

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 16, № 5, 2020

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



МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 16, № 5, 2020

ТОКСИКОЛОГІЯ КУМАРИНІВ

КОКАИНОВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ КУПІРУВАННЯ
НЕУСКЛАДНЕНОГО ГІПЕРТОНІЧНОГО КРИЗУ
НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ

ДІАГНОСТИКА Й ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ
ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ,
ОБУМОВЛЕНОГО ПАРАЦЕТАМОЛОМ

ПОГЛЯД ІЗ МИНУЛОГО В МАЙБУТНЄ:
БЕЗПІЛОТНІ ЛІТАЮЧІ ДРОНИ ЯК ЕЛЕМЕНТ
ЕВАКУАЦІЇ ПОРАНЕНИХ У МЕДИЧНІЙ СЛУЖБІ
ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ


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

**ТЕМА НОМЕРУ:
ТОКСИКОЛОГІЯ
ТА НЕВІДКЛАДНІ
СТАНИ**

5

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Декспро

Dexketoprofen

ТРИВАЛІСТЬ
знеболюючого ефекту
8-12 годин¹

ШВИДКІСТЬ
настання ефекту
10-15 хвилин²

ВИНИЩУВАЧ БОЛЮ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ДЕКСПРО. Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Показання. Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад при післяопераційних болях, ниркових коліках та болі у попереку (біль у спині). Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Спосіб застосування та дози. Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводити через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. Препарат призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анагетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменш ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Діти. Препарат не слід застосовувати дітям та підліткам через відсутність даних щодо його ефективності та безпеки.

Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Декспро. РП UA/17373/01/01. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

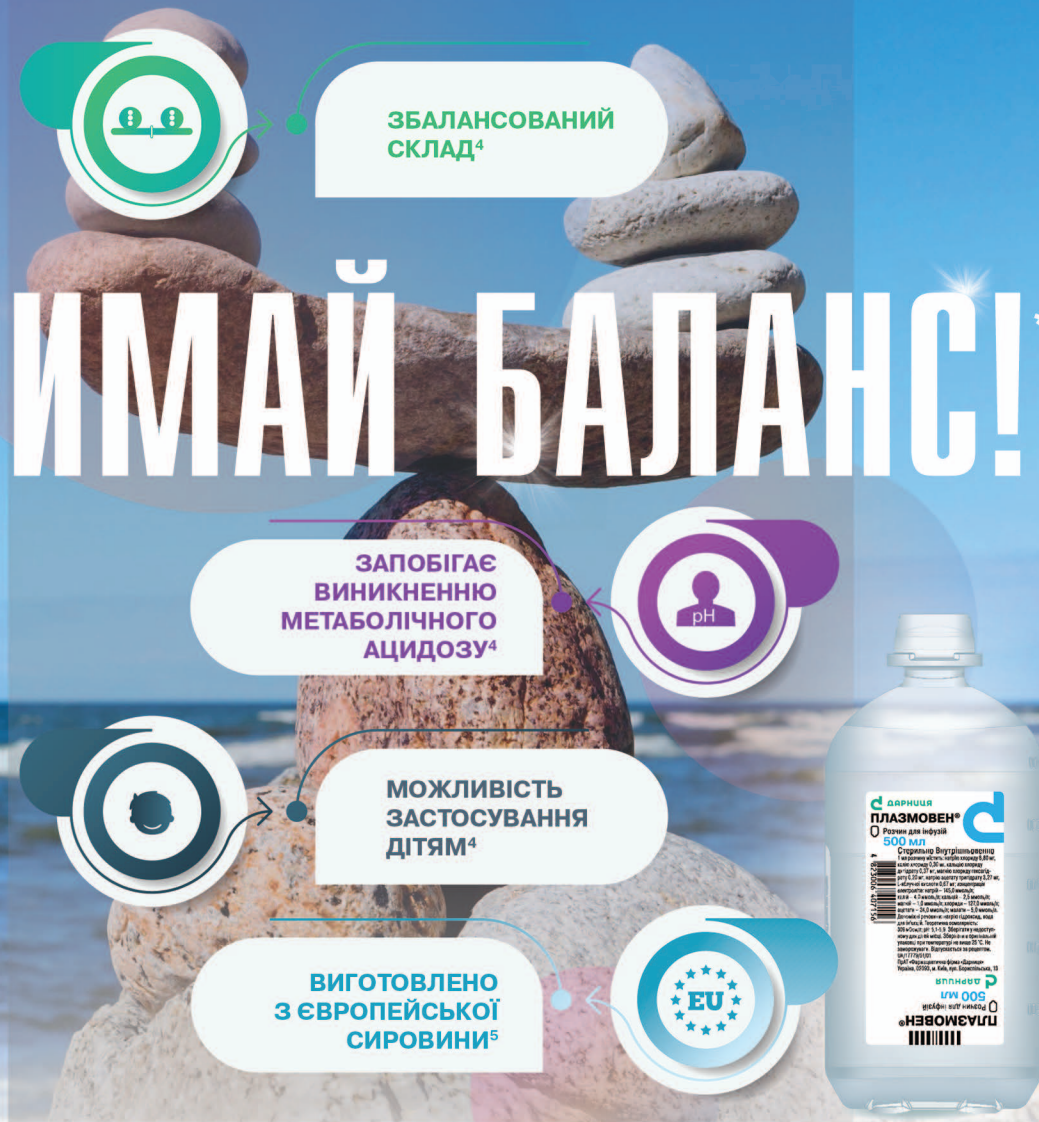
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Декспро.
2. Comparison of Dexketoprofen Trometamol and Dipyron in the Treatment of Renal Colic, Sanchez-Carpena, 2003.



