросят за методом [16]. Через 20 діб збирали кондиціоноване середовище (КС), з якого відбирали аліквоту по 0,2 мл і заморожували в холодильнику при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Частину культури МГ кріоконсервували під захистом 10% диметилсульфоксиду (ДМСО) зі швидкістю охолодження 1 град/хв до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ при подальшому зануренні в рідкий азот. Клітини після підігрівання і відмивання від ДМСО культивували за методикою, подібною до вищезазначеної, із подальшим збиранням і заморожуванням КС.

ІВО моделювали за допомогою хірургічного методу. Щури були наркотизовані введенням комбінації золетилу 100 1,86 мг (Virbac, Франція) і седазину 1,92 мг (Biowet, Польща) у розрахунку на 100 г маси тіла тварини. Через зовнішній отвір сечівника проводилися катетеризація сечового міхура за допомогою судинного катетера (BD, Іспанія) із зовнішнім діаметром 1,0 мм. Накладання лігатури здійснювалося шляхом прошивання колючої голкою з шовковою ниткою 4/0 навколо дистального відділу сечівника [17]. Через 1,5 місяця лігатуру видаляли і на наступний день тваринам починали вводити внутрішньочеревно біологічно активні композиції (БАК) протягом 10 днів. Кріоекстракт СГ, БСК, КС, отримані від нативної і кріоконсервованої культур МГ, вводили

0,06 мл на 100 г маси тіла тварини. Кортексин вводили в дозі 1,0 мл/кг маси тіла [18]. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під наркозом на 56-ту добу. Зразки крові (5,0 мл) були взяті за допомогою пункції серця у вакуумні пробірки з активатором згортання (Vacusepa®, Туреччина). Зразки центрифугували на центрифугі (ОПн-3.04, Киргизія) при 1300 г протягом 10 хв й отриману плазму переносили у свіжі пробірки для біохімічного аналізу крові.

Стан білкового обміну оцінювали за концентрацією загального білка в плазмі крові. Рівні загального білка визначали біуретовим методом із застосуванням набору реактивів «Філісіт-Діагностика» (Україна) [19]. Концентрацію креатиніну і сечовини — показників екскреторної функції нирок визначали з використанням набору реактивів (Corgma, Польща) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Тварин розподілили на групи: 1-ша — введення кріоекстракту СГ; 2-га — введення базового середовища культивування; 3-тя — введення кондиціонованого середовища від нативних МГ; 4-та — введення кондиціонованого середовища від кріоконсервованих МГ; 5-та — введення кортексину; 6-та — без лікування; 7-ма — контроль.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) і Statistica 10 (Statsoft, США) за допомогою непараметричних методів. Дані подані у вигляді медіани і квартилей (першого і третього) (Me (Q1; Q3)). Вірогідність результатів оцінювали за допомогою U-тесту за методом Манна — Уїтні, відмінності вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати

Вплив біологічно активних композицій, що містять нейротрофічні фактори на рівні загального білка, сечовини і креатиніну крові у самок щурів з інфравезикальною обструкцією, наведений у табл. 1.

Вимірювання маси щурів виявило її збільшення в 1–6-й групах на 60, 30, 32,5, 30, 45, 50 % (табл. 1, $p = 0,002$, $p = 0,01$, $p = 0,008$, $p = 0,024$, $p = 0,034$, $p = 0,00007$ відповідно) порівняно з контролем. При

цьому маса у 2, 3 і 7-й (контрольній) групах була меншою порівняно з 6-ю (без лікування) групою на 13,3, 11,6, 33,3 % (табл. 1, $p = 0,037$, $p = 0,01$, $p = 0,00007$ відповідно). Але різниці в масі між щурами в контрольній групі і щурами без лікування не було (табл. 1).

Кількість загального білка зростала на 51,5, 13,3, 29,9 в 1, 3, 4-й групах (табл. 1, $p = 0,003$, $p = 0,039$, $p = 0,04$ відповідно) порівняно з контролем. Далі було виявлено зниження рівня білка на 31,5 в 5-й групі (кортексин) порівняно з тваринами без лікування (6-та група) (табл. 1, $p = 0,02$). Цікаво, що при порівнянні груп із введенням кріоекстракту СГ (група 1) і КС від культури кріоконсервованих МГ (група 3) показники білка 1-ї групи були статистично вищими на 16,6 % (табл. 1, $p = 0,019$).

Аналіз змісту сечовини в крові у всіх групах показав відсутність статистично вірогідної різниці (табл. 1).

Рівні креатиніну крові зростали на 37,3, 13,5, 20,3, 20,3 в 1, 2, 3, 5-й групах (табл. 1, $p = 0,003$, $p = 0,008$, $p = 0,005$, $p = 0,026$ відповідно) порівняно з контролем. Далі було виявлено підвищення рівня креатиніну на 30,6, 8,1, 14,5 % в 1–3-й групах порівняно з тваринами без лікування (6-та група) (табл. 1, $p = 0,005$, $p = 0,048$, $p = 0,009$ відповідно). Різниця креатиніну крові щурів, яких лікували кріокомпозиціями, була статистично незначущою (табл. 1).

Обговорення

НН, як наслідок ОУ, на пізніх стадіях захворювання може бути пов'язана з втратою ваги в дорослих і зі значною затримкою розвитку в дітей [20]. У своїй роботі ми досліджували початковий період ОУ (1,5 місяця), який, за даними деяких авторів, не призводить до стійких порушень метаболізму і НН [21]. Було показано, що застосування НФ може покращувати розвиток у щурів зі зниженою нирковою масою і підвищувати чутливість до інших ростових факторів [22].

Прогресування ННФ при ОУ зменшує ШКФ і збільшує катаболізм білка, що приводить до втрати білка через нирки, погіршуючи перебіг НН [23]. Застосування СК, і більшою мірою безклітинних КС, може зменшувати протеїнурію і посилювати анаболізм білка

Таблиця 1. Показники загального білка, сечовини і креатиніну крові, отримані від інтактних щурів і щурів з ІВО після введення різних видів БАК і кортексину (Me (Q1; Q3)), n = 57

Показник	Кріоекстракт СГ (група 1, n = 5)	БСК (група 2, n = 7)	КС від культури нативних МГ (група 3, n = 6)	КС від культури кріоконсервованих МГ (група 4, n = 4)	Кортексин (група 5, n = 5)	Без лікування (група 6, n = 15)	Контроль (група 7, n = 15)
Маса тіла, г	320,0* (290,0; 320,0)	260,0*† (230,0; 280,0)	265,0* (230,0; 290,0)	260,0* (240,0; 280,0)	290,0* (210,0; 290,0)	300,0* (270,0; 310,0)	200,0† (190,0; 220,0)
Загальний білок, г/л	98,8*†† (91,9; 104,8)	74,2 (66,9; 90,5)	73,9*† (72,4; 76,4)	84,7*†† (77,0; 89,2)	50,1† (47,5; 64,4)	73,1 (63,9; 96,5)	65,2 (58,4; 72,3)
Сечовина, ммоль/л	4,1 (3,6; 4,5)	4,1 (3,9; 5,8)	4,9 (4,4; 5,4)	3,45 (3,3; 4,6)	4,0 (2,9; 5,3)	5,3 (4,3; 6,3)	4,6 (2,9; 5,9)
Креатинін, мг/дл	0,81*† (0,71; 0,82)	0,67*† (0,67; 0,81)	0,71*† (0,69; 0,74)	0,72 (0,6; 0,89)	0,71* (0,67; 0,71)	0,62 (0,54; 0,68)	0,59 (0,51; 0,64)

Примітки: * — відмінності значимі порівняно з контролем; † — з групою без лікування; †† — між групами кріоекстракту СГ і КС від культури кріоконсервованих МГ, $p < 0,05$. У дужках вказані квартилі (перший і третій).

у тварин в експерименті [24]. У нашому дослідженні виявлене підвищення рівня загального білка при використанні безклітинних КС і криоекстракту СГ, що містять НФ, підтверджують вищенаведені факти.

Сечовина крові є кінцевим продуктом катаболізму амінокислот або білків, які виробляються печінкою і розподіляються через кровообіг, а потім фільтруються ниркою. Рівні сечовини в плазмі чутливі до екстраренальних впливів. Визначення рівня сечовини в крові використовується для виявлення зниження функції нирок, що може відбуватися і при нормальних показниках сечовини [1]. Сечовина використовується для визначення нефротоксичного профілю ксенобіотиків [25]. Існують наукові праці, в яких у початковому періоді ОУ не було виявлено змін рівнів сечовини або креатиніну в сироватці крові [26]. Таким чином, з огляду на це не можна покладатися на рівні сечовини в сироватці крові як на ознаку пошкодження нирок у щурів. Є повідомлення, що НФ беруть участь в опосередкованні зростання, диференціації, виживанні і/або відновленні епітеліальних клітин ниркових каналців і процесах регуляції нирками кислотно-лужного стану [27]. Так само НФ й інші ростові фактори знижують рівні сечовини за рахунок зниження її синтезу, а не за рахунок поліпшення ниркової функції [20]. У нашій роботі даних про вплив БАК, що містять НФ, на підвищення вмісту сечовини в крові щурів з ІВО знайдено не було.

Креатинін є результатом катаболізму скелетних м'язів і виводиться через нирки. Зниження функції нирок може підвищити рівень креатиніну в крові в результаті порушення його екскреції [28]. У той же час зміна рівня креатиніну не обов'язково вказує на змінювання ШКФ і НН, а може бути наслідком особливостей харчування і коливань м'язової маси [29]. Однак підвищені рівні креатиніну в сироватці виявляються в половині всіх хворих з ІВО [30]. Існують наукові праці, в яких було показано, що в щурів на ранній стадії ОУ підвищення рівня креатиніну не відбувалося [31]. У той же час низка авторів показали, що при уремії на тлі НН екзогенні ростові фактори не знижували рівнів креатиніну в крові, незважаючи на ефективність цих методів у подоланні затримки розвитку, пов'язаної з НН [27]. За іншими нечисленними даними, терапія СК знижувала розвиток і прогресування експериментальної хронічної НН, що було підтверджено показниками ниркової функції, які зазвичай використовуються в клініці, в тому числі рівнем креатиніну, проявами НІФ, ступенем зниження ШКФ [7, 11]. Багато авторів відзначають, що оцінювання впливу терапії СК і безклітинними КС, що містять НФ, на хронічний обструктивний фіброз нирки і НН раніше не проводилося [32, 33]. У нашому дослідженні рівні креатиніну крові зростали у всіх групах, які отримували БАК, крім 4-ї (введення КС від культури криоконсервованих МГ), порівняно з контролем. При цьому креатинін у групах із введенням криоекстракту СГ (група 1), БСК (група 2) і КС від культури нативних МГ (група 3) був значимо вищим, ніж у щурів без лікування (група 6). Цікаво, що

дані зміни залежали від маси тіла щурів з ІВО, яким вводилися БАК із НФ, порівняно з контролем. У той же час цього не спостерігалось при порівнянні з щурами без лікування (група 6) за відсутності різниці у вазі між останніми і контролем. Усе вищезазначене вказує на вплив БАК, отриманих із СГ, на рівні креатиніну щурів з ІВО, що може бути пов'язано з дією інших факторів, а не нейротрофінів. Отже, якщо ми хочемо уникнути побічних ефектів, що впливають на рівні креатиніну, то необхідно застосовувати КС від культури криоконсервованих МГ.

Висновки

1. При експериментальній ІВО у щурів приріст маси тіла був найбільш вираженим у групі введення криоекстракту СГ.

2. Введення БАК, отриманих із СГ, стимулювало синтез білка, що зазвичай знижується при ІВО внаслідок розвитку протеїнуриї і збільшення катаболічних процесів при ОУ і НН.

3. Використання всіх БАК не викликало підвищення рівнів сечовини в крові, а значить, не призводило до нефротоксичних ефектів. При цьому спостерігалася тенденція зниження рівнів сечовини в груп, яким вводилися БАК, при порівнянні з тваринами без лікування.

4. Застосування КС від культури криоконсервованих МГ не підвищувало рівнів креатиніну в крові на відміну від інших БАК, що демонструє відсутність значного впливу на основні шляхи метаболізму креатиніну при ОУ, що обумовлена ІВО. Це дає можливість застосування цих КС, які містять НФ, при порушенні ниркової функції.

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

Інформація про внесок кожного автора: Глоба В.Ю. — дизайн дослідження, збір та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних; Божок Г.А. — концепція дослідження; Самбург Я.Ю. — написання тексту; Легач Є.І. — оформлення списку використаних джерел.

Список літератури

1. Zuhirman Zamzami. Blood urea and creatinine levels in obstructive uropathy patients due to benign prostate hyperplasia after transurethral resection of the prostate. *Int. J. Surg. Med.* 2019. 5(1). P. 18-22. doi:10.5455/ijsm.
2. Wilson D.R. Pathophysiology of obstructive nephropathy. *Kidney International [Internet].* 2015 Dec 18 [cited 2020, Jan 12]. 18(3). P. 281-292. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.1980.138>.
3. Iqbal S., Raiz I., Faiz I. Bilateral hydronephrosis with a hypertrophied, trabeculated urinary bladder. *Malays J. Med. Sci.* 2017. 24(2). P. 106-115. Available from: <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.2.14>.
4. Chevalier R.L. Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy. *Curr. Opin. Pediatr.* 2006. 18(2). P. 153-160. doi:10.1097/01.mop.0000193287.56528.a4.

5. Rayner H., Thomas M., Milford D. *Understanding Kidney Diseases*. Cham (Switzerland): Springer International Publishing, 2016. 300 p.
6. Smith D.R., Tanagho E.A., McAninch J.W., Lue T.F. *Smith and Tanagho's general urology*. 18th ed. New York (USA): McGraw-Hill Medical, 2013. 758 p.
7. Oka M., Sekiya S., Sakiyama R., Shimizu T., Nitta K. Hepatocyte growth factor-secreting mesothelial cell sheets suppress progressive fibrosis in a rat model of CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. 30(2). P. 261-276. doi: 10.1681/ASN.2018050556.
8. Chaabane W., Pradaud F., Buleon M. et al. Renal functional decline and glomerulotubular injury are arrested but not restored by release of unilateral ureteral obstruction (UUO). *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2013. 304(4). P. 432-439. doi: 10.1152/ajprenal.00425.2012.
9. Ruiz E., Ferraris J. 25 years of live related renal transplantation in children: the Buenos Aires experience. *Indian J. Urol. [Internet]*. 2007 [cited 2020, Feb 17]. 23(4). P. 443-451. Available from: <http://www.indianjurol.com/text.asp?2007/23/4/443/36720>.
10. Papazova D.A., Oosterhuis N.R., Gremmels H., van Koppen A., Joles J.A., Verhaar M.C. Cell-based therapies for experimental chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Disease Models & Mechanisms*. 2015. 8(3). P. 281-293. doi: 10.1242/dmm.017699.
11. Sugandhi N., Srinivas M., Agarwala S. et al. Effect of stem cells on renal recovery in rat model of partial unilateral upper ureteric obstruction. *Pediatr Surg. Int.* 2014. 30(2). P. 233-238. doi: 10.1007/s00383-013-3456-8.
12. Asanuma H., Vanderbrink B.A., Campbell M.T. et al. Arterially delivered mesenchymal stem cells prevent obstruction-induced renal fibrosis. *J. Surg. Res.* 2011. 168(1). P. 51-59. doi: 10.1016/j.jss.2010.06.022.
13. Tsui C.C., Shankland S.J., Pierchala B.A. Glial cell line-derived neurotrophic factor and its receptor ret is a novel ligand-receptor complex critical for survival response during podocyte injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006. 17(6). P. 1543-1552. doi: 10.1681/asn.2005080835.
14. Verge V.M., Gratto K.A., Karchewski L.A., Richardson P.M. Neurotrophins and nerve injury in the adult. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 1996. 351(1338). P. 423-30. doi: 10.1098/rstb.1996.0038.
15. Пат. 64381 А Україна, МПК⁷ А61К35/12. Спосіб отримання екстрактів ксеногенних органів. Гальченко С.Є., Шкодовська Н.Ю., Сандомирський Б.П., Грищенко В.І.; Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. № 2003054649; заявл. 22.05.2003; опубл. 16.02.2004. Бюл. № 2.
16. Алі С., Сидоренко О., Божок Г. Вплив складу живильного середовища на морфологічні характеристики культури клітин спінальних гангліїв неонатальних поросят. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Біологія». 2018. 30(30). P. 49-59. doi: <https://doi.org/10.26565/2075-5457-2018-30-6>.
17. Zhang N.Z., Ma L., Zhang J.B., Chen J. Improved model for the establishment and evaluation of detrusor overactivity in female Wistar rats. *Int. Braz. J. Urol.* 2014. 40(3). P. 414-422. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.03.17.
18. Шавловская О.А. Клиническая эффективность нейропептидов при цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. 116(8). P. 88-93. doi: 10.17116/jnevro20161168188-93.
19. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Одесса: Экология, 2005. 616 с.
20. Hazel S.J., Gillespie C.M., Moore R.J., Clark R.G., Jureidini K.F., Martin A.A. Enhanced body growth in uremic rats treated with IGF-I and growth hormone in combination. *Kidney International*. 1994. 46(1). P. 58-68. doi: 10.1038/ki.1994.244.
21. Levin R., Chichester P., Levin S., Buttyan R. Role of angiogenesis in bladder response to partial outlet obstruction. *Scand J. Urol. Nephrol. Suppl.* 2004. 38(215). P. 37-47. doi: 10.1080/0300888041001515156.
22. Barnett M.W., Fisher C.E., Perona-Wright G., Davies J.A. Signalling by glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) requires heparan sulphate glycosaminoglycan. *J. Cell. Sci.* 2002. 115(23). P. 4495-503. doi: 10.1242/jcs.00114.
23. Emeigh Hart S.G. Assessment of renal injury in vivo. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2005. 52(1). P. 30-45. doi: 10.1016/j.vascn.2005.04.006.
24. Asanuma H., Vanderbrink B.A., Campbell M.T. et al. Arterially delivered mesenchymal stem cells prevent obstruction-induced renal fibrosis. *J. Surg. Res.* 2011. 168(1). P. 51-59. doi: 10.1016/j.jss.2010.06.022.
25. Owoade A.O., Adetulu A., Olorunnisola O.S. Hematological and biochemical changes in blood, liver and kidney tissues under the effect of tramadol treatment. *J. Alcohol. Drug. Depend.* 2019. 7(5). P. 1-7.
26. Tucci Junior S., Molina C.A.F., Cassini M.F., Andrade M.F. de, Lima G.J. de, Martins A.C.P. Chronic partial urethral obstruction in female rats: description of an experimental model and initial results. *Acta Cirurgica Brasileira [Internet]*. 2011. 26. Suppl. 2. P. 111-114. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/acb/v26s2/a20v26s2.pdf>.
27. Good D.W., Thampi G. Neurotrophin-3 inhibits HCO₃-absorption via a cAMP-dependent pathway in renal thick ascending limb. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2001. 281(6). P. 1804-1811. doi: 10.1152/ajpcell.2001.281.6.C1804.
28. Lin S., Lian D., Liu W. et al. Daily therapy with a slow-releasing H₂S donor GYY4137 enables early functional recovery and ameliorates renal injury associated with urinary obstruction. *Nitric Oxide*. 2018. 76. P. 16-28. doi: 10.1016/j.niox.2018.03.002.
29. Kaid F., Alabsi A.M., Alafifi N. et al. Histological, biochemical, and hematological effects of Goniothalamin on selective internal organs of male Sprague-Dawley rats. *Journal of Toxicology [Internet]*. 2019 [cited 2020, Feb 17]. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/6493286>.
30. Speakman M.J., Cheng X. Management of the complications of BPH/BOO. *Indian J. Urol. [Internet]*. 2014 [cited 2020, Feb 17]. 30. P. 208-213. Available from: <http://www.indianjurol.com/text.asp?2014/30/2/208/127856>.
31. Zhang Z.H., He J.Q., Qin W.W., Zhao Y.Y., Tan N.H. Biomarkers of obstructive nephropathy using a metabolomics approach in rat. *Chem. Biol. Interact.* 2018. 296. P. 229-239, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.10.004>.
32. Ronco C. *Contributions to Nephrology*. Basel (Switzerland): Karger, 2011. 372 p. (Herrera G.A., editor. *Experimental models for renal diseases: pathogenesis and diagnosis*. Vol. 169).
33. Orth S.R., Ritz E., Suter-Crazzolara C. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) is expressed in the human kidney and is a growth factor for human mesangial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. 15(5). P. 589-595. doi: 10.1093/ndt/15.5.589.

Отримано/Received 04.02.2020

Рецензовано/Revised 20.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2020

Глоба В.Ю.¹, Самбург Я.Ю.², Божок Г.А.¹, Легач Е.И.¹

¹ Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України, г. Харків, Україна

² Харківська медична академія післядипломного образования, г. Харків, Україна

Биохимические показатели крови крыс с инфравезикальной обструкцией при введении биологически активных композиций, содержащих нейротрофические факторы

Резюме. Существует много урологических заболеваний, которые сопровождаются инфравезикальной обструкцией. При этом развивается обструктивная уропатия, которая может приводить к почечной недостаточности с последующей инвалидизацией и гибелью больных. В настоящее время не существует методов лечения, альтернативных хроническому гемодиализу и трансплантации почки, которые способствуют структурному и функциональному восстановлению почек. Исследовали биохимические показатели крови (уровни общего белка, мочевины, креатинина) после введения биологически активных композиций, содержащих нейротрофические факторы, у самок крыс с инфравезикальной обструкцией. Экспериментальную модель получали путем наложения лигатуры на дистальный отдел мочевого тракта. В качестве биологически активных композиций использовали криоэкстракт спинальных ганглиев, кондиционированные среды от культур нативных и криоконсервированных мантийных глиоцитов, базовую среду культивирования, кортексин. Биологически активные композиции вводили животным внутривентрально на протяжении 10 дней. Определяли показатели белкового и азотистого обменов. Применение всех биологически активных композиций не вызывало повышения уровней мочевины в крови. При этом криоэкстракт спинальных ганглиев и кондиционированные среды от культур нативных и криоконсервированных мантийных

глиоцитов повышали уровни общего белка на 51,5, 13,3, 29,9 % соответственно по сравнению с показателями контрольных животных. Только у крыс с инфравезикальной обструкцией, которым вводилась кондиционированная среда от культуры криоконсервированных мантийных глиоцитов, не наблюдалось повышение уровней креатинина крови, показатели которого были сходными с контрольными. Использование биологически активных композиций, содержащих нейротрофические факторы, не приводит к нефротоксическим эффектам на основании отсутствия влияния на уровни мочевины крови. Криоэкстракт спинальных ганглиев и кондиционированных сред от культур нативных и криоконсервированных мантийных глиоцитов оказывает влияние на повышение уровня общего белка крови у крыс с инфравезикальной обструкцией. Более того, кондиционированная среда от культуры криоконсервированных мантийных глиоцитов демонстрирует отсутствие влияния на основные пути метаболизма креатинина при обструктивной уропатии, обусловленной инфравезикальной обструкцией. Следовательно, все вышеперечисленные эффекты делают возможным применение биологически активных композиций из спинальных ганглиев при почечной патологии.

Ключевые слова: обструктивная уропатия; спинальный ганглий; мантийные глиоциты; криоэкстракт; криоконсервирование; биохимические показатели крови

V.Yu. Globa¹, Ya.Yu. Samburg², G.A. Bozhok¹, E.I. Legach¹

¹ Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Biochemical blood parameters of rats with infravesical obstruction with the introduction of biologically active compositions containing neurotrophic factors

Abstract. Infravesical obstruction occurs in many urological diseases. At the same time, obstructive uropathy develops, which can lead to renal failure with subsequent disability and death of patients. Currently, treatment methods alternative to chronic hemodialysis and kidney transplantation that contribute to the structural and functional restoration of the kidneys have not been found. Biochemical parameters of the blood (levels of total protein, urea, and creatinine) were investigated in female rats with infravesical obstruction after the administration of biologically active compositions, which contain neurotrophic factors. An experimental model was obtained by applying a ligature to the distal urinary tract. Spinal ganglia cryoextract, conditioned media from native and cryopreserved cultures of satellite cells, basic culture medium, and cortixin were used as biologically active compositions. Biologically active compositions were administered to animals intraperitoneally for 10 days. The indicators of protein and nitrogen metabolism were determined. The use of all biologically active compositions did not increase blood urea levels. At the same time, spinal ganglia cryoextract and conditioned media from native and cryopreserved cul-

tures of satellite cells increased the levels of total protein by 51.5, 13.3 and 29.9 %, respectively, compared with the indices of control animals. Only rats with infravesical obstruction, who were injected with conditioned medium from the culture of cryopreserved satellite cells, did not show an increase in blood creatinine levels, the indices of which were similar to the control ones. The introduction of biologically active compositions containing neurotrophic factors does not lead to nephrotoxic effects due to the lack of influence on blood urea levels. Spinal ganglia cryoextract and conditioned media from native and cryopreserved cultures of satellite cells have an effect on increasing the level of total blood protein in rats with infravesical obstruction. Moreover, the conditioned medium from the culture of cryopreserved satellite cells demonstrates the absence of influence on the main pathways of creatinine metabolism in obstructive uropathy due to infravesical obstruction. Therefore, all of the above effects make it possible to use biologically active compositions from the spinal ganglia in the presence of renal pathology.

Keywords: obstructive uropathy; spinal ganglion; satellite cells; cryoextract; cryopreservation; biochemical parameters of the blood

УДК 616-001:616.831-36

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207941

Семененко С.І., Семененко А.І., Поліщук С.С., Вознюк Л.А., Семененко І.Ф.
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Вплив адемоу на рівень фактора некрозу пухлини α у головному мозку щурів з модельним травматичним ураженням мозку

Резюме. *Актуальність.* Виявлення біомаркерів запалення в умовах черепно-мозкової травми (ЧМТ) може стати цінним доповненням до поліпшення якості прогнозування фіналів травми головного мозку. Одним із таких маркерів може бути фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), який належить до групи прозапальних цитокінів. **Мета:** оцінити вплив адемоу порівняно з амантадиною сульфатом на рівень TNF- α в головному мозку щурів із ЧМТ. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на щурах-самцях. Експериментальну модель тяжкої ЧМТ створювали з використанням пневматичного пістолета. Терапевтичну дію адемоу при ЧМТ оцінювали в дозі 2 мг/кг внутрішньовенно з інтервалом 2 рази на день протягом восьми 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 TNF- α . **Результати.** Порівняльний аналіз ефективності адемоу та амантадиною сульфату на восьму добу спостереження показав, що в групі тварин, яким застосовували адемоу, уміст TNF- α в тканинах мозку виявився меншим на 57,3 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології, його медіана становила 0,804 нг/г сухої тканини (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,732–0,844). За протизапальним ефектом амантадиною сульфат значно поступався адемоу. Так, у групі щурів, які отримували амантадиною сульфат, рівень TNF- α в тканинах мозку виявився меншим на 43,5 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології, його медіана становила 1,02 нг/г сухої тканини (95% ДІ 1,00–1,11). **Висновки.** Експериментальне моделювання травматичного ураження головного мозку у щурів супроводжувалось індукцією запальної реакції в тканинах головного мозку. Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок при ЧМТ є спроможність адемоу пригнічувати розвиток запальної реакції в тканинах травмаційно ураженого головного мозку шляхом зменшення рівня TNF- α ($p < 0,05$).

Ключові слова: травматичне ураження мозку; фактор некрозу пухлини альфа; запалення

Вступ

Травми, вбивства і самогубства є провідною причиною смерті в Сполучених Штатах Америки та Європейському Союзі в осіб віком молодше 45 років [1]. Частота черепно-мозкової травми (ЧМТ) становить 1,8–5,4 випадку на 1000 населення і, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, відзначається її щорічне зростання в середньому на 2 % [1, 2]. Тяжкі форми ЧМТ діагностують у 20–40 % хворих із ЧМТ,

при цьому з кожним роком спостерігається тенденція до збільшення числа більш тяжких уражень мозку [1, 3].

Сучасні статистичні дані свідчать про те, що ЧМТ є основною та найпоширенішою причиною інвалідизації і смертності осіб віком 20–40 років, коли смертність від ЧМТ у 10 разів вища, ніж від серцево-судинних захворювань, і в 20 разів вища, ніж від злоякісних новоутворень [4, 5].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 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: Semenenko Sviatoslav, PhD, Associate professor at the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: semenenkos1@rambler.ru; phone +38 (067) 747-17-48.

Сьогодні відомо, що у патогенезі ЧМТ важлива роль належить запально-токсичним процесам, які становлять основу вторинного ураження тканин мозку [6]. Лабораторними маркерами запально-токсичної стадії ЧМТ є збільшення вмісту в крові циркулюючих імунних комплексів, С-реактивного білка, активація інтерлейкінового каскаду із залученням інтерлейкіну-1b, фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкінів-6 та -8 (ІЛ-6 та ІЛ-8) [6–9].

Доцільним було дослідити вплив нового церебропротектору, а саме похідного адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемомол) на рівень TNF- α в головному мозку щурів при ЧМТ.

Мета: оцінити вплив адемомолу порівняно з амантадиною сульфатом та 0,9% розчином NaCl на рівень TNF- α в тканинах головного мозку при моделюванні ЧМТ у щурів.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на білих щурах-самцях масою 160–190 г, які перебували у стандартних умовах виварію з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно із «Загальними принципами роботи на тваринах», затвердженими І 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 з використанням газобалонного пневматичного пістолета марки «Байкал МР-654К» (Іжевськ, Російська Федерація, номер сертифіката РОСС RU МЖ03.В02518) та балонів вуглекислого газу (маса зрідженого CO₂ — 12 г) під тиском (Crosman, США, номер серії 456739). Щурам в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг), після катетеризації стегнової вени та налагодження можливості здійснювати інфузію через інфузомат, здійснювали правобічну кістково-пластичну трепанацію черепа в проекції середньої мозкової артерії з діаметром отвору 5 мм². 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 адемомолу («Дарниця», Україна; 10 ампул по 5 мл концентрацією 1 мг/мл) на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні дози 2 мг/кг внутрішньовенно. Лікування відбувалось шляхом повільної внутрішньовенної інфузії інфузоматом, яка тривала 2 години з інтервалом 2 рази на день (через кожні 12 год) упродовж восьми діб. Лікування розпочинали через 1 год після моделювання патологічного стану. Псевдооперованих тварин піддавали всім втручанням (наркоз, розріз шкіри, кістково-пластична трепанація черепа), за винятком маніпуляцій, які безпосередньо могли б призвести до травматичного ураження мозку, що нівелювало вплив травматичних умов експерименту. Щурам також вводили еквівалентну кількість 0,9% розчину NaCl до дози адемомолу. Як лікарські засоби для контрольної групи застосовували 0,9% розчин NaCl в дозі 2 мл/кг в/в у тому самому режимі, а для групи порівняння — амантадину сульфат (Merz Pharmaceuticals, Швейцарія; 200 мг/500 мл) на модельній ЧМТ оцінювали при застосуванні дози 5 мг/кг внутрішньовенно у тому ж режимі.

TNF- α у великих півкулях головного мозку щурів досліджували методом імуноферментного аналізу з використанням набору ВАТ «Цитокин» (Російська Федерація).

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний t-критерій Стьюдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний W-критерій Уайта — за його відсутності, парний T-критерій Вілкоксона — для визначення змін у динаміці всередині групи, кутове перетворення Фішера [10] — при обліку результатів в альтернативній формі (наявність або відсутність певної ознаки). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

З'ясувалось, що у псевдооперованих тварин медіана вмісту TNF- α в тканині мозку становить 0,669 нг/г сухої тканини (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,638–0,738), а перцентильний інтервал P₂₅–P₇₅ знаходився в діапазоні 0,664–0,733 нг/г сухої тканини (табл. 1). Станом на восьму добу після ЧМТ рееструвалося вірогідне зростання рівня TNF- α в тканині мозку в 2,7 рази ($p < 0,05$), його медіана становила 1,85 нг/г сухої тканини (95% ДІ 1,80–1,93), а перцентильний інтервал P₂₅–P₇₅ знаходився в діапазоні 1,83–1,89 нг/г сухої тканини.

Таблиця 1. Вплив курсової інфузії адемомолу та амантадину сульфату на рівень TNF- α у головному мозку щурів на восьму добу черепно-мозкової травми ($M \pm m$, $n = 7$)

Дослідні групи	Рівень TNF- α	
	нг/мл гомогенату мозку	нг/г сухої тканини
Псевдооперовані тварини + 0,9% розчин NaCl	34,50 \pm 0,86	0,690 \pm 0,017
ЧМТ + 0,9% розчин NaCl (контрольна патологія)	93,20 \pm 0,82°	1,86 \pm 0,02°
ЧМТ + адемомол, 2 мг/кг в/в	39,70 \pm 0,90°*	0,795 \pm 0,018°**
ЧМТ + амантадину сульфат, 5 мг/кг в/в	52,30 \pm 1,03°*	1,05 \pm 0,02°*

Примітки: ° — $p < 0,05$ відносно псевдооперованих тварин; * — $p < 0,05$ відносно групи контрольної патології; # — $p < 0,05$ відносно амантадину сульфату.

У тварин, яким застосовували адемом, вміст TNF- α в тканинах мозку виявився меншим на 57,3 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології, його медіана становила 0,804 нг/г сухої тканини (95% ДІ 0,732–0,844), а перцентильний інтервал P_{25} – P_{75} знаходився в діапазоні 0,763–0,829 нг/г сухої тканини. За протизапальним ефектом амантадину сульфат значно поступався адемолу. Так, у групі шурів, які отримували амантадину сульфат, рівень TNF- α в тканинах мозку виявився меншим на 43,5 % ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології, його медіана дорівнювала 1,02 нг/г сухої тканини (95% ДІ 1,00–1,11), а перцентильний інтервал P_{25} – P_{75} знаходився в межах 1,02–1,09 нг/г сухої тканини.

Обговорення

Відомо, що цілісна відповідь організму на травматичне ураження ЦНС здійснюється шляхом взаємодії нервової, імунної та ендокринної систем, які використовують для цього схожі сигнальні молекули та рецепторні мішені (нейротрансмітери, цитокіни, фактори росту, гормони) [11, 12]. Експериментально було доведено, що розвиток модельної ЧМТ супроводжується індукцією запальної реакції в тканинах головного мозку. Виявлення біомаркерів запалення в умовах ЧМТ може стати цінним фактологічним доповненням до поліпшення якості прогнозування фіналів травми головного мозку [13]. Одним із таких маркерів може бути TNF- α , який належить до групи прозапальних цитокінів. TNF- α поряд з інтерлейкінами-1 (альфа і бета) та інтерлейкіном-6 (ІЛ-1 α , ІЛ-1 β та ІЛ-6) продукується макрофагами, тканинними моноцитами, мікрогліальними клітинами, ендотеліоцитами, астроцитами і нейронами мозку як відповідь на гостру або хронічну ішемію [12]. В експериментах на тваринах різних видів (щури та монгольські піщанки) показано, що високі рівні прозапальних цитокінів TNF- α , ІЛ-1 α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 чинять нейротоксичну дію, що збільшує травматичне ураження нервової тканини, викликаючи загибель нервових клітин та гальмуючи нейрогенез [14, 15].

ЧМТ характеризується ураженням тканин головного мозку, що супроводжується набряком головного мозку, підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єра, розвитком посттравматичних когнітивних порушень. ЧМТ може спричинити розвиток глутамат-індукованої цитотоксичності, активує вивільнення запальних цитокінів з клітин мозку (мікроглії, нейронів, астроцитів), активує оксидантний та нітрозативний стрес, що в кінцевому підсумку призводить до апоптозу чи некрозу клітин головного мозку [12].

Застосована фармакотерапія в експерименті похідного адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемолу) та амантадину сульфату різною мірою зменшувала активність запальної реакції в травматично уражених тканинах головного мозку. Найефективнішим протизапальним агентом при експериментальній ЧМТ виявився адемом. Аналіз лікувальної ефективності адемолу на восьму добу спостереження показав, що в групі тварин із ЧМТ, яким

застосовували цей препарат, вміст TNF- α в тканинах мозку виявився меншим на 57,3 % ($p < 0,05$) відносно групи контролю та на 32 % ($p < 0,05$) відносно групи амантадину сульфату. Отже, серед нейроцитопротекторних властивостей адемолу слід виділити його здатність запобігати розвитку запальної реакції в тканинах головного мозку за умов ЧМТ.

Висновки

1. Експериментальне моделювання травматичного ураження головного мозку у щурів супроводжувалось індукцією запальної реакції в тканинах головного мозку.

2. Одним із патогенетичних механізмів захисної дії на головний мозок при ЧМТ є спроможність адемолу пригнічувати розвиток запальної реакції в тканинах травматично ураженого головного мозку шляхом зменшення рівня TNF- α ($p < 0,05$).