ПЛАЗМОВЕН®

ОПТИМАЛЬНИЙ¹⁻³ ЗБАЛАНСОВАНИЙ КРИСТАЛОЇДНИЙ РОЗЧИН
ВІД УКРАЇНСЬКОГО ВИРОБНИКА

ТРИМАЙ БАЛАНС!*



Діючі речовини: натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрію ацетат тригідрат; L-яблучна кислота; 1 мл розчину містить натрію хлориду 6,80 мг, калію хлориду 0,30 мг, кальцію хлориду дигідрату 0,37 мг, магнію хлориду гексагідрату 0,20 мг, натрію ацетату тригідрату 3,27 мг, L-яблучної кислоти 0,67 мг. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозора безбарвна рідина. Теоретична осмолярність: 309 мОсм/л; pH: 5,1–5,9. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини для внутрішньовенного введення. Розчини, що застосовуються для корекції порушень електролітного балансу. Електроліти. Код АТХ B05B B01. **Показання.** Заміщення втрат міжклітинної рідини у випадку ізотонічної дегідратації при наявності або загрози ацидозу. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Цей лікарський засіб є ізотонічним розчином електролітів, у якому концентрації електролітів відповідають їх плазмовим концентраціям. Він застосовується для корекції втрат зовнішньоклітинної рідини (тобто втрати води та електролітів у пропорційній кількості). Аніонний склад лікарського засобу являє собою збалансовану комбінацію хлоридів, ацетатів і малатів, що запобігає виникненню метаболічного ацидозу. **Фармакокінетика.** Біодоступність Плазмoven® становить 100 %. Натрій і хлориди розподіляються головним чином у зовнішньоклітинному просторі, у той час як калій, магній і кальцій розподіляються переважно внутрішньоклітинно. Нирки є основним шляхом виведення натрію, калію, магнію і хлориду, хоча незначна кількість електролітів втрачається через шкіру і травний тракт. Кальцій виводиться із сечею і шляхом внутрішньої кишкової секреції приблизно у рівних кількостях. Під час інфузії ацетатів і малатів їхні плазмові рівні зростають до досягнення рівноважних рівнів. Після припинення інфузії концентрації аніонів швидко зменшуються. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої діючої або допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. Гіпергідратація. Тяжка застійна серцева недостатність. Ниркова недостатність з олігурією або анурією. Тяжкий загальний набряк. Гіперкаліємія в тяжкій формі. Гіперкальціємія. Метаболічний алкалоз. Тяжкий метаболічний ацидоз. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Несумісність.** Змішування цього лікарського засобу з медикаментами, що містять карбонати, фосфати, сульфати або тартрати, може призвести до утворення осаду. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення UA/17779/01/01, термін дії з 21.11.2019 по 21.11.2024 р.

* Даний вираз є рекламним слоганом та не свідчить про гарантований ефект від застосування лікарського засобу.

1. [http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/C37EE9D262C99E4EC2258416003275D5/\\$file/UA96180101_CED8.mht](http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/C37EE9D262C99E4EC2258416003275D5/$file/UA96180101_CED8.mht). 2. Mohamad Hasyizan Hassan, Wan Mohd Nazaruddin Wan Hassan, Rhendra Hardy Mohd Zaini, Wan Fadzlina Wan Muhd Shukeri, Huda Zainal abidin, CHong Soon Eu. Malays J Med Sci. Sep-Oct 2017; 24(5): 83-93. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.9>. 3. Седінкін В.А. та ін. Збалансовані кристалоїдні розчини в акушерстві // Медицина неотложных состояний. - 2016. - №6(77). - С. 72-75. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Плазмoven®. 5. Станом на лютий 2020 р. за матеріалами реєстраційного доось (РП UA /17779/01/01).

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ МІСТИТЬСЯ В ІНСТРУКЦІЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПЛАЗМОВЕН®. Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.





29-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

ОБЛАДНАННЯ • МАТЕРІАЛИ • ІНСТРУМЕНТИ



7-9

ЖОВТНЯ

2020

Київ, МВЦ, пр-т Броварський, 15, (М) Лівобережна

ЗАХОДИ НА ВИСТАВЦІ:

Конгреси • Конференції • Семінари • Тренінги • Фахові школи • Майстер-класи

- Конференція «Трансплантація в Україні – інструкція із застосування»
- Тренінг «Медична допомога за стандартами НАТО та ЄС»
- Public Health: школа реабілітації 2020
- Public Health: УЗД-школа
- Public Health: Emergency Department School
- Лабораторна школа Lab4Lab
- Конференція «Сучасні досягнення науки в медичній практиці»
 - Секція «Акушерство та гінекологія»
 - Секція «Офтальмологія»
 - Секція «Стоматологія»
 - Секція «Отоларингологія»
 - Секція «Ендокринологія»
 - Секція «Менеджмент»
 - Секція «Хірургія»
 - Секція «Терапія»
 - Секція «Лабораторна справа»
- Семінар «Ophthalmic Light. Протиріччя в офтальмології»
- Форум керівників медичних закладів
- Конференція «Успішні кейси реалізації програм фінансування Світового банку»
- VII Міжнародний конгрес медичного туризму
- Конференція «Академічні читання ім. В. Паська»
 - Майстер-класи «Хірургія»
 - Тренінг «Токсикологія»
 - Майстер-клас «Анестезіологія»
- DIGITAL MED — майданчик інноваційних технологічних рішень
 - Секція «Розвиток eHealth в Україні та світі»
 - Секція «Інновації в охороні здоров'я»
 - Секція «Професіонали для професіоналів. Технічні доповіді про інформаційні системи у медицині та діагностиці»
- Семінар «Міфи інфекційного контролю»
- Конференція «Медичний бізнес: поради від практиків»
- Майстер-клас «Особливості діагностики та лікування інфекційних уражень нервової системи»
- Конкурс стартапів у сфері медицини «Джерело інновацій»
- Конференція «Актуальні питання імунoproфілактики в епоху COVID-19, що нового?»
- Серія науково-практичних та бізнес-заходів для стоматологів в рамках International Dental Forum

*В програмі можливі зміни та доповнення.

Надаються сертифікати з балами БПР

Детальніше та реєстрація на сайті виставки www.publichealth.com.ua

Організатор:

PREMIER
EXPO

Квиток на сайті

www.publichealth.com.ua

Ваш промокод **ZASLAVSKY**

Проходить одночасно:



VII Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



V Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

**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, № 5, 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



МЕДИЦИНА

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

®

Medicina neotložnyh sostoânij

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 16, № 5, 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 № 5 від 24.03.2020

Українською, російською та англійською мовами

Свідомство 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. 16,97

Тираж 12 000 прим. Зам. 2020-mns-108

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

alexeskov1963@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

Свідомство 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)

Воротинцев С.І. (Запоріжжя, 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)

Лакно І.В. (Харків, Україна)

Лоскутов О.А. (Київ, Україна)

Михайлуков 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
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Ювілей

Jubilee

<i>Лысенко В.И. (Харьков, Украина)</i> 60-летний путь становления и развития кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования	8	<i>V.I. Lysenko (Kharkiv, Ukraine)</i> 60-year path of formation and development of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education	8
---	---	---	---

Науковий огляд

Scientific Review

<i>Маркова С.О., Курділь Н.В., Зінов’єва М.Л., Студзинська Я.В., Ващенко Л.К., Пісоченко К.В., Зацаринська О.І., Прийма Т.В. (Миколаїв, Київ, Україна)</i> Токсикологія кумаринів: огляд літератури й аналіз випадку отруєння похідними 4-гідроксикумарину	13	<i>S.O. Markova, N.V. Kurdil, M.L. Zinovieva, Ya.V. Studzinska, L.K. Vashchenko, K.V. Pisochenko, O.I. Zatsarinska, T.V. Priyma (Mykolaiv, Kyiv, Ukraine)</i> Coumarin toxicology: literature review and case study of the 4-hydroxycoumarin derivatives poisoning	13
<i>Лизогуб К.І., Ніконов В.В., Лизогуб М.В. (Харків, Україна)</i> Роль збалансованих розчинів у практиці лікаря	23	<i>K.I. Lyzohub, V.V. Nikonov, M.V. Lyzohub (Kharkiv, Ukraine)</i> The role of balanced solutions in physician’s practice	23
<i>Гуменюк К.В., Горошко В.Р. (Київ, Україна)</i> Погляд із минулого в майбутнє: безпілотні літаючі дрони як елемент евакуації поранених у медичній службі Збройних сил України	28	<i>K.V. Humenyuk, V.R. Horoshko (Kyiv, Ukraine)</i> A look from the past to the future: unmanned aerial vehicles as an element of evacuation of the wounded people in the medical service of the Armed Forces of Ukraine	28

Лекція

Lecture

Ніконов В.В., Лизогуб К.І., Лизогуб М.В.
(Харків, Україна)

Застосування декскетопрофену
в сучасних підходах
до мультимодальної аналгезії 34

Курсов С.В. (Харьков, Украина)

Кокаиновая интоксикация 39

V.V. Nikonov, K.I. Lyzohub, M.V. Lyzohub
(Kharkiv, Ukraine)

The use of dexketoprofen
in modern approaches
to multimodal analgesia 34

S.V. Kursov (Kharkiv, Ukraine)

Cocaine intoxication 39

Оригінальні дослідження

Original Researches

Черній В.І., Смірнова Н.М., Єгоров О.О.,
Колганова К.О., Босько І.Л.
(Київ, Лиман, Україна)

Рациональна фармакологічна
профілактика беміпарином
венозного тромбоемболізму у хворих
онкологічного профілю 51

Філик О.В. (Львів, Україна)

Діафрагм-протективна
штучна вентиляція легень
на етапі відлучення
від респіраторної терапії в дітей 56

Кришевський Ю.П., Горошко В.Р.
(Київ, Україна)

Антибіотикорезистентність та чутливість
мікроорганізмів, виділених у хворих
із пораненнями черевної порожнини 62