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

Список літератури

1. 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.*
2. 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.*
3. Abou El Fadl M.H., O'Phelan K.H. *Management of Traumatic Brain Injury: An Update. Neurosurg. Clin. N. Am. 2018. № 29(2). P. 213-221.*
4. Llompарт-Pou J.A., Pérez-Bárcena J. *Geriatric traumatic brain injury: An old challenge. Med. Intensiva. 2019 Jan-Feb. 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 Feb 15. doi: 10.1089/neu.2017.5371.*
6. Коровка С.Я. *Механізми формування синдрому ендогенної інтоксикації при травматичній хворобі головного мозку: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія». С.Я. Коровка. Донецьк, 2013. 20 с.*
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. P. 70-79. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.080.*
8. Храпов Ю.В., Поройский С.В. *Роль биомаркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозирования исходов тяжелой черепно-мозговой травмы. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2013. № 3. С. 10-20.*

9. Ved R., Zaben M. Biomarkers for traumatic brain injury. 2018. № 10. P. 855-852.

10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.

11. Echeverry R., Wu F., Haile W.B. The cytokine tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis and its receptor fibroblast growth factor-inducible 14 have a neuroprotective effect in the central nervous system. *J. Neuroinflammation*. 2012. № 9. P. 45-52.

12. Werner C., Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br. J. Anaesth.* 2007. № 99. P. 4-9.

13. Білошицький В.В., Кобилецький О.Я. Можливості біохімічних біомаркерів як засобів прогнозування перебігу черепно-мозкової травми. *Український нейрохірургічний журнал*. 2015. № 1. С. 4-14.

14. Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Роль маркеров воспаления и серотонина в патогенезе черепно-мозговой травмы. Сборник научных трудов научно-практической конференции неврологов, нейрохирургов и детских неврологов Кировской области. Киров, 2012. С. 44-49.

15. Clausen F., Hänell A., Björk M., Hillered L., Mir A. K., Gram H., Marklund N. Neutralization of interleukin-1beta modifies the inflammatory response and improves histological and cognitive outcome following traumatic brain injury in mice. *Eur. J. Neurosci*. 2009. Vol. 30(3). P. 385-396.

Отримано/Received 16.01.2020

Рецензовано/Revised 28.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 14.02.2020 ■

Семененко С.И., Семененко А.И., Полищук С.С., Вознюк Л.А., Семененко И.Ф.
Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Влияние адемола на уровень фактора некроза опухоли α в головном мозге крыс с модельным травматическим поражением мозга

Резюме. Актуальность. Выявление биомаркеров воспаления в условиях черепно-мозговой травмы (ЧМТ) может стать ценным дополнением к улучшению качества прогнозирования исходов травмы головного мозга. Одним из таких маркеров может быть фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), который относится к группе провоспалительных цитокинов. **Цель:** оценить влияние адемола по сравнению с амантадина сульфатом на уровень TNF- α 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 раза в день в течение восьми 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 TNF- α . **Результаты.** Сравнительный анализ эффективности адемола и амантадина сульфата на восьмые сутки наблюдения показал, что в группе животных,

у которых применяли адемола, содержание TNF- α в тканях мозга оказалось меньше на 57,3 % ($p < 0,05$) относительно группы контрольной патологии, его медиана составила 0,804 нг/г сухой ткани (95% доверительный интервал (ДИ) 0,732–0,844). По противовоспалительному эффекту амантадина сульфат значительно уступал адемолу. Так, в группе крыс, получавших амантадина сульфат, уровень TNF- α в тканях мозга оказался меньше на 43,5 % ($p < 0,05$) относительно группы контрольной патологии, его медиана равна 1,02 нг/г сухой ткани (95% ДИ 1,00–1,11). **Выводы.** Экспериментальное моделирование травматического поражения головного мозга у крыс сопровождалось индукцией воспалительной реакции в тканях головного мозга. Одним из патогенетических механизмов защитного действия на головной мозг при ЧМТ является способность адемола подавлять развитие воспалительной реакции в тканях травматически поврежденного головного мозга путем уменьшения уровня TNF- α ($p < 0,05$).

Ключевые слова: травматическое поражение мозга; фактор некроза опухоли альфа; воспаление

S.I. Semenenko, A.I. Semenenko, S.S. Polishchuk, L.A. Vozniuk, I.F. Semenenko
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Influence of ademol on the level of tumor necrosis factor α in the brain of rats with model of traumatic brain injury

Abstract. Background. Identifying biomarkers of inflammation in traumatic brain injury (TBI) can be a valuable factual complement to improving the quality of prediction for brain injury outcomes. One such marker may be tumor necrosis factor alpha (TNF- α), which belongs to the group of proinflammatory cytokines. The purpose was to evaluate the effect of ademol compared with amantadine sulfate on TNF- α level in the brain of TBI rats. **Materials and methods.** The experiments were performed on male rats. An experimental model of severe 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 a day for 8 days. As the drug for the control group, 0.9% NaCl was used at a dose of 2 ml/kg, and as the comparison drug — amantadine sulfate at a dose of 5 mg/kg. The level of TNF- α was used to determine the efficacy of the investigated drugs. **Results.** A comparative analysis of the efficacy of ademol and amantadine sulfate on day 8 of observation showed that in

the group of animals treated with ademol, the content of TNF- α in brain tissues has reduced by 57.3 % ($p < 0.05$) compared to the control pathology group, its median was 0.804 ng/g dry tissue (95% confidence interval 0.732–0.844). By the anti-inflammatory effect, amantadine sulfate was significantly inferior to ademol: so, in the group of rats treated with amantadine sulfate, the level of TNF- α in brain tissues was lower by 43.5 % ($p < 0.05$) compared to the control pathology group, its median was 1.02 ng/g dry tissue (95% interval 1.00–1.11). **Conclusions.** Experimental modeling of traumatic brain injury in rats was accompanied by the induction of an inflammatory response in brain tissues. One of the pathogenetic mechanisms of brain protective action in TBI is the ability of ademol to inhibit the development of an inflammatory response in the tissues of traumatically damaged brain by reducing TNF- α level ($p < 0.05$).

Keywords: traumatic brain injury; tumor necrosis factor alpha; inflammation

УДК 615.099.036.8:547.422.22

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207942

Стаднік С.М., Породко Б.С.

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

Гостре отруєння етиленгліколом у клінічній практиці

Резюме. Отруєння є постійною проблемою клінічної медицини. Їх частота зростає пропорційно урбанізації населення і збільшенню споживання хімічних засобів у домашньому господарстві. У загальній кількості гострих і хронічних отруєнь переважають побутові отруєння, що становлять 90 %. Левову частку серед них посідають отруєння алкоголем і його сурогатами. Особливе місце серед гострих отруєнь сурогатами алкоголю посідають отруєння етиленгліколом. Згідно зі статистичними даними, отруєння етиленгліколом посідають друге місце серед інтоксикацій технічними рідинами. Доступність і недостатня інформованість населення про отруйні властивості етиленгліколу є умовою для виникнення отруєнь. Клініка інтоксикації етиленгліколом характеризується розвитком трьох послідовних стадій: перша — пригнічення центральної нервової системи (наркотична фаза); друга — токсичне ураження серця, легень; третя — токсичне ураження печінки і нирок. Застосування усього арсеналу засобів патогенної і симптоматичної терапії, методів реанімації в комплексі з антидотами здатне забезпечити найбільш повний терапевтичний ефект. У статті наведений опис клінічного випадку гострого отруєння етиленгліколом, наведені результати діагностичних заходів, динаміка клінічних проявів та лабораторних показників, описано лікування пацієнта, показана роль гемодіалізу терапії при отруєнні етиленгліколом.

Ключові слова: гостре отруєння; сурогати алкоголю; етиленгліколь; гемодіаліз

Зниження смертності, насамперед у працездатному віці, від неприродних причин, покращання стану здоров'я та створення умов для збільшення очікуваної тривалості життя населення є основними завданнями сучасної медицини.

Останнім часом проблема гострих отруєнь привертає увагу лікарів багатьох країн світу. Гострі отруєння, точніше їх рівень і динаміка, є одним із найважливіших індикаторів соціальної, економічної та політичної ситуації в країні. У сучасних цивілізованих країнах склалася «токсична ситуація», що полягає в накопиченні великої кількості хімічних речовин, що застосовуються з побутовою, медичною та іншою метою і, за певних умов, можуть стати причиною хвороби або смерті [5].

На сьогодні в Україні різко зросла кількість гострих побутових отруєнь лікарськими засобами, алкоголем і його сурогатами, наркотичними речовинами. Вивчення сучасного стану даної проблеми дає можливість для цілеспрямованого проведення профі-

лактичних заходів щодо зменшення як числа випадків отруєнь, так і їх наслідків.

Отруєння — патологічний стан, викликаний впливом на організм людини екзогенних токсичних речовин, здатних спричиняти порушення різних фізіологічних функцій організму і створювати небезпеку для його життя. Тяжкість стану при отруєнні обумовлена видом і кількістю токсичної речовини, шляхом її надходження в організм людини, часом експозиції, вихідним станом організму. У структурі гострих отруєнь важливе місце посідають отруєння, викликані алкоголем і його сурогатами [1, 8, 11, 12].

Доступність і всюдозволеність у вживанні спиртних напоїв породжують велику кількість отруєнь серед населення України, нерідко зі смертельним наслідком. Слід відзначити тісний зв'язок гострої алкогольної інтоксикації з підвищеним ризиком смерті в результаті дорожнього, побутового, виробничого травматизму, відморожень й опіків [17].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состо́яний»), 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

Гострі отруєння алкоголем зазвичай пов'язані з вживанням безпосередньо етилового спирту або напоїв, що містять більше 12 % етилового спирту. Сурогати алкоголю — рідини, що вживаються з метою сп'яніння замість дозволених до виробництва й обігу алкогольних напоїв через їх високу вартість. Вони включають у себе різні за своїм хімічним складом і фізико-хімічними властивостями рідини або їх суміші. Термін «сурогати алкоголю» є збірним і базується виключно на суб'єктивній ознаці (вживання замість алкогольних напоїв) [2, 10].

Сурогати алкоголю поділяються на «справжні», що виготовлені на основі етилового спирту та містять у своєму складі різні домішки (гідролізний і сульфідний спирти, денатурат, одеколони і лосйони, клей БФ, політура і деякі інші), і «несправжні», що не містять етилового спирту і становлять собою різні одноатомні або багатоатомні спирти (метиловий спирт, етиленгліколь (ЕГ)) [10, 15].

В Україні, як і в більшості країн світу, гострі отруєння технічними рідинами досить часто зустрічаються в практиці лікарів. У народному господарстві і Збройних силах України застосовується широкий асортимент спеціальних технічних рідин і масел із присадками, більшість з яких є отруйними. Експлуатація сучасної техніки обумовлює контакт осіб із токсичними компонентами спеціальних палив, розчинниками, паливно-мастильними матеріалами, гальмівними, охолоджувачами та іншими технічними рідинами. При порушенні встановлених правил зберігання, видачі, транспортування, використання отруйних технічних рідин (ОТР) існує небезпека виникнення гострих отруєнь і професійних захворювань [3].

Отруєння можуть бути результатом порушення техніки безпеки при роботі з ОТР, виникати при аварійній ситуації або при помилковому використанні деяких технічних рідин як спиртних напоїв. Гострі отруєння цими речовинами бувають вкрай тяжкими і нерідко спричиняють смертельні наслідки.

Проблема гострих отруєнь етильмісними рідинами лежить у напрямку зростання захворюваності на алкоголізм в Україні. Отруєння технічними рідинами посідають помітне місце серед побутових отруєнь і становлять 4,5 % всіх смертельних отруєнь. У практичній діяльності лікаря нерідко доводиться мати справу з гострими отруєннями, які частіше виникають у результаті випадкового, а іноді й умисного прийому хімічних речовин, що мають досить високу токсичність.

За складом технічні рідини можуть бути простими і складними. Прості рідини містять один будь-який компонент — найчастіше органічні розчинники: дихлоретан, тетрахлористий вуглець, бензол, ацетон. Складні рідини включають кілька компонентів: гідрогальмівні рідини (етиленгліколь, етилцелозоль, лакофарбові матеріали). Дія на організм складних рідин може обумовлюватися переважним впливом одного якогось компонента (етиленгліколь в антифризах, гальмівних рідинах) або комплексним впливом усіх складових частин (бензини, складні розчинники лаків і фарб).

Отруйні технічні рідини умовно поділяють на такі групи:

1. Рідини на основі хлорованих вуглеводнів: дихлоретан, тетрахлоретан, трихлоретилен, перхлоретилен.
2. Рідини на гліколевій основі: етиленгліколь, етилцелозоль, гальмівні і охолоджуючі рідини (ГТР-22, «Ніва»).

Спирти і рідини на їх основі: етанол, метанол, ТГФС, середні спирти і гальмівні рідини на їх основі (БСК, АСК).

Синтетичні мастильні матеріали і рідини з отруйними присадками: мастила на різній основі, рідини з вмістом ТЕС, трикрезилфосфат, феноли, ізопропілнітрат.

Основна причина отруєнь на сьогодні — використання технічних рідин і етиленгліколю як сурогатів алкогольних напоїв. ЕГ на вигляд сиропоподібна рідина без кольору, без запаху, з характерним солодкуватим смаком. У будь-яких співвідношеннях змішується з водою. Відмінною особливістю водних розчинів ЕГ є низька температура замерзання (-65°C), що дозволяє широко використовувати їх для виготовлення антифризів, автомобільних гальмівних рідин [6].

Отруєння ЕГ відмічаються, як правило, побутові, випадкові, із метою сп'яніння, хоча іноді бувають і справжні суїцидальні спроби. Смертельна доза ЕГ становить близько 80–100 мл. Проте на вираженість токсичного ефекту впливають загальний стан організму, його індивідуальні особливості, а також прийом ЕГ на тлі попередньої або супутньої алкоголізації етанолом. Етанол при даному отруєнні є біохімічною (токсикохімічною) протиотрутою, зменшує швидкість утворення високотоксичних метаболітів ЕГ внаслідок конкурентного гальмування алкогольдегідрогенази (АДГ), що спричиняє зниження вираженості токсичного ураження органів і систем [6].

Токсичні властивості ЕГ проявляються залежно від шляхів надходження в організм: найбільша кількість отруєнь ЕГ пов'язана з надходженням через шлунково-кишковий тракт. Гострі інгаляційні отруєння не характерні через низьку летучість ЕГ. Описані поодинокі випадки хронічної інтоксикації при вдиханні парів, особливо аерозолів ЕГ.

ЕГ швидко всмоктується в шлунку і кишечнику (у середньому за 1 годину), надходить у кров і досягає максимальної концентрації в перші 6 годин, а тривалість його циркуляції становить 48 годин. Виділяється в незміненому вигляді нирками 20–30 %, близько 70–80 % окислюється в печінці під впливом АДГ з утворенням гліколевого альдегіду, органічних кислот — гліколевої, гліоксилової, щавлевої [9]. Ці метаболіти викликають розвиток основних токсичних ефектів ЕГ. Накопичення органічних кислот, особливо гліколевої, спричиняє розвиток важкого метаболічного ацидозу, який впливає на клітинні функції. Продукти трансформації ЕГ пригнічують окисне фосфорилювання, клітинне дихання, синтез білків, реплікацію ДНК, утворення РНК. Утворення під час метаболізму ЕГ щавлевої кислоти спричиняє відкладення кристалів

оксалату кальцію в мозкових оболонках, стінках кровоносних судин, легенях, міокарді, що спричиняє розвиток вторинної гіпокальціємії [6, 20, 22, 25].

Клінічні прояви отруєння ЕГ характеризуються розвитком трьох стадій: перша — пригнічення центральної нервової системи (ЦНС) (наркотична фаза); друга — токсичне ураження серця, легень; третя — токсичне ураження нирок, печінки [4, 6, 9, 22, 23]. Проте стадії і симптоми в конкретного пацієнта можуть не мати чіткого поділу і нашаровуються одна на одну. Пригнічення ЦНС розвивається протягом 30 хвилин — 12 годин із моменту прийому ЕГ. ЕГ легко проникає в ЦНС, сорбується на клітинних мембранах і справляє наркотичну дію. Протягом перших 30 хвилин виникає стан, схожий з алкогольним сп'янінням: ейфорія, збудження, атаксія, дизартрія. Потім розвиваються симптоми загальної інтоксикації: біль голови, слабкість, запаморочення, нудота, блювання, біль в епігастрії і на протязі кишечника, пов'язані з прямою подразнюючою дією ЕГ. На даній стадії ЕГ діє як нейроваскулярна отрута: уражаються насамперед судини головного мозку. Через 4–12 годин разом із формуванням метаболітів ЕГ і прогресуванням метаболічного ацидозу пригнічення ЦНС може проявлятися розвитком судом, набряком головного мозку, комою. На другій стадії клінічні прояви обумовлені дією продуктів біотрансформації ЕГ: характерна поява кардіореспіраторних симптомів отруєння, які розвиваються через 12–24 години з моменту прийому ЕГ. Тахіпное, тахікардія, дихання Куссмауля мають компенсаторний характер у силу розвитку важкого метаболічного ацидозу, гіпоксії. Характерний розвиток набряку легень, респіраторного дистрес-синдрому дорослих, пневмоніту, серцевої недостатності, шоку [6, 14]. Тяжкий метаболічний ацидоз й електролітний дисбаланс спричиняють розвиток аритмій, зупинки серця. Більшість летальних випадків спостерігається в другій фазі. При автопсії пацієнтів виявляються: набряк легень із геморагічним ексудатом, бронхопневмонія (можливо, аспіраційна), депозити оксалату кальцію в паренхімі легень, міокарді, стінках кровоносних судин, мозкових оболонках [6, 16]. Третя стадія розвивається через 24–72 години після прийому ЕГ усередину та характеризується ураженням нирок і печінки. Метаболіти ЕГ різко підвищують осмотичний тиск внутрішньоклітинної рідини в гепатоцитах, клітинах ниркового епітелію, що супроводжується розвитком їх гідропічної (балонної) дистрофії. Так виникає гостра печінково-ниркова недостатність, морфологічна основа якої — балонна дистрофія гепатоцитів у центрі печінкових часточок й епітелію ниркових каналців із переходом у коліквацийний некроз [9, 16]. Симптоми, що розвиваються в пацієнтів — це біль у ділянці нирок, животі, позитивний симптом Пастернацького, гостре ушкодження нирок. Депозити мікрочастин оксалату кальцію спричиняють ураження черепних нервів, що розвивається на 6–18-й день та проявляється паралічами мімічної мускулатури, зниженням слуху, зору. Також описані випадки розвитку дизартрії, дисфагії [20]. Повне відновлення

функцій може бути протягом року. Деякі дослідники пропонують розглядати ураження черепних нервів як четверту стадію отруєння ЕГ. У той же час інші дослідники розцінюють дисфункцію черепних нервів як доказ хронічної інтоксикації ЕГ [22]. Отруєння ЕГ супроводжується значними змінами кістково-мозкового кровотворення. У морфологічній картині стернального пунктату до 5–7-ї доби з моменту отруєння спостерігається різка зміна лейкоеритробластного співвідношення — 16,8 : 1 (при нормі 4 : 1). Усередині гранулоцитарного паростка до 5-ї доби спостерігається «глибоке зрушення вліво». Червоний паросток у перші 5 діб залишається на нижній межі норми, проте на 7–10-ту добу різко зсувається. У периферичній крові відзначається лейкоцитоз зі зсувом вліво, еритроцитоз, що до 5-ї доби змінюється еритропенією [18]. При лабораторному дослідженні відзначаються гіпокальцемія, кристалурія, метаболічний ацидоз із великим аніонним розривом, причиною якого є утворення гліколевої кислоти. Кристали оксалату кальцію можуть з'явитися в сечі ще в першій фазі, але їх відсутність не виключає отруєння ЕГ. Золотим стандартом діагностики є визначення ЕГ у плазмі крові і сечі методом газової хроматографії [4, 6, 20–22].