Загуровський В.М., Калайтан Н.Л.
(Харків, Україна)

Психологічна дезадаптація
при гострих коронарних станах 71

Голдовський Б.М., Лелюк Д.В.
(Запоріжжя, Україна)

Диференційоване купірування
неускладненого гіпертонічного кризу
на догоспітальному етапі 80

Бондар Р.А., Дацюк О.І., Титаренко Н.В.,
Костюченко А.В., Дацюк Л.В.
(Вінниця, Україна)

Можливості профілактики ранньої
післяопераційної когнітивної дисфункції
в отоларингологічних хворих
після загальної анестезії з використанням
керованої гіпотензії 86

Черний Т.В., Андронova І.А.,
Черний В.І., Городник Г.А.,
Назаренко К.В. (Киев, Лиман, Украина)

Прогнозирование исхода тяжелой
черепно-мозговой травмы 93

V.I. Cherniy, N.N. Smirnova, A.A. Egorov,
E.A. Kolganova, I.L. Bosko
(Kyiv, Lyman, Ukraine)

Rational pharmacological
bemiparin prophylaxis
of venous thromboembolism
in cancer patients 51

O.V. Filyk (Lviv, Ukraine)

Diaphragm-protective
mechanical ventilation
in children during weaning
from respiratory support 56

Yu.P. Kryshevskiy, V.R. Horoshko
(Kyiv, Ukraine)

Antibiotic resistance and sensitivity
of microorganisms isolated
in patients with abdominal injuries 62

V.M. Zagurovsky, N.L. Kalaytan
(Kharkiv, Ukraine)

Psychological disadaptation
in acute coronary conditions 71

B.M. Goldovsky, D.V. Leliuk
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Differentiated relief
of uncomplicated hypertensive
crisis at the pre-hospital stage 80

R.A. Bondar, O.I. Datsyuk, N.V. Titarenko,
A.V. Kostiuchenko, L.V. Datsyuk
(Vinnytsia, Ukraine)

Possibilities of prevention
of early postoperative cognitive
dysfunction in otolaryngological
patients after general anesthesia
with controlled hypotension 86

T.V. Cherniy, I.A. Andronova,
V.I. Cherniy, G.A. Gorodnik,
K.V. Nazarenko (Kyiv, Lyman, Ukraine)

Prediction of severe traumatic
brain injury outcome 93

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ 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>Коломаченко В.І., Фесенко В.С.</i> <i>(Харків, Львів, Україна)</i> Дексмететомідин як ад'ювант до бупівакаїну при спінальній анестезії для артропластики кульшового суглоба 101	<i>V.I. Kolomachenko, V.S. Fesenko</i> <i>(Kharkiv, Lviv, Ukraine)</i> Dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine in spinal anaesthesia for hip arthroplasty 101
<i>Радченко В.О., Попсуйшанка К.О.,</i> <i>Куфтеріна Н.С. (Харків, Україна)</i> Результати лікування неускладнених неповних вибухових переломів тіл хребців грудного й поперекового відділу хребта 106	<i>V.O. Radchenko, K.O. Popsuishapka,</i> <i>N.S. Kufterina (Kharkiv, Ukraine)</i> The results of treatment of uncomplicated incomplete burst fractures of thoracic and lumbar spine 106
<i>Черній В.І., Собанська Л.О.</i> <i>(Київ, Україна)</i> Застосування багатокомпонентного гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора при операціях на серці в умовах штучного кровообігу 120	<i>V.I. Cherniy, L.A. Sobanska</i> <i>(Kyiv, Ukraine)</i> The use of a multicomponent hyperosmolar priming volume oxygenator during cardiopulmonary bypass surgeries 120
Лікарю, що практикує	Practicing Physician
<i>Чуклін С.М., Чуклін С.С.,</i> <i>Попик П.М., Шершень Г.В.</i> <i>(Львів, Україна)</i> Діагностика й лікування гострого панкреатиту: огляд сучасних рекомендацій (частина 2) 129	<i>S.M. Chuklin, S.S. Chuklin,</i> <i>P.M. Popyk, G.V. Shershen</i> <i>(Lviv, Ukraine)</i> Diagnosis and management of acute pancreatitis: review of modern guidelines (part 2) 129
Випадок із практики	Case Study
<i>Маркова С.О., Курділь Н.В.,</i> <i>Студзинська Я.В., Ващенко Л.К.,</i> <i>Пісоченко К.В., Зацаринська О.І.,</i> <i>Прийма Т.В. (Миколаїв, Київ, Україна)</i> Діагностика й інтенсивна терапія гострого гепатиту, обумовленого парацетамолом: дослідження випадку 140	<i>S.O. Markova, N.V. Kurdil,</i> <i>Ya.V. Studzinskaya, L.K. Vashchenko,</i> <i>K.V. Pesochenko, O.I. Zatsarinskaya,</i> <i>T.V. Priyma (Mykolaiv, Kyiv, Ukraine)</i> Diagnosis and intensive care of acute paracetamol-induced hepatitis: a case study 140



Уважаемые коллеги!

Время летит очень быстро, и вы держите в руках пятый номер нашего с вами журнала.

Этот период нашей жизни проходил под знаком коронавируса и тех проблем, которые с ним связаны, — переноса конференций, съездов, дистанционного обучения врачей-курсантов, уменьшения количества больных в стационарах... и, конечно же, масок, перчаток и противоречивых сообщений СМИ о пандемии. Но, несмотря на все это, мы —

Издательский дом «Заславский» и редакционный совет журнала — готовим для вас интересные материалы и очень надеемся, что этот номер вам, дорогие коллеги, принесет определенную пользу.

И как всегда — Ричард Бах, из книги «Карманный справочник Мессии»:

Ты мастер
В том, что пережил,
Ремесленник в том,
Что переживаешь,
И дилетант в том, что тебе
Предстоит пережить...

Эти слова очень четко характеризуют тот период, в котором мы с вами сейчас живем.

ХАЙ НАМ ЩАСТИТЬ!

Главный редактор проф. В.В. Никонов ■

Лысенко В.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

60-летний путь становления и развития кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования



В этом году мы отмечаем 60-летие основания кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Кафедра открыта одной из первых на просторах бывшего СССР. Начало становления кафедры анестезиологии и реанимаци-

онной службы в Харькове связано с именем выдающегося хирурга, ученого, Героя Украины, академика НАН и АМН Украины, профессора А.А. Шалимова. В 1959 году по предложению ректора Украинского института усовершенствования врачей (УИУВ) проф. И.И. Овсиенко под руководством проф. А.А. Шалимова на базе 2-й городской клинической больницы г. Харькова была организована кафедра торакальной хирургии и анестезиологии, на которой в 1959 году состоялся первый выпуск курсантов, специализацией которых была анестезиология (приказ по УИУВ № 253 от 14.12.59 г.).

С развитием большой хирургии и открытием новой кафедры в клинике были созданы новые отделения: кардиологическое (под руководством Т.Н. Миловановой), торакально-легочное (под руководством А.Г. Винниченко) и сосудистое.

Вначале кадровый состав кафедры был немногочисленным: завкафедрой проф. А.А. Шалимов, доцент И.И. Лощенко, ассистенты А.Г. Винниченко, В.Т. Зайцев, В.Т. Дубик и Э.П. Яроцкая. Первыми организа-



торами анестезиологической службы на кафедре торакальной хирургии и анестезиологии в 1959–1960 гг. следует считать В.Т. Дубик, А.Г. Винниченко и Э.П. Яроцкую.

В 1961 году курс анестезиологии возглавил доцент В.А. Аркатов, ранее (с 1954 по 1961 г.) работавший во ВНИИ клинической и экспериментальной хирургии МЗ СССР старшим научным сотрудником в группе академика Б.В. Петровского, где сформировался как ученый. Кандидатская диссертация В.А. Аркатова была посвящена проблеме экстракорпорального кровообращения при операциях на сердце.

В связи с развитием хирургии сердца, магистральных сосудов, легких и пищевода возникла необходимость в подготовке научных кадров и практических врачей-анестезиологов, что осуществлялось через клиническую ординатуру (Г.Д. Дашенко, Н.П. Трунов), аспирантуру (С.А. Душанин, В.В. Зверев, В.А. Экзархов, А.М. Дикий, В.Ф. Сташук) и курсы специализации (А.Н. Безпальчий, И.В. Репетин, В.И. Лыков, Д.И. Романова, О.А. Нешмонина и др.).

В 60-е годы XX века благодаря развитию анестезиологии и разработке основ современного комбинированного эндотрахеального наркоза именно на базе 2-й городской больницы зародилась в Харькове хирургия врожденных и приобретенных пороков сердца, легких,

пищевода, поджелудочной железы, реконструктивная хирургия желудочно-кишечного тракта. Был создан коллектив хирургов и анестезиологов, способный разрабатывать и внедрять новые и усовершенствованные методы анестезии в специализированных разделах хирургии. Организованы палаты интенсивной терапии, центр по лечению больных столбняком, клиничко-биохимическая лаборатория, экспериментальная лаборатория с виварием и экспериментальная операционная. Научные разработки были направлены на изучение и регуляцию сердечной деятельности при операциях на сердце и легких, трансапиллярного обмена и газообмена, гемодинамики малого круга кровообращения, кровопотери, водно-электролитного баланса у больных с различной хирургической патологией в условиях общей анестезии. В проблемной лаборатории кафедры (заведующий — канд. мед. наук М.М. Ляшенко) при экспериментальном травматическом шоке изучены гемодинамические, метаболические и микроциркуляторные нарушения, что позволило обосновать дифференцированный подход к лечению шока в зависимости от фазы и тяжести повреждения. Сотрудниками кафедры внедрены усовершенствованные варианты анестезии у больных с высоким риском операции и анестезии. Составлена программа теоретической и практической подготовки курсантов на 4-месячных курсах усовершенствования и 6-месячных курсах специализации по анестезиологии.

В период с 1960 по 1966 год на базе 2-й клинической больницы в составе кафедры анестезиологами работали В.Т. Дубик, Э.П. Яроцкая, В.В. Зверев, А.Н. Беспальчий, Л.А. Захаров, С.А. Душанин, В.А. Экзархов, А.М. Дикий; клинические ординаторы Г.Д. Доценко, Н.П. Трунов, врачи В.И. Лыков, И.В. Репетин, Д.И. Романова, О.А. Нешмонина и др.