Летальність при отруєннях ЕГ досягає 75 %, а при тяжких отруєннях — 90–100 % [4]. Проте останнім часом за рахунок інтенсивного використання методів екстракорпоральної детоксикації, інгібіторів АДГ летальність має чітку тенденцію до зниження.

Основні напрямки терапії гострих отруєнь ЕГ:

1. Промивання шлунка найбільш ефективно в перші 1–2 години після прийому отрути.

2. Пригнічення метаболізму ЕГ шляхом призначення антидотів (етанолу і Fomepizole), які конкурентно пригнічують АДГ. Спорідненість ферменту до етилового спирту в 9–20 разів вища, ніж до ЕГ, у результаті чого виникають окислення етанолу і гальмування біотрансформації ЕГ. Введення етанолу в організм здійснюється внутрішньовенно у вигляді 5–10% розчинів у дозі 1,5 мл спирту на 1 кг маси тіла. Необхідно забезпечити постійну і ефективно гальмуючу концентрацію етанолу в крові на рівні 1 г/л. У той же час високі дози етанолу сприяють посиленню гемодинамічних, церебральних порушень, утворенню значної кількості ацетальдегіду й ацетату. На сьогодні в країнах Європи і США як антидот при отруєннях ЕГ використовується інгібітор АДГ — Fomepizole (ін'єкційна форма 4-метилпіразолу). Афінітет АДГ до даного антидоту багаторазово перевищує спорідненість ферменту до ЕГ. Застосування проводиться за такою схемою: внутрішньовенно в дозі 15 мг/кг, у подальшому по 10 мг/кг через кожні 12 годин протягом 2 діб, дозу після 2-ї доби збільшують до 15 мг/кг у зв'язку з активацією метаболізму препарату ферментними системами [6, 13, 21, 23]. Застосування антидотів поєднується з введенням піридоксину і тіаміну, які допомагають перетворювати токсичні метаболіти ЕГ у нетоксичні [19].

3. Гемодіаліз — один із найважливіших методів лікування отруєння ЕГ, особливо в пацієнтів із тяжким метаболічним ацидозом і гострим ураженням нирок.

Забезпечує ефективне видалення ЕГ, його метаболітів, а також корекцію тяжкого метаболічного ацидозу [7, 19, 25]. Показові дані С.Д. Peterson et al., які встановили, що під час 6-годинного діалізу з організму отруєного, що прийняв близько 600 мл гліколевмісної рідини, було виведено понад 100 г отрути, тоді як із сечею за цей же час — тільки 10 г [24].

4. Корекція декомпенсованого метаболічного ацидозу за допомогою внутрішньовенного введення натрію гідрокарбонату, злужнення діалізуючого розчину при проведенні гемодіалізу.

5. Симптоматична терапія.

У зв'язку з тим, що дана патологія відносно рідко зустрічається, ми пропонуємо вашій увазі клінічний випадок із власної практики.

Пацієнт Д., 1971 року народження, доставлений у приймальне відділення Військово-медичного клінічного центру Західного регіону 14.12.2019 р. о 04:25 бригадою швидкої медичної допомоги з діагнозом: гостре отруєння сурогатами алкоголю; алкогольна кома.

При надходженні хворий без свідомості. Зі слів супроводжуючого товариша по службі, близько 16:00 він помітив постраждалого в розташуванні військової частини з ознаками алкогольного сп'яніння (невпевнена хода, запах алкоголю з рота). Вночі товариш по службі в постраждалого відмітив шумне дихання, порушення свідомості. Викликана швидка медична допомога, бригадою якої надана медична допомога (мезатон, дексаметазон, налоксон, реосорбілакт). Хворий транспортований у Військово-медичний клінічний центр Західного регіону.

Об'єктивний огляд: загальний стан пацієнта тяжкий. Кома І. На больові подразники не реагує. Фізично розвинений добре. Дефектів розвитку та тілесних ушкоджень не виявлено. Правильної тілобудови, достатнього харчування. Шкірні покриви чисті, бліді, вологі на дотик. Периферичні лімфовузли не збільшені. М'язова система і суглобовий апарат без патологічних змін. Частота дихання — 26/хв. Носове дихання вільне. Грудна клітка рівномірно бере участь в акті дихання. Перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук, аускультативно — везикулярне дихання, ослаблене в нижніх відділах, хрипів немає. Ділянка серця без видимих патологічних змін. Пульс — 100/хв, різного наповнення та напруження. Артеріальний тиск — 120/80 мм рт.ст. Тони серця різнозвучні, ослаблені (частота серцевих скорочень — 140/хв, дефіцит — 40 ударів). Живіт м'який при пальпації. Печінка по краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Перистальтика вислуховується. Периферичні набряки відсутні.

Загальний аналіз крові: лейкоцити — $23,0 \times 10^9$ /л, гранулоцити — 89,5 %, лімфоцити — 7,3 %, моноцити — 3,2 %, еритроцити — $4,77 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 141 г/л, тромбоцити — 197×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів — 6 мм/год. Загальний аналіз сечі: питома вага — 1020, рН — 5,5, білок — 1,0 г/л, глюкоза — 2,8 ммоль/л, плоский епітелій — значна кількість, еритроцити — 18–20, лейкоцити — 25–30,

оксалати — 15–20. Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 79 г/л, креатинін — 161 мкмоль/л, сечовина — 3,3 ммоль/л, білірубін — 12 мкмоль/л, АСТ — 124 Од/л, АЛТ — 71 Од/л, креатинфосфокіназа (КФК) — 192 Од/л, КФК-МВ — 45,0 Од/л, ЛДГ — 934 Од/л, глюкоза — 22,8 ммоль/л, холестерин — 5,65 ммоль/л, амілаза — 386 Од/л, лужна фосфатаза — 130 Од/л, кальцій — 2,0 ммоль/л, калій — 5,49 ммоль/л, натрій — 130,6 ммоль/л, хлориди — 97,3 ммоль/л. Коагулограма: протромбін плазми крові — 63 %, фібриноген — 2,4 г/л, етаноловий тест негативний. Кислотно-основний стан крові: рН < 6,9, PCO_2 — 55,5 мм рт.ст., PO_2 — 64,0 мм рт.ст., $A-aDO_2$ — 281, RI — 4,13.

Дані хіміко-токсикологічної експертизи: в крові етиловий, метиловий, пропіловий, бутиловий спирти не виявлені; в сечі виявлено етиленгліколь.

ЕКГ: фібриляція передсердь, тахістолічний варіант, частота шлуночкових скорочень — 140/хв, депресія сегмента ST в II, III, aVF до 2 мм, незначна елевация сегмента ST та зубець Q в aVL, відсутність приросту зубця R в V_2-V_4 , високі зубці T в V_2-V_4 .

Рентгенографія органів грудної клітки: легені, серце, аорта без патологічних змін. КТ головного мозку: видимих вогнищевих змін у речовині головного мозку не виявлено; серединні структури не зміщені; борозни і щілини незначно дифузно розширені, шлуночкова система симетрична, відповідає об'єму головного мозку; кісткових змін у склепінні черепа не виявлено. КТ легень: у задньобазальних сегментах лівої легені простежується зниження її пневматизації, контур якої чіткий, нерівний; у плевральних порожнинах невелика кількість рідини шириною до 1,2 см; картина, враховуючи анамнез, більше відповідає аспіраційній пневмонії зліва.

14.12.19 р. о 5:00 у зв'язку з наростанням дихальної недостатності (тенденція до зниження SpO_2 , збільшення частоти дихання, послаблення роботи скелетної мускулатури при диханні) хворий переведений на ШВЛ у режимі керованої вентиляції. У зв'язку з нестабільністю гемодинаміки з тенденцією до гіпотензії (АТ — 90–80/40 мм рт.ст.) налагоджена інотропна підтримка (дофамін — 20 мкг/кг/хв). Діурез — 150 мл.

На підставі даних клініки, об'єктивного огляду, лабораторно-інструментальних даних встановлено діагноз: гостре пероральне отруєння етиленгліколем тяжкого ступеня (від 13.12.2019 р.) із розвитком поліорганної недостатності: токсична енцефалопатія, токсична нефропатія з розвитком гострої ниркової недостатності в стадії олігурії, токсична кардіоміопатія з порушенням серцевого ритму за типом персистуючої форми фібриляції передсердь з успішною медикаментозною кардіоверсією (14.12.2019 р.), токсичний гепатит, порушення водно-електролітного та кислотно-основного обміну в стадії декомпенсації. Аспіраційна пневмонія в базальних сегментах нижньої частки лівої легені, середньотяжкий перебіг. Хронічний панкреатит, загострення.

З урахуванням тяжкості стану, нестійкої гемодинаміки, олігурії, декомпенсації КОС хворому проведена нирково-замісна терапія методом низькопоточ-

ної гемодіалізації за допомогою апарата INNOVA (бікарбонатний діаліз), діалізатор PolyPure 16, заміна діалізатора через 8 годин. Швидкість кровотоку — 70–130 мл/хв, потік діалізату — 500–800 мл/хв. Гемодіалізація в об'ємі 12,5 л із заміною розчинами Рінгера малату і Рінгера лактату. Це дозволило добитися корекції метаболічного ацидозу.

15.12.19 р. Загальний стан хворого тяжкий. Пацієнт у медикаментозному сні з метою адаптації до апарата ШВЛ. Без седативіє приходить до свідомості, проте чинить опір апарату ШВЛ, що спричиняє зниження SpO_2 . Зіниці вузькі, реакція на світло збережена. Температура тіла 37,5 °С. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті, вологі на дотик. Дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах з обох сторін. Тони серця ослаблені, ритмічні. Пульс — 100/хв. АТ — 130/80 мм рт.ст. (утримується самостійно). Живіт м'який, перистальтика вислуховується. Добовий діурез — 1600 мл.

Дані лабораторно-інструментальних методів дослідження: загальний аналіз крові: лейкоцити — $6,1 \times 10^9$ /л, еритроцити — $3,90 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 114 г/л, тромбоцити — $85,0 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів — 6 мм/год; загальний аналіз сечі: білок і цукор відсутні, плоский епітелій — в помірній кількості, еритроцити — 5–7, лейкоцити — 10–16–20; біохімічний аналіз крові: загальний білок — 66 г/л, альбумін — 48 г/л, креатинін — 109 мкмоль/л, сечовина — 2,8 ммоль/л, КФК — 184 Од/л, КФК-МВ — 24,7 Од/л, ЛДГ — 919 Од/л, АСТ — 191 Од/л, АЛТ — 122 Од/л, білірубін — 12,0 мкмоль/л, амілаза — 301 Од/л, кальцій — 2,5 ммоль/л, калій — 4,09 ммоль/л; коагулограма: протромбін плазми крові — 66 %, фібриноген — 3,2 г/л; кислотно-основний стан крові: рН — 7,376, PCO_2 — 52,0, PO_2 — 115,0, A-aDO₂ — 99, RI — 0,88.

Пацієнт перебував у ВРІТ протягом 6 днів. Проводилась посиндромна і симптоматична терапія. Використовувалися препарати для покращання метаболічних процесів у головному мозку (ліра, гліатон), антибіотикотерапія (мепенам 1000 мг 3 рази на добу).

Для подальшого лікування і спостереження пацієнт був переведений у терапевтичне відділення. При огляді скаржився на загальну слабкість, слабкість у м'язах. Об'єктивно: шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. При аускультатії в легенях дихання везикулярне, хрипів немає. Частота дихання — 14/хв. Тони серця ослаблені, ритмічні. АТ — 145/90 мм рт.ст. Пульс — 76/хв, задовільних властивостей. Живіт м'який, чутливий при пальпації в епігастрії. Печінка по краю реберної дуги. Сечовипускання вільне, безболісне. Добовий діурез — 2400 мл.

Після проведеного лікування стан пацієнта покращився. Видільна функція нирок відновилася. Загальноклінічні і біохімічні аналізи крові в межах норми.

Наведена клінічна маніфестація гострого отруєння ЕГ у пацієнта є класичною і відповідає літературним даним. Незважаючи на високу летальність загалом (до 75 %), цей пацієнт виписаний зі стаціонару в задовільному стані, у тому числі завдяки використанню екстракорпоральних методів лікування.

Висновки

Отруєння технічними рідинами посідають помітне місце серед побутових отруєнь. Гострі отруєння даними речовинами бувають вкрай тяжкими і нерідко призводять до смертельних наслідків. Проблема гострих отруєнь етильмісними рідинами лежить у напрямку зростання захворюваності на алкоголізм в Україні. Рішення проблеми алкоголізму в Україні неминуче призведе до зниження кількості випадків отруєння технічними рідинами.

Застосування всього арсеналу засобів патогенної і симптоматичної терапії, методів реанімації в комплексі з антидотами здатне забезпечити найбільш повний терапевтичний ефект. Аналіз джерел інформації показує, що саме токсикологічні прийоми переважають над іншими у величезній когорті таких, що пов'язані з алкоголізацією населення в більшості розвинених країн світу. Широке захоплення соціальними аспектами алкоголізму дещо послабило увагу дослідників до універсальних та індивідуальних реакцій організму на алкоголь, які можуть бути використані з метою розробки ефективних засобів лікування часто смертельних інтоксикацій.

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

Список літератури

1. Ахметов И.Р. Госпитализации в токсикологическое отделение и реанимацию. Сравнительный анализ. Материалы Рос. науч. конф. «Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности». Санкт-Петербург, 2001. С. 363-364.
2. Ахметов К.Ж., Турдалина А.К., Кульмырзаева Н.К. Отравление алкоголем и его суррогатами. Медицинский журнал Западного Казахстана. 2010. № 1(25). С. 100-102.
3. Бережной Р.В. Судебно-медицинская экспертиза отравлений техническими жидкостями. Москва: Медицина, 1977. 208 с.
4. Бонитенко Е.Ю. Сравнительная характеристика отравлений этиленгликолем и его эфирами. Российский биомедицинский журнал. 2003. Т. 4. С. 486-490.
5. Доклад о профилактике детского травматизма в Европе. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2009. 98 с.
6. Кравченко А.М., Малаева Е.Г., Худяков И.А. Клинический случай острого отравления этиленгликолем. Проблемы здоровья и экологии. 2016. № 2(48). С. 90-95.
7. Куразов Б.Р. Гемодиализная терапия при отравлениях этиленгликолем. Клинический случай. Вестник КазНМУ. 2013. № 2. 232 с.
8. Курляндский Б.А., Филов В.А. Общая токсикология. Москва: Медицина, 2002. 608 с.
9. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. Москва: Медицина, 1999. 416 с.
10. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. Москва: Медицина, 2000. 434 с.
11. Лужников Е.А. Неотложная клиническая токсикология: Руководство для врачей. Москва: Медпрактика, 2007. 608 с.
12. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цибулькин Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. Санкт-Петербург: Интермедика, 1998. Т. 1. 304 с.

13. Машанов А.В., Юшков Г.Г. К вопросу об антидотном лечении острых отравлений алкоголем, его суррогатами и оксидом углерода: аналитический обзор. Вестник АГТА. 2008. Т. 2. № 1. С. 89-92.

14. Никонов В.В., Курсов С.В., Иевлева В.И. Особенности клинической картины острых отравлений некоторыми суррогатами алкоголя: кардиодепрессивный эффект. Медицина неотложных состояний. 2014. № 6(61). С. 175-179.

15. Нургалеев Е.В., Имамов А.А. Отравление алкоголем и его суррогатами. Тез. док. 2-го съезда токсикологов России, 10–13 ноября 2003. Москва, 2003. С. 389-390.

16. Овсюк Ю.А., Жукова А.А., Зиновкин Д.А. Патоморфологические изменения во внутренних органах человека и белой крысы при отравлении этиленгликолем. Проблемы здоровья и экологии. 2010. № 1(23). С. 107-109.

17. Разводовский Ю.Е. Алкоголь и фатальный травматизм. Медицинские новости. 2011. № 3. С. 51-53.

18. Шашкова О.Н., Изатулин В.Г., Зобнин Ю.В. Состояние костномозгового кроветворения и некоторых паренхиматозных органов в условиях токсического стресса при отравлении этиленгликолем. Сибирский медицинский журнал. 2002. Т. 32. № 3. С. 31-32.

19. Buller G.K., Moskowitz C.B., Eckardt K. The Role of Hemodialysis and Fomepizole in Ethylene Glycol Intoxication. J. Nephrol.

Therapeut [Electronic resource]. 2012. № 10. Mode of access: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0959.S10-004>.

20. Dianyi Yu. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine (CSEM) Ethylene Glycol and Propylene Glycol Toxicity. [Electronic resource]. 2003. P. 65. Mode of access: <http://www.atsdr.cdc.gov/csem/egpg/docs/egpg.pdf>.

21. Eder A.F. Ethylene glycol poisoning: toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis. Clinical Chemistry. 1998. Vol. 44. № 1. P. 168-177.

22. Kristen H. Ethylene Glycol toxicity. Clinical toxicology review. 2003. Vol. 25. № 2. P. 9-11.

23. Latus J. Ethylene glycol poisoning: a rare but life-threatening cause of metabolic acidosis — a single-centre experience. Clinical Kidney Journal. 2012. № 5(2). P. 120-123.

24. Peterson C.D. Ethylene glycol poisoning. Pharmacokinetics during therapy with ethanol and hemodialysis. New Engl. J. Med. 1981. Vol. 304. № 1. P. 21-23.

25. Scalley R.D. Treatment of ethylene glycol poisoning. American Family Physician. 2002. № 66(5). P. 807-813.

Отримано/Received 28.01.2020

Рецензовано/Revised 18.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.03.2020 ■

Стадник С.Н., Породко Б.С.