За период с 1961 по 1965 год были выполнены и защищены кандидатские диссертации: ассистентом В.Т. Дубик в январе 1965 года на тему «Влияние операционной травмы и наркоза на функции щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование)»; ассистентом Э.П. Яроцкой в июне 1965 года на тему «Изменение объема крови под влиянием наркоза, операционной травмы и кровопотери»; аспирантом С.А. Душаниным в мае 1964 года на тему «Роль фонокардиографии в функциональной диагностике митрального стеноза (сопоставление с внутрисердечной гемодинамикой)»; аспирантом В.В. Зверевым в мае 1965 года на тему «Функциональные показатели гемодинамики в системе легочной артерии и полостях правого сердца у больных с хроническими воспалительными заболеваниями и опухолями легких».

В мае 1966 года в соответствии с приказом МЗ СССР № 287 от 14.04.1966 г. принято решение о создании самостоятельной кафедры анестезиологии и реаниматологии УИУВ, которую возглавил В.А. Аркатов. В этот период в состав сотрудников кафедры входили доцент В.А. Аркатов, доцент В.Т. Дубик, доцент Э.П. Яроцкая, ассистенты В.В. Зверев, А.Н. Беспальчий, Л.А. Захаров.

Основоположник кафедры анестезиологии и реаниматологии УИУВ профессор В.А. Аркатов, работая в УИУВ, в 1968 году защитил докторскую диссертацию «Эндобронхиальный наркоз в хирургии легких». Являясь заведующим кафедрой и проректором по научной работе УИУВ, профессор В.А. Аркатов проводил подготовку педагогических, научных кадров и практических врачей в Украине. В УИУВ в 1978 году открыт в то время единственный в Украине хирургический специализированный совет, в котором защищали научные труды ученые не только из Украины, но и из многих ре-



гионов СССР. Бессменным председателем совета был профессор В.А. Аркатов. За годы его работы был подготовлен научный потенциал анестезиологов для медицинских вузов Украины и союзных республик (Белоруссия, Россия, Армения, Казахстан, Азербайджан, Грузия, Туркмения). Под его руководством только врачей-анестезиологов было подготовлено более четырех тысяч. Важной заслугой его деятельности является творческая работа по организации анестезиолого-реанимационной службы в Харькове.

В 1970–80-е годы в составе кафедры анестезиологии и реаниматологии УИУВ работали: В.А. Аркатов, Э.П. Яроцкая, В.Г. Редькин, А.А. Сиренко, В.И. Лыков, Л.А. Захаров, Б.В. Шевченко, З.А. Ткачук, В.И. Лысенко, М.Н. Гилева, Т.Н. Серебрякова, В.А. Новосельцев.

На кафедре изучаются вопросы коррекции гидрионных сдвигов и кислотно-основного статуса, чему был посвящен ряд диссертаций: асс. В.Г. Редькина, А.А. Сиренко, А.Н. Беспальчего, асс. В.И. Лыкова, асс. Б.В. Шевченко, аспиранта А.М. Дикого. После окончания аспирантуры защитили диссертации В.Ф. Стащук на тему «Капиллярно-тканевый обмен после митральной комиссуротомии», В.А. Экзархов — «Динамика содержания микроэлементов в цельной крови больных, перенесших внутригрудные операции». Л.А. Захаров изучал изменения объема циркулирующей крови при операциях на головном мозге в связи с различными методами анестезии, В.Н. Файнер — нарушения электрической активности мозга при остром отравлении окисью углерода, З.А. Ткачук — особенности реанимации и интенсивной терапии смешанных отравлений прижигающими ядами, ФОС и этиловым алкоголем.

В 1980-е годы исследования кафедры охватывали широкий круг проблемных вопросов анестезиологии и интенсивной терапии. Основные из них: нарушения кислородного бюджета, регуляция сократимости сердца при различных операциях, реакции гемокоагуляции в критических состояниях, применение пролонгированной краниocereбральной гипотермии при коматозных состояниях. В 1980 году на IV Республиканском пленуме правления анестезиологов-реаниматологов представлены первые работы о целенаправленном выборе инфузионных сред при различных видах дисгидрий, и особенно при сопутствующей респираторной патологии, что способствовало более благоприятному течению заболевания и улучшало его исходы (Аркатов В.А., Лысенко В.И.). В 1981 году В.И. Лысенко защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гемокоагуляционные нарушения и методы их коррекции при гнойно-деструктивных заболеваниях легких у детей»; в 1982 году — Т.Н. Серебрякова на тему «Центральная гемодинамика и кислородный бюджет в различные фазы перитонита». Аспирант В.Я. Вартаков, исследуя нейровегетативный и гормональный статус у пациентов в периоперационном периоде, установил способность премедикации с включением эглонила повышать антиноцицептивную защиту пациентов. В 1985 году В.А. Новосельцев и А.А. Короткоручко посвятили свои работы изучению эффективности нейровегетативной защиты в регуляции сократимости сердца с

электрической нестабильностью миокарда при различных операциях, В.А. Малоштан исследовал интегральные показатели центральной гемодинамики и кислородного бюджета у больных с острым деструктивным панкреатитом. С целью профилактики осложнений после операций на позвоночнике аспирантом А.М. Зайцевым была разработана локальная гипотермия спинного мозга; в 1988 году В.В. Гнатив завершил исследование кислородного бюджета при экзотоксическом шоке, а Ю.Н. Арцыбушев — применения краниocereбральной гипотермии в комплексном лечении коматозных состояний при острых отравлениях. В монографии «Гипотермия в лечении острых отравлений» (Г.А. Бабийчук, В.В. Аркатов и др., 1990) освещена роль пролонгированной краниocereбральной гипотермии в интенсивной терапии метаболических нарушений головного мозга. В 1989 году аспирантка М.А. Георгиянц завершила работу на тему «Обеспечение реологических условий гемокарбоперфузии у детей с инфекционной патологией».

В 1989 году на последнем Всесоюзном съезде анестезиологов в г. Одессе были представлены обобщающие доклады от кафедры: «Выбор антиноцицептивной защиты у пациентов с высоким риском операции и анестезии» (10 апробированных вариантов) и впервые проведено обоснование концепции компонентного обезболивания, методов, способных обеспечить необходимую доставку и потребление кислорода для поддержания интенсивности метаболизма и предупредить развитие энергодефицита в клетках организма (В.И. Лысенко). В докладе «Критерии тяжести и прогноза экзотоксического шока» вопросы интенсивной терапии, в том числе и краниocereбральной гипотермии, впервые рассматриваются с точки зрения изменений кислородного гомеостаза и механизмов его обеспечения, направленных на стабилизацию респираторной, транспортной функции крови, перфузии и метаболических процессов головного мозга (В.И. Лысенко, В.В. Гнатив, Ю.Н. Арцыбушев).

Аспирантом К.Э. Волковинским в 1991 году в диссертационной работе обоснован новый способ обезболивания родов путем сочетанного применения акупунктурной анальгезии с анальгетиком трамалом, а О.Н. Прокопец в 1991 году защитила диссертацию «Иммунологическая реактивность и кислородный бюджет при эндогенной интоксикации у больных с ожоговой болезнью и пути их коррекции».

Кроме сотрудников и аспирантов кафедры, под руководством проф. В.А. Аркатова за период его работы председателем спецсовета было защищено более 50 диссертационных работ. Профессор В.А. Аркатов — заслуженный деятель науки и техники Украины, бессменный председатель Харьковского общества анестезиологов, автор более 200 научных работ, 12 изобретений, двух монографий, 10 учебных пособий. Подготовил 5 докторов наук и целую плеяду учеников, кандидатов медицинских наук.

Среди соратников и учеников проф. В.А. Аркатова следует отметить В.Т. Дубик, Э.П. Яроцкую, В.В. Зверева, Г.А. Шифрина, А.А. Сиренко, Л.А. Захарова,

А.Н. Беспальченко, В.Ф. Сташука, В.А. Экзархова, В.Г. Редькина, В.И. Лыкова, И.М. Дикого, Б.В. Шевченко, З.А. Ткачук, В.И. Лысенко, Т.Н. Серебрякову, М.Н. Гилеву, В.В. Гнатива и Ю.Н. Арцыбушеву, научная и практическая работа которых в разные периоды жизни была связана со 2-й клинической больницей имени проф. А.А. Шалимова в г. Харькове.

Преемником профессора В.А. Аркатова стал профессор В.В. Зверев, который в 1993 году возглавил кафедру анестезиологии и интенсивной терапии на тот момент уже Харьковской медицинской академии последипломного образования (ХМАПО). В это же время была организована кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии (под руководством проф. З.А. Ткачук). В 1989 году В.В. Зверев защитил докторскую диссертацию «Клинико-физиологическое обоснование путей повышения безопасности операций на легких у больных с хронической легочной дыхательной недостаточностью».



Под руководством проф. В.В. Зверева кафедра продолжает изучать реакции организма на агрессию, нарушения кислородного гомеостаза в критических состояниях и метаболические последствия токсикогипоксических состояний, профилактику и коррекцию гемокоагуляционных нарушений в периоперационном периоде,

выбор методов антиноцицептивной защиты у больных с высоким риском анестезии и операции, а также оптимизацию интенсивной терапии и детоксикации при эндо- и экзотоксикозах.



В этот период доцент В.И. Лысенко проводит исследования особенностей патогенеза токсикогипоксических и метаболических нарушений у больных с экзотоксическим шоком и комами. Обосновывает методы и средства для ранней реактивации окислительно-восстановительных процессов в митохондриях, оптимизации тканевой

утилизации кислорода и субстратов окисления для ликвидации биоэнергетической гипоксии. В 2005 году защитил докторскую диссертацию на тему «Особливості патогенезу та інтенсивної терапії токсико-гіпоксичних та метаболічних порушень у критичних станах при отруєннях нейротропними речовинами». С 2005 года кафедрой заведует профессор В.И. Лысенко. Научная деятельность сотрудников кафедры в 2000-е годы была направлена на повышение безопасности оперативных вмешательств у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией в абдоминальной хирургии, ортопедии и травматологии путем совершенствования вариантов анестезии, фармако-метаболической коррекции. Опасность возникновения в условиях анестезии электрической нестабильности миокарда, вплоть

до ишемии, обусловила ряд исследований по выработке вариантов нейровегетативной защиты миокарда от хирургического стресса. В 2011 году ассистент М.А. Голянищев защитил диссертацию на тему «Періопераційна профілактика гострої ішемії міокарду у хворих із гнійно-некротичними формами діабетичної стопи»; аспирант А.Н. Ляшок в 2013 году — на тему «Вибір анестезіологічного забезпечення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при абдомінальних операціях». В настоящее время тремя аспирантами кафедры с использованием современных диагностических и лечебных методов проводятся исследования по определению органопротективной способности различных видов анестезии в абдоминальной и торакальной хирургии.