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов, Украина

Острое отравление этиленгликолем в клинической практике

Резюме. Отравления являются постоянной проблемой клинической медицины. Их частота возрастает пропорционально урбанизации населения и росту потребления химических средств в домашнем хозяйстве. В общем количестве острых и хронических отравлений преобладают бытовые отравления, составляющие 90 %. Львиную долю среди них занимают отравления алкоголем и его суррогатами. Особое место среди острых отравлений суррогатами алкоголя занимают отравления этиленгликолем. Согласно статистическим данным, отравления этиленгликолем занимают второе место среди интоксикаций техническими жидкостями. Доступность и недостаточная информированность населения о ядовитых свойствах этиленгликоля служат условием для возникновения отравлений. Клиника интоксикации этиленгликолем характеризуется развитием

трех последовательных стадий: первая — угнетение центральной нервной системы (наркотическая фаза); вторая — токсическое поражение сердца, легких; третья — токсическое поражение печени и почек. Применение всего арсенала средств патогенной и симптоматической терапии, методов реанимации в комплексе с антидотами способно обеспечить наиболее полный терапевтический эффект. В статье представлено описание клинического случая острого отравления этиленгликолем, приведены результаты диагностических мероприятий, динамика клинических проявлений и лабораторных показателей, описано лечение пациента, показана роль гемодиализной терапии при отравлениях этиленгликолем.

Ключевые слова: острое отравление; суррогаты алкоголя; этиленгликоль; гемодиализ

S.M. Stadnik, B.S. Porodko

Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine

Acute ethylene glycol poisoning in clinical practice

Abstract. Poisoning is an ongoing problem in clinical medicine. Its frequency increases in proportion to the urbanization of the population and the increase in the consumption of chemicals in the household. In the total number of acute and chronic poisoning, household poisoning prevails, accounting for 90 %. The lion's share among them is alcohol poisoning and its substitutes. Ethylene glycol poisoning occupies a special place among acute poisoning with alcohol substitutes. According to the statistics, ethylene glycol poisoning occupies the second among intoxications with technical fluids. The availability of ethylene glycol and lack of public awareness about its poisonous properties is a condition for the occurrence

of poisoning. The clinical picture of ethylene glycol intoxication is characterized by the development of three successive stages: the first stage — CNS depression (narcotic phase), the second stage — toxic lesions of the heart and the lungs, the third stage — toxic lesions of the liver and kidneys. The article presents a case report of acute ethylene glycol poisoning, gives the results of the diagnostic activities, the dynamics of the clinical manifestations and laboratory parameters, describes the treatment of a patient. The role of hemodialysis therapy in cases of ethylene glycol poisoning is shown.

Keywords: acute poisoning; surrogate alcohol; ethylene glycol; hemodialysis

УДК 616.37-002-07-08

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207943

Чуклін С.М., Чуклін С.С., Попик П.М., Шершень Г.В.
Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Діагностика й лікування гострого панкреатиту: огляд сучасних рекомендацій (частина 1)

Резюме. Сучасні дослідження обґрунтовують найкращу тактику у хворих на гострий панкреатит. Вона включає ранню діагностику, визначення етіологічних факторів, адекватну візуалізацію, оцінку ступеня тяжкості захворювання. У статті наведено огляд сучасних національних і міжнародних рекомендацій з гострого панкреатиту, отриманих з бази Medline з 2013 до 2020 року. Висвітлюються основні критерії для своєчасного встановлення діагнозу. Розглянутий підхід до визначення етіологічної причини захворювання. Вказується на важливість встановлення ступеня тяжкості гострого панкреатиту, для чого використовуються клінічні, лабораторні та радіологічні методи обстеження, різноманітні інтегральні шкали. Визначаються доцільність і терміни використання візуалізації: ультрасонографії, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії.

Ключові слова: гострий панкреатит; рекомендації; діагностика

Вступ

Гострий панкреатит (ГП) — це захворювання, що часто зустрічається у клінічній практиці. Більшість випадків є легкими й перебігають без ускладнень, проте у 10–20 % хворих виникає некротичний панкреатит. У цих пацієнтів може бути складний перебіг захворювання з тривалою госпіталізацією, зі смертністю до 20–30 % у випадках інфікування некрозу. Вдале лікування таких пацієнтів потребує мультидисциплінарного підходу за участю хірурга, гастроентеролога, інтервенційного радіолога, спеціаліста з критичних станів, експерта з харчування.

Протягом останнього десятиліття відбувся прогрес у розумінні проявів ГП та його перебігу. Ефективність лікування хворих на ГП ґрунтується на точній діагностиці, правильному використанні візуалізаційних методів дослідження, інфузійної терапії, антибіотиків, харчової підтримки, а також типу й часу ендоскопічного, радіологічного та/або хірургічного втручання. Підходи залежать від того, чому надають перевагу спеціалісти в різних клінічних установах.

У 2012 році були прийняті міжнародні рекомендації з діагностики й лікування хворих на ГП [1]. Починаючи з 2013 року опубліковано декілька національних і міжнародних настанов з ГП, пошук яких був здійснений за базою MEDLINE на платформі PubMed:

- Керівництво Американського коледжу з гастроентерології (American College of Gastroenterology) з лікування ГП [2].
- Корейські клінічні настанови з ГП [3–6].
- Німецьке керівництво з діагностики й лікування ГП [7].
- Рекомендації Італійської асоціації з вивчення підшлункової залози (Italian Association for the Study of the Pancreas — AISP) з лікування тяжкого ГП [8].
- Клінічні настанови з ГП Угорської дослідницької групи з підшлункової залози (Hungarian Pancreatic Study Group) [9].
- Позиційний документ Каталонського товариства гастроентерологів (Catalan Society of Gastroenterology), Каталонського товариства хірургів (Catalan Socie-

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

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

Для кореспонденції: Чуклін Сергій Миколайович, доктор медичних наук, професор, Львівська обласна клінічна лікарня, вул. Некрасова, 4, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; контактний тел.: +38 (050) 989-25-59.

For correspondence: Serge Chooklin, MD, PhD, Professor, Lviv Regional Clinical Hospital, Nekrasova st., 4, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +38 (050) 989-25-59.

ty of Surgery) і Каталонського товариства підшлункової залози (Catalan Society of the Pancreas) з оцінювання та лікування ГП [10].

— Японські рекомендації з лікування ГП [11].

— Канадські клінічні рекомендації з лікування ГП [12].

— Рекомендації Польського клубу панкреатологів з лікування ГП [13].

— Практичні настанови Східної асоціації США з хірургії травм (Eastern Association for the Surgery of Trauma) з хірургічного лікування некротичного панкреатиту [14].

— Рекомендації Гепатопанкреатобіліарної асоціації Шрі-Ланки (Sri Lanka Hepato-Pancreato-Biliary Association) з лікування ГП [15].

— Китайський консенсус з інтегративної діагностики та лікування ГП [16].

— Міждисциплінарне керівництво Європейського товариства зі шлунково-кишкової ендоскопії (European Society of Gastrointestinal Endoscopy — ESGE) з ендоскопічного лікування гострого некротичного панкреатиту [17].

— Керівництво Американської гастроентерологічної асоціації (American Gastroenterological Association) з початкового лікування ГП [18].

— Рекомендації Американської асоціації з хірургії травми (American Association for the Surgery of Trauma) з екстреної загальної хірургії [19].

— Керівництво з панкреатиту Національного інституту з охорони здоров'я і передового досвіду (National Institute for Health and Care Excellence) Великої Британії [20].

— Наставови Всесвітнього товариства з невідкладної хірургії (World Society of Emergency Surgery — WSES) щодо лікування тяжкого ГП [21].

— Тайваньські консенсусні рекомендації з ГП [22].

— Критерії відповідності ГП Американського коледжу радіології (American College of Radiology — ACR) [23].

— Наставови Європейського товариства з клінічного харчування і метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism — ESPEN) щодо клінічного харчування при гострому і хронічному панкреатиті [24].

— Оновлення клінічної практики Американської гастроентерологічної асоціації (American Gastroenterological Association) з лікування некротичного панкреатиту [25].

Аналізуючи ці статті, ми підсумували основні діагностичні критерії та лікувальну стратегію у пацієнтів з ГП, невірні проблеми. Ці рекомендації, звичайно, не звільняють фахівців від відслідковування нових багатодисциплінарних рандомізованих досліджень, результати яких можуть уточнювати або змінювати дані настанови.

Діагностика

Гострий панкреатит найчастіше діагностується при гострих болях у верхній частині черевної порожнини, підвищенні рівня панкреатичних ферментів у крові та відповідних візуалізаційних ознаках при

радіологічному дослідженні. Точний діагноз і визначення причини необхідні для оцінки ступеня тяжкості ГП та відповідного лікування. Проте діагностика часто ускладнюється, оскільки результати тестів неоднозначні або треба віддиференціювати ГП від інших захворювань органів черевної порожнини. Базуючись на численних дослідженнях, що стосуються ГП, у багатьох країнах світу розробляються та використовуються керівні принципи, до яких також входять діагностичні критерії.

Коли у пацієнта з черевним болем підозрюється ГП, слід оцінити п'ять кроків [16]: 1) необхідно підтвердити чи заперечити наявність ГП; 2) потрібно оцінити тяжкість захворювання та прогноз, базуючись на ускладненнях, функції органа, морфології підшлункової залози; 3) встановити етіологію захворювання, наприклад біліарні фактори (жовчні камені, інфекції, обструкція), пухлинні чинники (підшлункова залоза, жовчні шляхи, дванадцятипала кишка, періампулярна зона) та інші фактори, зокрема гіперліпідемію; 4) важливим є встановлення наявності основних чи супутніх захворювань; 5) ГП необхідно віддиференціювати від хронічного.

У пацієнтів, в яких наявні хоча б дві з трьох наведених ознак і в яких були виключені інші захворювання підшлункової залози, можна встановити діагноз ГП [1–3, 7, 9–11, 13, 15, 16, 22]:

1. Абдомінальний біль і м'язовий захист в епігастрії.
2. Підвищення рівня амілази або ліпази в сироватці крові щонайменше у 3 рази.
3. Ознаки ГП при радіологічному обстеженні (ультрасонографія (УСГ), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ)).

Найважливіші клінічні симптоми при підозрі на ГП — гострий біль і болочість у верхніх відділах живота [3].

Біохімічний тест, який найчастіше використовується для діагностики ГП, — визначення рівня сироваткової амілази, проте аналіз ліпази у сироватці крові є кориснішим [3, 11, 12], оскільки вона має вищу чутливість та специфічність [7]. Щоб підтвердити діагноз, потрібно 3-кратне підвищення ліпази у сироватці крові над верхньою межею норми [12, 21]. Але також треба враховувати обмежену чутливість (64–100 %) ліпази, оскільки її підвищення можливе також при інших захворюваннях, таких як виразкова хвороба, карцинома шлунка, захворювання гепатобіліарної системи, цукровий діабет [7]. Проте у випадку неможливості визначити ліпазу рекомендовано визначати панкреатичну амілазу в сироватці крові [11, 12]. Водночас зазначається, що діагноз ГП не повинен ґрунтуватися на визначенні активності лише одного ферменту через неоднозначну чутливість та специфічність, а також негативну й позитивну прогностичну цінність одного параметра [13]. Амілаза та ліпаза в сироватці крові мають у першу чергу діагностичну цінність, а не є показником тяжкості захворювання. Отже, повторні дослідження після встановлення діагнозу не показані [15].

Для швидкої діагностики ГП може бути також корисним визначення рівня трипсиногену-2 у сечі [11].

Одночасно при госпіталізації хворого на ГП повинні проводитись базові лабораторні дослідження [15, 16]: загальноклінічний аналіз крові, С-реактивний білок (СРБ), азот сечовини, креатинін, електроліти, аспаратамінотрансфераза (АсАТ)/аланінамінотрансфераза (АлАТ), білірубін, лужна фосфатаза, гази крові (у пацієнтів при порушеннях гемодинаміки, олігурії, тахіпноє), ліпіди крові, глюкоза крові, електроліти, загальноклінічний аналіз сечі, глікований гемоглобін, рівень інсуліну, а також С-пептид, цитокіни (інтерлейкін (ІЛ)-6, ІЛ-10), прокальцитонін.

Етіологічні чинники

Визначення етіології захворювання важливе при ГП, для чого слід враховувати анамнестичні дані (перенесений ГП, споживання алкоголю, вживання наркотиків, гіперліпідемія, травми, нещодавні інвазійні процедури (ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ)), сімейну історію (захворювання підшлункової залози), фізикальний огляд, лабораторні дослідження (печінкові ферменти, кальцій, тригліцериди) та візуалізацію (абдомінальна УСГ) [1, 3, 9, 11]. У пацієнтів з ГП причину виникнення захворювання бажано визначити протягом 3 год від моменту встановлення діагнозу [11].

Найпоширенішими етіологічними чинниками ГП є жовчнокам'яна хвороба, у тому числі мікролітіаз і біліарний сладж, і алкоголь [13, 20]. Проте не можна завжди стверджувати, що ГП у людини пов'язаний з алкоголем лише тому, що вона його вживає [20]. Під час діагностування етіологічного чинника діагноз біліарного ГП повинен визначатися як найважливіша та ургентна проблема, оскільки це значно впливає на лікування, наприклад, проведення ендоскопічної папілотомії [11]. Ризик ГП в осіб з жовчнокам'яною хворобою більший у чоловіків та у випадках малих каменів [10]. Біліарна етіологія підозрюється, якщо пацієнт раніше мав жовчні кольки, якщо є зміни у печінкових пробах протягом перших 48 годин після початку ГП, а про холелітіаз свідчить ультразвукове дослідження живота [10]. Визначення рівнів гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази, білірубину як параметрів холестази, а також АлАТ, АсАТ можуть вказувати на біліарний генез панкреатиту [7, 11]. Хоча не існує окремого біохімічного параметра для встановлення біліарного чинника, підвищення АлАТ більш ніж у 3 рази від норми протягом 48 год від появи симптомів, скоріше, свідчить про біліарний генез (позитивна передбачувана цінність більше від 85 %) [7]. Окреме підвищення ГГТ у комбінації з підвищенням середнього об'єму еритроцитів вказує на етанолотоксичну причину захворювання [7].

В інших випадках слід розглядати менш поширені причини, які включають [10, 20]: гіпертригліцеридемію, гіперкальціємію, генетичні мутації (PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC, CASR, CLDN2), інфекції, травми підшлункової залози, дисфункцію сфінктера Одді, пухлини підшлункової залози або ампулярні

новоутворення, васкуліт, автоімунні панкреатити, ліки, ЕРХПГ або пункцію підшлункової залози під контролем ендоскопії. Незважаючи на все це, після вичерпного діагностичного дослідження 10–20 % випадків залишаються без визначеного етіологічного чинника [10].

У пацієнтів з ідіопатичним ГП не слід нехтувати негативною картиною щодо каменів жовчного міхура після повторної абдомінальної УСГ, оскільки є можливим мікролітіаз, пухлина та хронічний панкреатит [9, 13]. Біліарну етіологію при цьому слід виключити двома ультразвуковими обстеженнями [21]. Також рекомендується проводити ендоскопічну ультрасонографію (ЕУСГ) [1, 9, 13, 21]. Якщо ЕУСГ є негативною, треба провести стимульовану секретинном магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ) [1, 9, 13].

Якщо етіологія ГП не визначена після другого нападу, необхідне генетичне дослідження [1, 15], особливо у молодих пацієнтів (< 30 років), якщо немає очевидних причин і є сімейний анамнез захворювання підшлункової залози [2]. Якщо в родині пацієнта зустрічався гострий або хронічний панкреатит, то можливий підвищений ризик розвитку аденокарциноми, тому рекомендується аналіз для виявлення екзонів -2 і -3 у гені PRSS1 [9]. Також рекомендуються дослідити CPA1, SPINK1, CTSC та CFTR [9, 13]. Якщо повне секвенування генів ризику неможливе, принаймні рекомендуються такі генетичні тести [9]: 1. Ген PRSS1, екзон-2 та екзон-3; найпоширеніші мутації: с.А16V, р.Н29І, р.Р122С та р.Р122Н. 2. Ген CPA1, екзон-7, екзон-8 та екзон-10; найпоширеніші мутації: р.V251М, р.Н256К, р.У308Н та р.Р382W. 3. Ген SPINK1, екзон-3; найпоширеніші мутації: р.Н34S та с.194+2Т>С. 4. Ген CTSC, екзон-3 та екзон-7; найпоширеніші мутації: р.G60G, р.В235І, р.Р254W та р.К247_Р254del. 5. Ген CFTR, екзон-4 та екзон-11; найпоширеніші мутації: р.Р117Н та р.F508del.

У пацієнта старше 40 років як можлива причина ГП повинна розглядатися пухлина підшлункової залози [2]. При концентрації тригліцеридів сироватки крові > 1000 мг/дл потрібно запідозрити гіпертригліцеридемічний ГП [2, 15, 21]. Якщо іонізований кальцій у сироватці вище від норми, слід обстежити хворого на первинний гіперпаратиреоз [15].

Медикаменти є рідкісною причиною виникнення ГП. Приймання медикаментів, що потенційно можуть викликати панкреатит в окремих випадках, не доводить причинно-наслідковий зв'язок [7].

Медикаменти, що можуть спричинити ГП

Клас І

1а. Описані випадки та нова атака панкреатиту після прийому таких медикаментів: арабінозид, безафібрат, карбімазол, еналаприл, фуросемід, ізоніазид, кодеїн, месалазин, метронідазол, статини, тетрацикліни.

1б. Плюс також є інші причини для ГП, наприклад жовчні камені, алкоголь: амідарон, азатіоприн, дексаметазон, ламівудин, лозартан.

Клас II

Медикаменти, що викликають віддалений в часі ГП більш ніж у 75 % випадків: L-аспарагіназа, естрогени, пропופол, тамоксифен.

Клас III

2 або більше випадки: аледронат, каптоприл, гідрохлортиазид, метформін, преднізолон.

Клас IV

1 випадок: АКТГ, 5-флуорурацил, раміприл, такролімус.

Оцінка тяжкості ГП

У пацієнтів з ГП приблизно 50 % летальних випадків спостерігаються протягом двох тижнів від початку захворювання, тому необхідно провести оцінку відповідної тяжкості ГП, щоб забезпечити адекватне лікування, визначивши пацієнтів, в яких очікується тяжкий панкреатит [4]. Це може бути корисним для подання рекомендацій установам, які надають допомогу таким пацієнтам. Крім того, важливо постійно оцінювати тяжкість панкреатиту, оскільки спочатку легкий або помірний перебіг може перейти у тяжкий.

Наявність локальних або системних ускладнень, органної недостатності, погіршення попередніх супутніх захворювань і смертність визначають тяжкість ГП. Важливо передбачити з ранньою надійністю потенційну тяжкість та можливу еволюцію панкреатиту з метою встановлення адекватних терапевтичних заходів [2, 10].

Рекомендується оцінити ГП за ступенем тяжкості як легкий, середньої тяжкості та тяжкий [13, 22], бажано за допомогою класифікації Атланти [15–17]. Легкий і тяжкий ГП розрізняють залежно від наявності або відсутності органної недостатності у перші 24 год від моменту надходження (шкала Marshall > 2 бали), а середньотяжкий і тяжкий — залежно від того, чи може органна недостатність зникнути протягом 48 год або ні [16]. Водночас зауважується, що обидві нові системи класифікації, переглянута класифікація Атланти і класифікація ГП на підставі детермінантної ознаки, є подібними за встановленням діагнозу та ступеня тяжкості ГП [21].

Європейське товариство зі шлунково-кишкової ендоскопії (ESGE) пропонує розглянути, крім рівня тяжкості, наявність або відсутність інфікованого некрозу, а також множинну або поодинокую стійку органну недостатність як додаткові прогностичні чинники [17].

Передбачаючи ступінь тяжкості ГП, слід враховувати також клінічні дані пацієнта, лабораторні дослідження та результати візуалізації [22].

Для прогнозування ступеня тяжкості ГП рекомендується використовувати різноманітні оціночні шкали: BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) або APACHE 0, Ranson, HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score), залежно від досвіду центру [4, 11, 13, 16]. Проте використання цих шкал в повсякденній практиці є досить складним [7].

Рекомендується проводити оцінку тяжкості негайно після встановлення діагнозу та повторювати через певний час (24, 48 год і через 7 днів після гос-

піталізації) [11]. Найкращими для передбачення виникнення органної недостатності є JSS (Japan Severity Score) та BISAP [11]. BISAP пропонується використовувати протягом перших 24 годин після надходження як ранній предиктор тяжкості та смертності при ГП [17, 21]. JSS має найкращу здатність оцінки в перші 48 годин після госпіталізації [11]. APACHE II повинна бути оцінена при надходженні та щодня протягом перших 72 годин після госпіталізації [12, 21]. Оцінка APACHE II від 8 та вище при надходженні або у перші 72 години підтверджує тяжкий ГП і прогнозує гірший клінічний перебіг.

Індивідуальні біохімічні показники, як ті, що вказують на активацію запального процесу (наприклад, СРБ, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, прокальцитонін), так і ті, що свідчать про ускладнення зі сторони інших органів (estimated glomerular filtration rate — eGFR, neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL, креатинін, soluble urokinase plasminogen activator receptor — suPAR, гематокрит), можуть бути корисними при попередній оцінці стану пацієнта із ГП [13].

Вважають, що гематокрит > 44 % є незалежним фактором ризику некрозу підшлункової залози [21]. Прокальцитонін — найчутливіший лабораторний тест на виявлення інфекції підшлункової залози, а його низькі показники у сироватці крові є сильними негативними предикторами інфікованого некрозу [21]. Рівень сироваткового СРБ 150 мг/л і більше, базально або протягом перших 72 годин, свідчить про тяжкий ГП і є предиктором складнішого клінічного перебігу [12, 15, 21].

Тяжкий ГП також слід діагностувати, якщо у пацієнта проявляються ознаки стійкої органної недостатності більше 48 годин, незважаючи на відповідну внутрішньовенну інфузійну терапію [12].

Крім того, для прогнозування тяжкого ГП рекомендується оцінювати наявність синдрому системної запальної відповіді (SIRS) протягом 48 годин [1, 9, 15]. Якщо він стійкий, то підтверджується тяжкий ГП.

Водночас під час госпіталізації пропонується тривимірний підхід для прогнозування перебігу ГП, який включає фактори ризику пацієнта (вік, супутня патологія, індекс маси тіла), клінічну прогностичну ознаку (стійкий SIRS) та відповідь на початкове лікування (стійкий SIRS, сечовина, креатинін) [1, 9].

Клінічні дані, пов'язані з тяжким перебігом, для початкової оцінки ризику [2]

Характеристика пацієнта

Вік > 55 років.

Ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²).

Змінений психічний статус.

Супутня хвороба.

Синдром системної запальної відповіді (SIRS)

Наявність > 2 з таких критеріїв:

— пульс > 90 уд/хв;

— дихання > 20/хв або PaCO₂ > 32 мм рт.ст.;

— температура > 38 °C або < 36 °C;

— кількість лейкоцитів > 12000 або < 4000 клітин/мм³ або > 10 % незрілих нейтрофілів (паличкоядерні).

Лабораторні дані

Азот сечовини > 20 мг/дл.

Зростання азоту сечовини.

Гематокрит > 44 %.

Зростання гематокриту.

Підвищений креатинін.

Рентгенологічні дослідження

Плевральний випіт.

Легеневі інфільтрати.

Кілька або великі позапанкреатичні скупчення.

Зазвичай неможливо оцінити очікуваний перебіг ГП на підставі лише лабораторних показників [7]. Підвищення рівня сечовини у сироватці > 9 ммоль/л (25 мг/дл BUN) як прояв зниження ниркової функції та підвищення потреби в інфузії є єдиним лабораторним показником в перші 24 год, який істотно корелює з летальністю [7]. ESGE пропонує використовувати рівень азоту сечовини в крові (BUN) \geq 23 мг/дл (8,2 ммоль/л) як предиктор стійкої недостатності органів через 48 годин після надходження [17]. Підвищення рівня сироваткового креатиніну протягом перших 48 год може бути показником розвитку панкреонекрозу [7], а сечовина > 20 мг/дл є незалежним предиктором смертності [21].

Проста рентгенографія грудної клітки, сироватковий СРБ, азот сечовини в сироватці крові та вимірювання креатиніну в сироватці крові необхідні тому, що оцінка тяжкості, яка ґрунтується виключно на клінічних симптомах та ознаках, є менш надійною [4].

Для оцінки тяжкості ГП слід також проводити контрастну абдомінальну комп'ютерну томографію (КП-КТ), а при тривалій недостатності, септицемії та погіршенні клінічних проявів слід враховувати можливість додаткового обстеження [4]. Для оцінки тяжкості можна використовувати КТ-класифікацію Balthazar, модифікований КТ індекс тяжкості [4, 16, 17].

Візуалізація

При підозрі на ГП рекомендовано проведення УСГ [2, 11, 23] до 48–72 годин від появи симптомів [23], яка допомагає візуалізувати збільшення підшлункової залози та запальні зміни в ній. Водночас вважають, що в діагностиці ГП ультразвукове дослідження органів черевної порожнини не є корисним [11, 13], проте його рекомендується використовувати в контексті диференціальної діагностики та/або визначення можливої етіології ГП, оскільки воно допомагає виявити жовчні камені та розширення жовчних протоків [3, 7, 10, 12, 13, 15, 16, 21, 22]. Окрім цього, можлива візуалізація асциту, а кольорова доплер-УСГ є корисною для діагностування псевдоаневризми всередині псевдокісти.

Слід пам'ятати, що в більш ніж 50 % випадків ідіопатичного ГП можна визначити біліарну причину захворювання — так званий жовчний сладж (мікролітіаз) [13]. Метод діагностики, що дає змогу вірогідно оцінити ураження жовчного міхура та скриті камені у жовчній протоці, які не завжди видно при класичному ультразвуковому дослідженні, — це ЕУСГ [13, 21].

Виконання КТ або МРТ живота у кожного пацієнта з ГП, особливо у пацієнтів із прогнозованою легкою

формою захворювання, є безпідставним [10, 13]. Проте у пацієнтів з підозрою на ГП абдомінальна КТ є дуже корисним діагностичним інструментом [3, 21], але зазвичай повинна проводитись вибірково [2, 7, 9, 12, 13, 15, 22], коли: 1) пацієнта турбує значний біль у животі та для диференціальної діагностики, або 2) у пацієнтів з підозрою на локальні ускладнення ГП (наприклад, перитоніт), 3) у пацієнтів з прогнозованим тяжким або середньої тяжкості ГП, стан яких не покращується протягом 48–72 годин. Якщо існують сумніви щодо наявності ГП, рекомендується також проведення КТ черевної порожнини та нижньої частини грудної клітки для підтвердження діагнозу [16].

ESGE пропонує виконувати КТ (зображення поперечного січення) при надходженні, коли існує діагностична невизначеність; протягом першого тижня від початку (через 72 години від появи симптомів), коли немає відповіді на консервативне лікування; з 2-го по 4-й тиждень для оцінки еволюції ускладнень; а після 4-го тижня, щоб планувати подальшу тактику та контролювати реакцію на лікування [17]. Проте японські медики вважають, що у відділеннях, де проводиться лікування тяжкого ГП, необхідно проведення КТ з контрастуванням у перші 3 год після початкового лікування [11]. Необхідно дослідити неконтрастовану ділянку та визначити поширення захворювання, оцінити тяжкість захворювання залежно від ступеня на КТ.

Багато настанов підкреслюють, що оптимальний термін для первинної КТ, якщо потрібно, становить принаймні 48–72 [12] або 72–96 годин після початку симптомів [1, 7, 9, 10, 15, 21], щоб оцінити наявність та розширення некрозу та виявити місцеві ускладнення. Друга КТ протягом першого тижня не є необхідною [16], але при тяжкому ГП (КТ індекс тяжкості \geq 3) показано подальше контрастно-підсилене сканування через 7–10 днів від початкового КТ [21]. ESGE пропонує використовувати КП-КТ як спосіб першочергової візуалізації при надходженні, коли показано, і до 4-го тижня від початку при відсутності протипоказань [17].

Рекомендується мультидетекторна КТ (зрізи 5 мм або менше) з внутрішньовенним контрастуванням від 100 до 150 мл зі швидкістю 3 мл/с у паренхіматозній і/або портальній венозній фазі (50–70 с затримки) [1, 9].

КТ з контрастуванням рекомендована для встановлення слабо контрастованих ділянок ГП та корисна для діагностування ускладнень [11]. Виявлення збільшеної підшлункової залози, поширення запалення на перипанкреатичну жирову тканину, рідинного скупчення, псевдокісти та жирового некрозу є можливим при безконтрастній КТ. Проте діагностування й оцінка панкреонекрозу потребує КТ з контрастуванням. У випадку, якщо КТ з контрастуванням зроблена в проміжок між 4-м та 10-м днем після виникнення перших симптомів, встановити панкреонекроз можна з точністю майже 100 %.

КТ живота й таза з внутрішньовенним контрастуванням зазвичай підходить для оцінки відомого некротичного панкреатиту зі значним погіршенням клінічного статусу, включаючи різке зниження гемо-

глобіну чи гематокриту, гіпотонію, тахікардію, тахіпное, різку зміну кривої лихоманки або збільшення лейкоцитів [23].

КТ живота й таза з внутрішньовенним контрастуванням і МРТ живота з внутрішньовенним контрастуванням з МРХПГ і без нього зазвичай підходять для [23] (ці процедури є взаємодоповнюючими, тобто більш ніж одна процедура призначається послідовно або одночасно, коли кожна процедура надає унікальну клінічну інформацію щодо ефективного лікування та спостереження за пацієнтом): 1) початкової візуалізації при підозрі на ГП з початковим проявом атипичних ознак і симптомів, включаючи сумнівні значення амілази та ліпази (можливо, пов'язані з гострим пошкодженням нирок або хронічним захворюванням нирок), та коли можливий інший діагноз, ніж панкреатит (перфорація кишок, ішемія кишок тощо); 2) оцінки ГП більш ніж через 48–72 години після появи симптомів у пацієнтів, які перебувають у критичному стані, мають SIRS і тяжкі клінічні показники (наприклад, за APACHE-II, BISAP або шкалою Marshall); 3) оцінки ГП через 7–21 день після появи симптомів у пацієнтів із тривалою SIRS, тяжкими клінічними показниками, лейкоцитозом і лихоманкою; 4) оцінки ГП більш ніж через 4 тижні після появи симптомів у пацієнтів з відомими панкреатичними або перипанкреатичними скупченнями рідини, з триваючим болем у животі, ранньою насиченістю, нудотою, блюванням або ознаками інфікування.

Водночас КТ з контрастуванням та МРТ з контрастуванням є найкращими візуалізаційними дослідженнями для діагностики поширеності та об'єму абдомінального накопичення рідини, наявності й об'єму псевдокісти підшлункової залози, панкреонекрозу, відмежованого стінкою некрозу (wall-off necrosis — WON) [8]. Враховуючи рівень зображення підшлункової залози та перипанкреатичних тканин безконтрастною КТ та КТ з контрастуванням, гостре накопичення перипанкреатичної рідини (acute peripancreatic fluid collection — APFC), асоційоване з набряковою формою ГП, може бути віддиференційоване від гострого некротичного накопичення (acute necrotic collection — ANC), асоційованого з некротичним панкреатитом [11]. Оцінка гострого набрякового панкреатиту та гострого некротичного панкреатиту за допомогою безконтрастної КТ є складною, тому ангиографічна оцінка підшлункової залози за допомогою динамічної КТ з контрастуванням є необхідною. Протягом раннього етапу розвитку ГП (менше 1 тижня) диференціація APFC і ANC є складною. У ранніх фазах ГП погано виражена підшлункова залоза в артеріальній фазі динамічної КТ може бути викликана зворотною ішемією і не може бути визначена як некроз паренхіми. Але якщо гіпоконтрастрована ділянка спостерігається на динамічній КТ після 2 тижнів від появи симптомів, то варто підозрювати наявність панкреонекрозу [11]. Враховуючи форму, ступінь і внутрішні характеристики (рівень контрастування на КТ та інтенсивність сигналу на МРТ), можуть бути віддиференційовані панкреатичні псевдокісти та WON [11]. Близько 4 тижнів

після настання ANC навколо жирового некротичного фокуса з'являється капсулоподібний обідок, утворюючи форму, що називається WON. Важливо диференціювати псевдокісти, які утворюються шляхом інкапсуляції скупчення рідини внаслідок набрякового панкреатиту, від WON, який утворюється шляхом інкапсулювання некрозу внаслідок панкреонекрозу. WON має неправильну форму і поширюється не тільки на перипанкреатичні тканини і мезоколон, але також і на латеральний канал черевної порожнини. Усередині WON є суміш рідини, некрозу та жирових тканин, що робить його рівень контрастування на КТ вищим, ніж у води, і в багатьох випадках неоднорідним.

Наявність бульбашок газу на КТ може свідчити про інфікування накопичення рідини, панкреонекрозу або WON. Погіршення клінічних ознак має визначати терміни проведення досліджень [8].

Повторну КТ слід розглядати при появі нових (або нез'ясованих) доказів інфекції (наприклад, лейкоцитоз, лихоманка) без відомих джерел, новій нездатності переносити пероральне/ентеральне харчування, зміні гемодинамічного статусу або доказах кровотечі [12]. Додаткові сканування КП-КТ рекомендується проводити лише в тому випадку, якщо клінічний стан погіршується, або не спостерігається постійне поліпшення, або якщо планується інвазійне втручання [21].

Магнітно-резонансну томографію можна застосовувати замість КТ у пацієнтів, які мають протипоказання до контрастно-підсиленої КТ, і після 4-го тижня від початку, коли планується інвазійне втручання, оскільки вміст (рідкий або твердий) панкреатичних скупчень краще характеризується при МРТ та можлива оцінка цілісності протоки підшлункової залози [17]. Магнітно-резонансна томографія набагато краща, ніж КТ, для діагностування каменів жовчних протоків, які спричинили панкреатит, та геморагічного панкреонекрозу [3, 11]. Незважаючи на те, що у деяких випадках може бути складно віддиференціювати парапанкреатичний жировий некроз від скупчення рідини за допомогою КТ, МРТ дозволяє чітко виокремити жировий некроз від рідини на підставі сили сигналу. Порівняно з рідиною жировий некроз демонструє сильніші сигнали при T1-посиленому зображенні та трохи слабші сигнали при T2-посиленій візуалізації, а динамічне МРТ-зображення з гадолінієм може відображати вогнища панкреонекрозу як слабо контрастовану ділянку.

Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія є найкращим візуалізаційним методом діагностики наявності панкреатичної норичі [8], можливого холедохолітазу або пошкодження головної протоки підшлункової залози [13, 21, 22]. Вона рекомендована тільки у пацієнтів, в яких спостерігається підвищений рівень печінкових ферментів та в яких адекватно не візуалізується спільна жовчна протока або вона в нормі при УСГ [12].

КТ з контрастуванням є найкращим методом для діагностики судинних ускладнень ГП, таких як тромбоз ворітної, брижової і селезінкової вен, артерії псевдоаневризми, та активної кровотечі [8, 11]. При ГП кровотеча може виникати в ділянках від перипанкреа-

тичних тканин до брижі та мезоколону. Також може виникати розрив перипанкреатичної артерії при ГП внаслідок перипанкреатичного скупчення рідини, що спричиняє внутрішню кровотечу (псевдоаневризма).

Висновки

Гострий панкреатит найчастіше пов'язаний з біліарними або етилоксичними чинниками. Діагноз зазвичай можна встановити, якщо ви знаєте, які лабораторні параметри і методи візуалізації слід використовувати при первинній діагностиці і при перебігу захворювання. Гострий панкреатит може завершитися після набрякової форми або може перейти у тяжкий некротичний. Основна небезпека для життя хворого виникає при розвитку поліорганної недостатності. Прогнозування й оцінка (переоцінка) перебігу захворювання дуже важливі для визначення необхідного швидкого лікування, основні принципи якого будуть розглянуті у другій частині.

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

Внесок авторів в підготовку статті: Чуклін С.М. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Чу-клін С.С. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті; Попик П.М., Шершень Г.В. — написання статті.

Усі автори прочитали й погодили остаточний варіант тексту.

Список літератури

1. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013. Vol. 13. Suppl. 2. E1-15.
2. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 1400-1415.
3. Koh D.H., Kim J.H., Lee J., Choi H.S. Clinical Practice Guidelines for Acute Pancreatitis: The Diagnosis of Acute Pancreatitis. *Korean J. Pancreas Biliary Tract.* 2013. Vol. 18. P. 4-13.
4. Lee S.H., Ryu J.K., Ahn D.W., Kim J. Clinical Practice Guideline for Acute Pancreatitis: The Assessment of the Severity of Acute Pancreatitis. *Korean J. Pancreas Biliary Tract.* 2013. Vol. 18. P. 14-23.
5. Lee T.H., Han J.H., Park S.H. Clinical Practice Guideline for Acute Pancreatitis: Initial Management of Acute Pancreatitis. *Korean J. Pancreas Biliary Tract.* 2013. Vol. 18. P. 24-30.
6. Kim T.H., Seo D.W., Lee S.O., Kim S.H. Clinical Practice Guideline for Acute Pancreatitis: The Treatment of Local Complication of Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis. *Korean J. Pancreas Biliary Tract.* 2013. Vol. 18. P. 31-41.
7. Tuennemann J., Mössner J., Beer S. Acute pancreatitis: guideline-based diagnosis and treatment. *Internist.* 2014. Bd. 55. S. 1045-1056.
8. Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP). Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig. Liver. Dis.* 2015. Vol. 47. P. 532-543.
9. Hritz I., Czako L., Dubravcsik Z. et al. Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines, prepared by the Hungarian Pancreatic Study Group. *Orv. Hetil.* 2015. Vol. 156. P. 244-261.
10. Boadas J., Balsells J., Busquets J. et al. Assessment and treatment of acute pancreatitis. Position document of the Catalan Society of Gastroenterology, Catalan Society of Surgery and Catalan Society of the Pancreas. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 38. P. 82-96.
11. Yokoe M., Takada T., Mayumi T. et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015. Vol. 22. P. 405-432.
12. Greenberg J.A., Hsu J., Bawazeer M. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can. J. Surg.* 2016. Vol. 59. P. 128-140.
13. Rosolowski M., Lipiński M., Dobosz M. et al. Management of acute pancreatitis (AP) — Polish Pancreatic Club recommendations. *Prz. Gastroenterol.* 2016. Vol. 11. P. 65-72.
14. Mowery N.T., Bruns B.R., MacNew H.G. et al. Surgical management of pancreatic necrosis: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017. Vol. 83. P. 316-327.
15. Sivaganesh S., Siriwardena A., Pathirana A. SLHPBA guidelines on the management of acute pancreatitis — a consensus document. *Sri Lanka Journal of Surgery.* 2017. Vol. 35. P. 29-33.
16. Li J., Chen J., Tang W. The consensus of integrative diagnosis and treatment of acute pancreatitis — 2017. *J. Evid. Based Med.* 2019. Vol. 12. P. 76-88.
17. Arvanitakis M., Dumonceau J.M., Albert J. et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy.* 2018. Vol. 50. P. 524-546.
18. Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B. et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 154. P. 1096-1101.
19. Schuster K.M., Holena D.N., Salim A. et al. American Association for the Surgery of Trauma emergency general surgery guideline summaries 2018: acute appendicitis, acute cholecystitis, acute diverticulitis, acute pancreatitis, and small bowel obstruction. *Trauma Surg. Acute Care Open.* 2019. Vol. 27. E000281.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatitis (NICE guideline NG104). 2018. 353 p.
21. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A. et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J. Emerg. Surg.* 2019. Vol. 14. Art. № 27.
22. Liao W.C., Tu T.C., Lee K.C. et al. Taiwanese consensus recommendations for acute pancreatitis. *J. Formos Med. Assoc.* 2019. Aug 6 [Epub ahead of print].
23. Porter K.K., Zaheer A., Kamel I.R. et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pancreatitis. *J. Am. Coll. Radiol.* 2019. Vol. 16(11S). S. 316-330.
24. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin. Nutr.* 2020. Vol. 39. P. 612-631.
25. Baron T.H., DiMaio C.J., Wang A.Y., Morgan K.A. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158. P. 67-75.

Отримано/Received 05.03.2020

Рецензовано/Revised 13.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.03.2020 ■

Чуклин С.Н., Чуклин С.С., Попик П.М., Шершень Г.В.
Львовская областная клиническая больница, г. Львов, Украина

Диагностика и лечение острого панкреатита: обзор современных рекомендаций (часть 1)

Резюме. Современные исследования обосновывают лучшую тактику у пациентов с острым панкреатитом. Она включает раннюю диагностику, выявление этиологических факторов, адекватную визуализацию, оценку степени тяжести заболевания. В статье представлен обзор современных национальных и международных рекомендаций по острому панкреатиту, полученных из базы данных Medline с 2013 по 2020 год. Освещаются основные критерии для своевременного установления диагноза. Рассмотрен подход к определению этиологической

причины заболевания. Указывается на важность установления степени тяжести острого панкреатита, для чего используются клинические, лабораторные и радиологические методы обследования, а также различные интегрированные шкалы. Определяются возможности и сроки визуализации: ультрасонографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: острый панкреатит; рекомендации; диагностика

S.M. Chooklin, S.S. Chuklin, P.M. Popyk, G.V. Shershen
Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

Diagnosis and management of acute pancreatitis: review of modern guidelines (part 1)

Abstract. Modern research substantiates the best tactics in patients with acute pancreatitis. It includes early diagnosis, identification of etiological factors, adequate imaging, and assessment of the disease severity. The article provides an overview of modern national and international recommendations for acute pancreatitis from the Medline database from 2013 to 2020. The main criteria for timely diagnosis are outlined. The approach to determining the

etiological cause of the disease is considered. The importance of establishing the severity of acute pancreatitis is indicated, for which clinical, laboratory and radiological examination methods are used, as well as various integrated scales. The feasibility and timing of imaging are determined: ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging.

Keywords: acute pancreatitis; guidelines; diagnosis

УДК 616.124.2:616.12-008.313.2-073

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207944

Григор'єв С.В., Попович О.В., Воротинцев С.І., Каленський О.В., Брилев С.П.
Запорізька міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги, м. Запоріжжя, Україна
Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Клінічний випадок персистуючої фібриляції шлуночків серця на тлі синдрому Torsade de pointes та багаторазової електроімпульсної терапії — дефібриляції

Резюме. Проведене вивчення випадку персистуючої фібриляції шлуночків та її лікування. Використані анамnestичні, електрокардіографічні, інструментальні дані вказують на наявність синдрому Torsade de pointes як ініціюючого фактора фібриляції шлуночків серця. Лабораторні дослідження підкреслюють важливість гіпомагніємії в патогенезі Torsades de pointes й ефективність лікування даних пароксизмів внутрішньовенним введенням 4 г 25% MgSO₄.

Ключові слова: торсади; Torsades de pointes; шлуночкова тахікардія; багаторазова дефібриляція; гіпомагніємія

Вступ

Фібриляція шлуночків (ФШ) є провідною причиною летальності. ФШ спостерігається більше ніж у 70 % пацієнтів у момент зупинки кровообігу, а також є термінальною подією при багатьох порушеннях [1, 3]. ФШ виникає внаслідок індукованої множинної хвильової електричної активності з механізмом re-entry і проявляється на електрокардіограмі (ЕКГ) дуже швидкими хвилями, нерегулярними за часом і морфологією [2]. У більшості пацієнтів із ФШ існують захворювання серця (ішемічна хвороба серця (ІХС), ішемічна кардіоміопатія, гіпертрофічна або дилатаційна кардіоміопатія, аритмогенна дисплазія або синдром Бругада, збільшення QT-інтервалу [2, 3], електролітні порушення, такі як гіпокаліємія або гіпомагніємія, метаболічний ацидоз, гіпоксемія [2, 4, 6]. Синдром Torsade de pointes (торсади) не є поширеним варіантом синкопе або Long QT-синдрому, але є надважливим предиктором ФШ [5, 7]. У зв'язку з цим розбір клінічного випадку багаторазової успішної кардіоверсії-дефібриляції на тлі Torsade є актуальним.

Мета нашого повідомлення: доповісти про 2 епізоди багаторазових дефібриляцій з інтервалом 20 днів у хворої зі STEMI — інфарктом міокарда зі збільшенням сегмента ST і синдромом Torsade de pointes.

Клінічне спостереження

Хвора К., 1956 р.н., надійшла до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) Запорізької міської лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги (ЗМЛЕ ШМД) 15.09.19 р. о 22:20. **Скарги** при надходженні: на болі в ділянці серця, порушення ритму серця, слабкість, запаморочення та багаторазову втрату свідомості. **Анамнез захворювання:** постійно приймала еналаприл 20 мг/добу, дигоксин 0,25 мг/добу. Уперше відзначає появу нападів аритмії, гнітючого болю і слабкості упродовж тижня. Зверталася з приводу аритмії до сімейного лікаря, яким було призначено кордарон 400 мг/добу. Погіршення виникло о 21:00, коли з'явилися аритмія, біль у ділянці серця, слабкість, запаморочення, рідні хворої викликали ШМД. Бригада ШМД виявила на ЕКГ ознаки гострого коронарного синдрому (ГКС) і

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

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

Для кореспонденції: Григор'єв Сергій Володимирович, Запорізький державний медичний університет, проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна; e-mail: dokt007@gmail.com

For correspondence: Serhii Hryhoriev, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky avenue 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; e-mail: dokt007@gmail.com

через хвилину — фібриляцію шлуночків, було виконано першу вдалу спробу трансторакальної дефібриляції біфазним дефібрилятором Siemens AED 100D (160 Дж) — відновлено синусовий ритм з екстрасистолею. Наступний епізод фібриляції шлуночків було діагностовано через 8 хвилин у авто швидкої допомоги, у наступні 35 хвилин було зафіксовано 16 епізодів фібриляції шлуночків. Оглянута інтервенційним кардіологом: у госпіталізації та проведенні черезшкірного коронарного втручання відмовлено, після чого була госпіталізована у ВІТ ГКН ЗМЛЕ ШМД. Таким чином, до надходження у ВІТ ГКН було виконано 18 вдалих спроб дефібриляції. **Анамнез життя:** страждає від ІХС, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2-го типу, пивного алкоголізму. **Об'єктивний статус:** при надходженні до стаціонару оцінка за шкалою коми Глазго 14–15 балів. Ожиріння 3-го ст. Загальний стан тяжкий, за шкалою коми Глазго 14 балів, контакту доступна. Шкіра і видимі слизові бліді, сухі. Периферичні лімфовузли не пальпуються. Ротова порожнина оглянута, видимої онкопатології не виявлено. Язик вологий. Щитоподібна залоза не збільшена. Молочні залози без особливостей. При аускультатії дихання жорстке, хрипів немає. Артеріальний тиск (АТ) — 100/70 мм рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) — 132 уд/хв, частота дихальних рухів — 26 уд/хв, SaO₂ — 96 %. Межі відносної серцевої тупості: права — по правому краю грудини, верхня — третє міжребер'я зліва, ліва — на 1,5 см вліво від середньоключичної лінії. Діяльність серця аритмічна, тони приглушені. Печінка не пальпується. Периферичних набряків на кінцівках немає. Селезінка не збільшена. Ректальні й урогенітальні скарги та симптоматика від-

сутні. На ЕКГ шлуночкова тахікардія з відносно невеликим вольтажем. ЧСС — 130/хв. Електрична вісь не відхилена, елевация ST по задній стінці лівого шлуночка серця. Ризик смерті за шкалою GRACE 221 бал.

У стаціонарі на тлі Torsade de pointe ФШ повторювалася 5 разів, було виконано 5 вдалих спроб ЕІТ 100–200 Дж.

Після кожної вдалої спроби протягом першої доби відновлювався синусовий ритм із суправентрикулярною екстрасистолею. При першому надходженні лікування в стаціонарі проводилося згідно з наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. Особливу увагу приділяли лікуванню гіпокаліємії. На концентрації магнію значно не акцентували увагу, сульфат магнію не вводили, вважаючи його плазмову концентрацію нормальною.

Клініко-біохімічний аналіз: Нв — 152 г/л, ер. — 4,8 т/л, лейкоц. — 16 г/л, пия — 3 %, сегм. — 77 %, лімф. — 18, м. — 2. Глюкоза крові — 17,3. Ліпидограма: Х — 3,71, ТГ — 1,13 мм/л, ліпопротеїди високої щільності — 1,6 мм/л, ліпопротеїди низької щільності — 3,6 мм/л. Ка — 2,6 ммоль/л, Na — 143 ммоль/л. Креатинін — 112 мкмоль/л, тропонін — 0,3 нг/мл. АСТ — 1,6 мм/л, АЛТ — 1,7 мм/л, магній плазми — 1,02 ммоль/л (15.09), 0,92 (18.09), калій — 3,35 мм/л (15.09), 3,98 мм/л (16.09), 3,87 мм/л (18.09).

16.09 проведений рентген грудної порожнини. Спостерігалось суттєве венозне повнокров'я.

УЗД серця: помітна дилатація камер серця (табл. 1). Гіпокінез задньої стінки лівого шлуночка, нижньої стінки лівого шлуночка. Ексцентрична гіпертрофія міокарда з компенсацією насосної функції (фракція викиду 49 %).

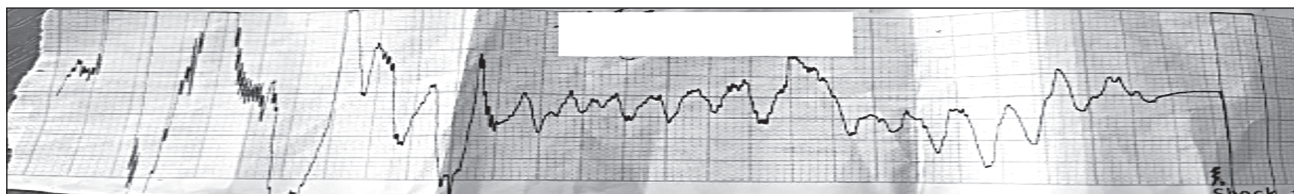


Рисунок 1. Епізод Torsade індукованої вентрикулярної фібриляції

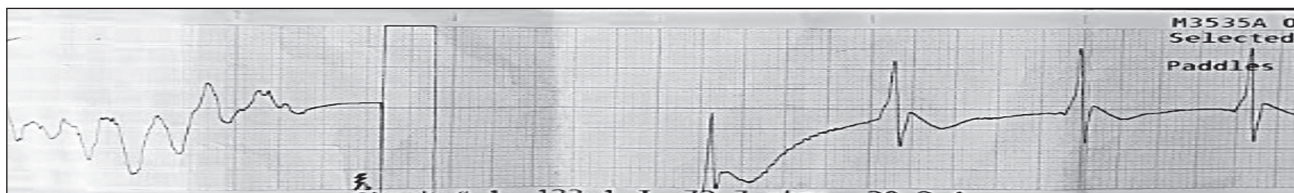


Рисунок 2. ФШ, дефібриляція та відновлення ритму

Таблиця 1. ЕхоКС (MyLab 50) від 18.09.2019 р.

Ао, см	ЛП, см	ПШд, см	ТМШПд, см	КДРЛШ, см	ТЗСЛШ, см	КСРЛШ, см	ІММЛШ, г/м ²
3,2	5,62	3,4	1,33	6,94	1,25	5,16	224
УО, мл	УІ, мл/м ²	ХОК, л/хв	СІ, л/хв/м ²	ФВ, %	Е/А, ум.од.	IVRT, мс	СТЛА, мм
90	44	23	2,75	49	1,33	54	36

Примітки: тут і в табл. 5: Ао — діаметр аорти; ЛП — ліве передсердя; ПШд — передньо-задній розмір правого шлуночка в діастолу; ТМШПд — товщина міжшлуночкової перегородки під час діастолі; КДРЛШ — кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; ТЗСЛШ — товщина задньої стінки лівого шлуночка; КСРЛШ — кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка; ІММЛШ — індекс маси міокарда лівого шлуночка; УО — ударний об'єм; УІ — ударний індекс; ХОК — хвилинний об'єм крові; СІ — серцевий індекс; ФВ — фракція викиду; Е/А — відношення між амплітудами хвиль Е і А; IVRT — час ізоволюмічного розслаблення; СТЛА — середній тиск в легеневі артерії.

Діагноз від 15.09: гострий базальний інфаркт міокарда. Фібриляція шлуночків СН 2а ст., ф.к. 3-го ст. Гіпертонічна хвороба 3-го ст. Цукровий діабет 2-го типу, середньої тяжкості, стадія субкомпенсації. **Лікування:** кордарон 600 мг в/в (1200 мг сумарно в першу добу), КСІ 7,4% 10,0 2 рази на добу в/в 7 діб, бісопролол 5 мг, верошпірон 50 мг, дексаметазон 8 мг (у першу добу). Рекомендовано: клопідогрель 75 мг, аспірин 75 мг, верошпірон 50 мг, берліпріл 20 мг 2 рази, фізіотенс 0,4 мг 1 раз, індапамід 2,5 мг 1 раз, кальдіум 600 мг 3 рази, сіофор1000 мг 2 рази.

02.10.2019 р. хвора виписана додому з рекомендаціями: кордарон 200 мг 2 рази на тиждень, предуктал MR 2 рази на день 3 місяці.

Другий епізод. Хвора відчула погіршення стану 06.11.2019 р., коли з'явився біль за грудиною пекучого характеру та приблизно через хвилину втрата свідомості. Втрата свідомості супроводжувалась хрипотінням та конвульсіями. Рідні хворої почали проводити непрямий масаж серця та викликали ШМД. Лікарем ШМД зафіксована ФШ. Тричі на догоспітальному етапі проводили ЕІТ (150–200 Дж). Внутрішньовенно болюсом було введено кордарон 300 мг, після чого в/в інфузія

300 мг — без суттєвого ефекту. Госпіталізована у ВІТ ЗМЛЕ та ШМД. При надходженні АТ 110/70 мм рт.ст., ЧСС — 150/хв, центральний венозний тиск — 12 см вод.ст., SaO₂ — 94 %.

Відмічалось порушення внутрішньошлуночкової провідності на тлі миготливої аритмії (рис. 4). Після надходження до відділення встановлено електрокардіографічну картину Torsades de pointes, що було головним стартовим механізмом фібриляції шлуночків у хворої.

Спостерігався перехід вентрикулярної тахікардії до фібриляції.

Типова картина початку пароксизму торсад: хрипотіння, запаморочення, втрата свідомості та міоклоноподібні конвульсії на тлі збереження мінімальної кардіогемодинаміки. Фібриляцію шлуночків спостерігали тільки після 1–4 хвилин пароксизму торсад, які обов'язково передували ФШ.

Згідно з ERC 2018 і міжнародними рекомендаціями для лікування торсад [7, 8] почали інфузію 25% MgSO₄. За перші три години після встановлення патогенетичної причини фібриляції внутрішньовенно було введено 2,5 г магnezії у фізіологічному розчині (2 ампули).

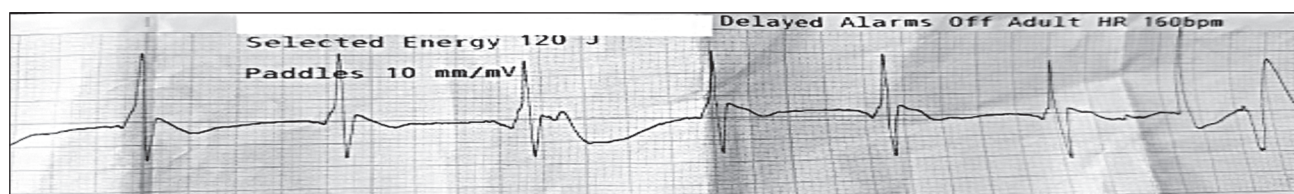


Рисунок 3. Тахікардія після дефібриляції

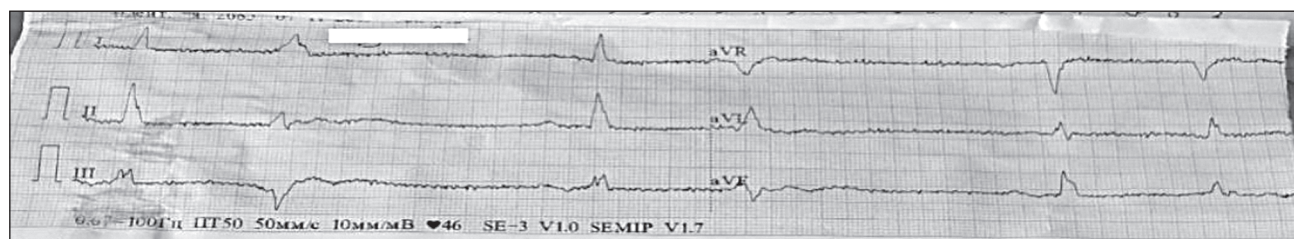


Рисунок 4. ЕКГ перед пароксизмом шлуночкової тахікардії

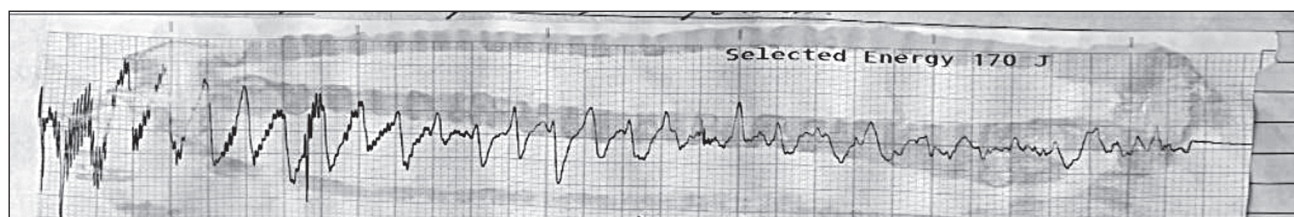


Рисунок 5. Вентрикулярна тахікардія Torsade de pointes

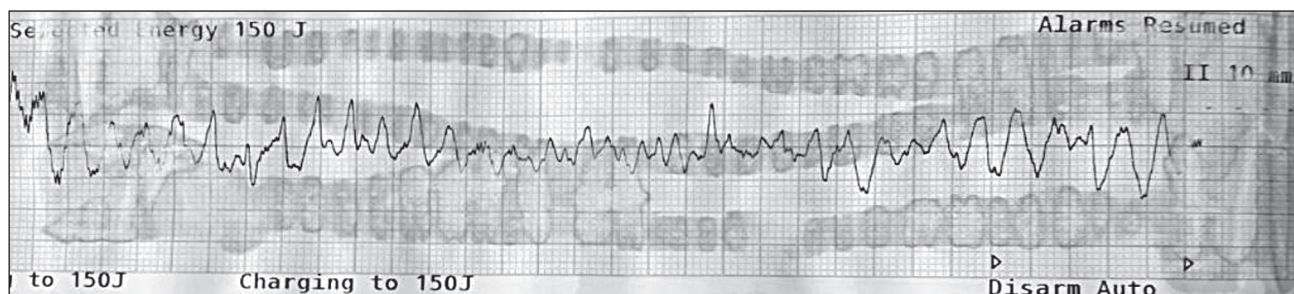


Рисунок 6. Фібриляція шлуночків серця

Після наступної інфузії 2,5 г MgSO₄ через 7 годин пароксизми торсад припинилися. Таким чином, для припинення торсад було достатньо ввести 5 г сульфату магнію. Системна гемодинаміка не зреагувала гіпотонією — артеріальний тиск залишився на рівні вищому від 110/60 мм рт.ст.

Після припинення торсад спостерігали поодинокі шлунокві екстрасистоли, які не провокували пароксизми вентрикулярної тахікардії.

Як можна побачити в табл. 2, анемія, лейкоцитарні зсуви відсутні, що дозволяє виключити з індукуючих факторів торсад системні запальні процеси.

Після закінчення електроімпульсної терапії треба звернути увагу на зниження концентрації калію, незважаючи на постдефібриляційний рабдоміоліз. Зростання плазмового рівня АЛТ та АСТ після дефібриляції також є передбаченим.

Зниження концентрації магнію відбулось на другий тиждень лікування, незважаючи на багаторазову інфузію MgSO₄. Ця специфічна картина дає можливість припустити існуючу на момент надходження до стаціонару гіпомагнійгістію, що могла не корелювати з магніемією та мати клінічний вплив на серцевий ритм. Парадоксальне зниження плазмової концентрації маг-



Рисунок 7. Через 10 хв після дефібриляції



Рисунок 8. Через 2 доби після останньої фібриляції

Таблиця 2. Загальний аналіз крові

Дата	Нв, г/л	Ер., × 10 ¹² /л	КП	Тр., × 10 ⁹ /л	Л., × 10 ⁹ /л	П., %	С., %	Е., %	Л., %	М., %	ШОЕ, мм/год
06.11	138	4,4	0,9	280	13	6	81	2	11	2	12
14.11	147	4,5	0,9	256	9	1	74	2	20	5	7

Таблиця 3. Біохімічний аналіз крові

Дата	Калій, мм/л	Натрій, мм/л	Магній, мкм/л	Хлориди, мм/л	Глюкоза крові, мм/л	АсАТ, мкм/л × ч	АлАТ, мкм/л × ч	Білірубін загальний, мкм/л	Тимолова проба, од.
06.11	3,4	142	0,97	92	10,6	0,3	0,4	8	0,3
08.11	2,7	141	1,04	98	6,0	0,7	0,5	12	0,6
12.11	3,8	138	0,87	93	6,3	1,5	0,9	18	0,7
Дата	ПТІ, %	Фібриноген, г/л	Ht, %	Сумарна ретракція, %	Сумарна ретракція, %	Протеїн, г/л	Тропонін, нг/мл	Креатинін, мкм/л	Сечовина, ммоль/л
08.11	79	3,5	0,38	44	38	82	0,1	173–134	18
12.11	–	3,3	0,43	43	36	79	0,07	149	12

Таблиця 5. ЕхоКС (MyLab 50) від 11.11.2019 р.

Ао, см	ЛП, см	ПШд, см	ТМШП, см	КДРЛ, см	ТЗСЛШ, см	КСРЛШ, см	ІММЛШ, г/м ²
3,2	5,62	3,4	1,33	6,94	1,25	5,16	224
УО, мл	УІ, мл/м ²	ХОК, л/хв	СІ, л/хв/м ²	ФВ, %	Е/А, ум.од.	IVRT, мс	СТЛА, мм рт.ст.
92,8	40,2	6,2	2,98	56,2	1,33	56	36

нію після інфузії потребує подальшого вивчення, але дозволяє зробити припущення щодо зростання його утилізації тканинами, механізм якого не відомий.

Із даних табл. 5 видно, що спостерігалась дилатація всіх камер серця. Були наявні: гіпокінез задньої стінки лівого шлуночка, нижньої стінки лівого шлуночка, незначний кальциноз стулок МК и АК, м'яка систолічна дисфункція ЛШ, ексцентрична гіпертрофія міокарда з компенсацією насосної функції (фракція викиду — 56 %).

Хвора перебувала у ВІТ ГКС із 06.11.2019 р. по 18.11.2019 р. Після стабілізації стану і нормалізації ритму була оглянута кардіохірургом. Рекомендована імплантація кардіовертера-дефібрилятора. Виписана до кардіохірургічного відділення для подальшого лікування і встановлення кардіовертера.

Висновки

1. Багаторазова вентрикулярна фібриляція може бути наслідком торсадоподібної вентрикулярної тахікардії.

2. До наявної фібриляції шлуночків на тлі збереження мінімальної кардіогемодинаміки спостерігалась втрата свідомості та маніфестувала клінічна картина гіпоксемічних конвульсій. Це пояснює те, що пацієнтка не отримала аноксичного ураження головного мозку з відповідною тривалою коматозною клінічною симптоматикою.

3. Застосування магнію сульфату при лікуванні торсадоподібних вентрикулярних тахікардій та вентрикулярної фібриляції є ефективним.

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

Список літератури

1. *Cardiopulmonary Resuscitation (CPR). Updated Sept 2018 // <https://emedicine.medscape.com/article/1344081> (overview).*
2. *Клиническая аритмология. Под ред. проф. А.В. Ардашева. Москва: Медпрактика-М, 2009. 1220 с. ISBN 978-5-98803-198-7.*
3. *Schwartz Peter J., Woosley Raymond L. Predicting the Unpredictable. Journal of the American College of Cardiology. 2016. 67(1). P. 1639-1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063. PMID 27150690.*
4. *Prediction of the Risk of Torsade de Pointes Using the Model of Isolated Canine Purkinje Fibres. British Journal of Pharmacology. 2005. 144. 3. P. 376-385.*
5. *Yap Yee Guan, Camm A. John. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. Heart. 2017. 89(11). P. 1363-1372. doi: 10.1136/heart.89.11.1363. ISSN 13556037. PMC 1767957. PMID 14594906.*
6. *Leenhardt A., Glaser E., Burguera M., Nürnberg M., Maison-Blanche P., Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. Circulation. Jan 1994. 89(1). P. 206-215. doi: 10.1161/01.CIR.89.1.206.*
7. *Hoshino K., Ogawa K., Takashi H. et al. Successful Uses of Magnesium Sulfate for Torsades de Pointe sin Children with Long QT Syndrome. Pediatrics International. 2006. 48. 2. P. 112-117.*
8. *2012 focus ed. update of the ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation. ESC, 2012. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 15.06.2016 № 597 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь».*

Отримано/Received 21.02.2020

Рецензовано/Revised 05.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.03.2020 ■

Григорьев С.В., Попович О.В., Воротинцев С.И., Каленский А.В., Брилев С.П.
Запорожская городская больница экстренной и скорой медицинской помощи, г. Запорожье, Украина
Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Клинический случай персистирующей фибрилляции желудочков сердца на фоне синдрома Torsade de pointes и многократной электроимпульсной терапии — дефибрилляции

Резюме. Проведено изучение клинического случая персистирующей фибрилляции желудочков и ее лечения. Исползованные анамнестические, электрокардиографические, инструментальные данные указывают на наличие синдрома Torsades de pointes как инициирующего фактора фибрилляции желудочков сердца. Лабораторные исследования вы-

явили важность гипомagneмиемии в патогенезе и подтвердили эффективность лечения данных пароксизмов внутривенным введением 4 г 25% MgSO₄.

Ключевые слова: торсады; Torsades de pointes; желудочковая тахикардия; многократная дефибрилляция; гипомagneмиемия

S.V. Hryhoriev, O.V. Popovych, S.I. Vorotyntsev, O.V. Kalenskiy, S.P. Brylev
Zaporizhzhia City Hospital of Emergency and Urgent Care, Zaporizhzhia, Ukraine
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

A clinical case of persistent ventricular fibrillation on the background of Torsade de pointes syndrome and multiple electroimpulse therapy — defibrillation

Abstract. A case of persistent ventricular fibrillation and its treatment have been studied. The history of the illness, as well as objective, electrocardiographic and instrumental data indicate the presence of Torsades de pointes syndrome as initiating factor for the development of ventricular fibrillation. Laboratory studies em-

phasize the importance of hypomagnesemia in the pathogenesis of Torsades de pointes and the expediency of treating these paroxysms with intravenous administrations of 25% MgSO₄ 4 g.

Keywords: torsades; Torsades de pointes; ventricular tachycardia; multiple defibrillation; hypomagnesemia

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титільний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірний палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 %

від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РІНЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносок і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси

DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до **ДСТУ 8302:2015** «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвища авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового записування і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiat. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції: medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора
(Ніконов Вадим Володимирович):
nikonov.vad@gmail.com,

або відповідального секретаря
(Феськов Олександр Ернстович):
alexfeskov1963@gmail.com

або через форму надсилання рукопису на сайті
<http://emergency.zaslavsky.com.ua>
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/
«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор
(пункт «Зареєструватися»). ■

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

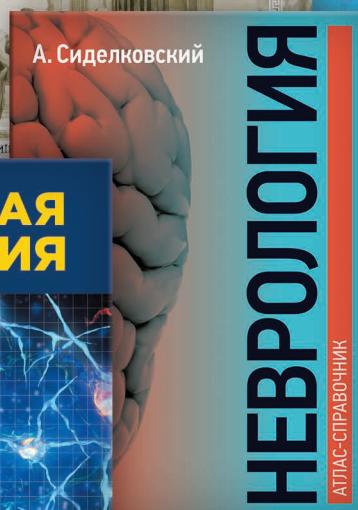
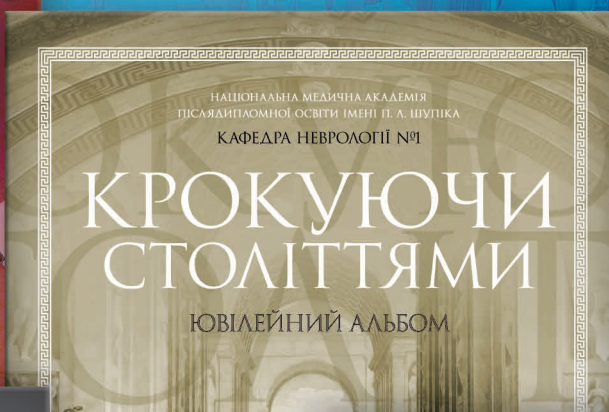
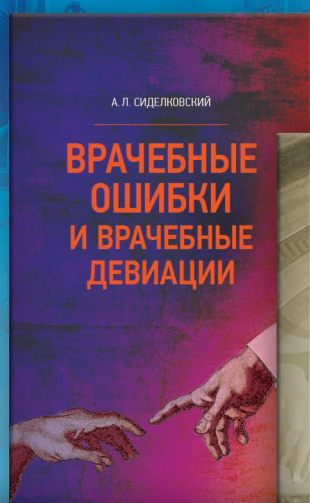
Невідкладні стани, медицина катастроф		
Н02101	Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 томах. Том 2 (книга + CD-диск) / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — 784 с.	1114,00
Н02052	Клиническая анестезиология и неотложная терапия / С.Ф. Грицук. — 368 с.	164,00
Н02019	Лимфология экстремальных состояний / А.В. Ефремов. — 248 с.	92,00
Н02111	Медицина катастроф. Избранные лекции: сборник / Под ред. Б.В. Бобия, Л.А. Аполлоновой. — 432 с.	409,00
Н02002	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 1 (3-е изд., доп. и перераб.) / В.В. Никонов. — 500 с.	70,00
Н02003	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 2 / В.В. Никонов. — 404 с.	70,00
Н02088	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 3 (2-е изд., исправ. и доп.) / В.В. Никонов. — 448 с.	70,00
Н02072	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 4 / В.В. Никонов. — 556 с.	70,00
Н02128	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 6 / В.В. Никонов. — 416 с.	70,00
Н02131	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 7 / В.В. Никонов. — 416 с.	70,00
Н02013	Неотложная доврачебная помощь. Учебник / С.А. Сумин. — 728 с.	342,00
Н02014	Неотложная медицинская помощь / З.А. Черкашина. — 808 с.	388,00
Н02062	Неотложная помощь: современные аспекты / под редакцией К.Кейта Стоуна, Роджера Л.Хамфриза. — 560 с.	258,00
Н02016	Неотложная травматология / Т.А. Скалетта. — 744 с.	437,00
Н02132	Неотложная травматология в очаге массового поражения / Шипков Н.Н., Голубев В.Г. — 908 с.	832,00
Н02017	Неотложная хирургия черепно-мозговой травмы / В.В. Лебедев, Н.В.Лебедев. — 528 с.	347,00
Н02038	Неотложные врачебные манипуляции. Цветной атлас / К. Кусталоу. — 160 с.	560,00
Н02097	Неотложные состояния в кардиологии / Майерсон С. — 336 с.	218,00
Н02054	Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. — 180 с.	50,00
Н02076	Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Ю.Ю. Бонитенко с соавт. — 446 с.	270,00
Н02099	Практикум по неотложной абдоминальной хирургии / Майстренко Н.А. — 288 с.	197,00
Н02006	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**



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

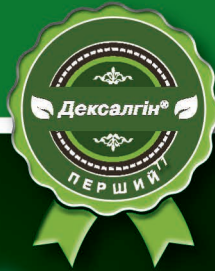


АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Симптоматичне лікування гострого болю^{1-3,*}

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА^{4,5} та ЕФЕКТИВНА⁶⁻¹⁰ знеболювальна дія



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакологічна група: нестероїди протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН®. **Склад:** 1 таблетка вкриття плівковою оболонкою містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма:** Таблетки, вкриття 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). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендувана доза становить 25 мг (1 таблетка, вкриття плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Додаткова доза не повинна перевищувати 150 мг протягом тривалого лікування. Якщо препарат можна застосувати мінімально ефективною дозою протягом якомога коротшого часу, необхідного для усунення симптомів, Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом змінює швидкість всмоктування діючої речовини, тому його рекомендується приймати щонайменше за 30 хв до їди. **Побічні реакції:** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повідомляйте про побічні реакції, 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:** Лабораторієс Менаріні С. А. Альфонсо XII, 387, 08918 Бадалона, Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Тіле, 67100 П'Аква (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. **Склад:** 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 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 недостатнє, наприклад, при післяопераційних болях, нирковій коликах та болю в попереку. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі. Рекомендувана доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короткотривалого застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменш ефективного дозу 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 Сієна, Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. **Склад:** декскетопрофену трометамолу. 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма:** Гранули для орального розчину. **Показання:** Короткотривале 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). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі. Рекомендувана доза становить 25 мг (1 пакетик) з інтервалом 8 годин. Додаткова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна зменшити за рахунок застосування найменш ефективною дозою протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у скляній воді та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Препарат Дексалгін® саше призначений для короткотривалого 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 14.11.2019 № 2283. **Виробник:** Лабораторієс Менаріні С. А. Альфонсо XII, 387, 08918 Бадалона, Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 № 81. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 14.11.2019 № 2283. 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 Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinetics 2001, 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortsch 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 Mepredine 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 в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно до покращення стану. ¹² Дексалгін® саше призначений для короткотривалого застосування, необхідного для усунення симптомів. ¹³ 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. ¹⁴ Додаткова інформація в інструкції для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 № 81, ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 30.05.2019 № 1212, Дексалгін® саше від 14.11.2019 № 2283. ¹⁵ Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії лікування триває, поки є симптоми. ¹⁶ ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недостатнє. ¹⁷ ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короткотривалого застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). ¹⁸ Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. ¹⁹ ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короткотривалого 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_2020_V1_Press_Загваржено до друку 25.05.2020.