Продолжается также клиничко-физиологический анализ исследований у пациентов с различными отравлениями и обоснование новых методических подходов к детоксикации и интенсивной терапии пациентов с гипоксическими комами при отравлениях окисью углерода, грибами, с алкогольными психозами и декомпенсированным сахарным диабетом. Результаты научных исследований внедрены в клиническую практику, а именно: нейрометаболическая защита мозга при токсикогипоксических комах, алкогольных психозах и метаболическая коррекция у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом. В 2002 году аспирант А.П. Черемской защитил диссертационную работу на тему «Динаміка показників церебрального метаболізму в ході інтенсивної терапії алкогольного делірію»; в 2008 году аспирант Е.А. Карпенко — «Особливості вуглеводного метаболізму та кисневого бюджету головного мозку у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом та його патогенетична терапія»; в 2019 году асс. Р.П. Брик — «Інтенсивна терапія гепатоінтестинальної дисфункції/недостатності у хворих з декомпенсованим кетоацидозом».

Сотрудниками кафедры совершенствуются и широко применяются методики региональной анестезии в торакоабдоминальной хирургии, ортопедии и травматологии.

К настоящему времени на кафедре выполнено и защищено 8 докторских диссертаций: В.А. Аркатовым, В.Г. Дубик, А.Н. Беспальчим, В.В. Зверевым, З.А. Ткачук, В.И. Лысенко, И.М. Межировой, А.А. Сиренко.

Профессорско-преподавательский состав кафедры в настоящее время: заведующий кафедрой профессор Лысенко Виктор Иосифович, доценты кафедры Карпенко Евгений Александрович, Малоштан Владимир Анатольевич, Голянищев Максим Александрович; ассистенты, кандидаты мед. наук: Ляшко Андрей Леонидович, Волошин Никита Игоревич, Лобойко Константин Николаевич.

Сотрудники кафедры работают на пяти клинических базах г. Харькова: КУЗ «Харьковская городская клиническая больница № 2 имени проф. А.А. Шалимова», ХКБ ЖТ № 2 филиала «ЦОЗ» ПАО «Укрзалізниця», ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМНУ», КНП «Городской родильный дом № 3» Харьковского городского совета, Харьковская областная клиническая больница.



Ежегодно кафедра проводит циклы специализации, тематического усовершенствования, предаттестационной подготовки, обучение в интернатуре, клинической ординатуре, аспирантуре. На кафедре прошли последиplomную подготовку более 7500 врачей-курсантов, 98 клинических ординаторов, 33 аспиранта, 35 иностранных врачей (Ливан, Иордания, Йемен, Сирия, Палестина, Марокко) и из стран СНГ (Грузия, Азербайджан, Туркмения).

Всего на кафедре защищено 89 кандидатских диссертаций, из них аспирантами — 33, клиническими ординаторами — 25, врачами практического здравоохранения — 31. За последние 15 лет защищено 22 кандидатские и 2 докторские диссертации. Издано 35 методических рекомендаций, монографии: «Гипотермия в лечении острых отравлений», «Проводниковая анестезия», «Лечение синдрома острого повреждения легких при политравме», «Реакции гемокоагуляции в критических состояниях и ее коррекция», «Сахарный диабет у больных с хирургической и ортопедо-травматологической патологией», «Блоки нервов» и 12 учебных пособий, среди них: «Теория и практика интенсивной терапии острых алкогольных психозов», «Клинические, этические и юридические проблемы в анестезиологии», «Синдром энтеральной недостаточности при травматической болезни и острой хирургической патологии», «Диагностика, хирургическая тактика и интенсивная терапия нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника у пострадавших с посттравматическим панкреатитом», «Сучасна клініко-лабораторна оцінка та корекція гемостазу в інтенсивній терапії», «Анестезія та інтенсивна терапія у хворих на цукровий діабет». Также опубликованы 35 методических рекомендаций, в том числе одобренные МЗ Украины: «Клініко-лабораторна оцінка та корекція гемостазу в інтенсивній терапії», «Періопераційна профілактика

гострої ішемії міокарда у хворих на цукровий діабет», «Сучасні методики анестезіологічного забезпечення у хворих високого кардіального ризику». Получено 15 авторских свидетельств на изобретения, 7 нововведений, опубликовано 265 научных работ.

В настоящее время основными направлениями научно-исследовательской работы кафедры являются изучение органопротективной безопасности видов анестезиологического обеспечения у больных с высоким риском анестезии и операции, а также совершенствование лечения болевого синдрома.

В практику здравоохранения внедрены усовершенствованные виды тотальной внутривенной и регионарной анестезии при расширенных хирургических операциях, диагностика и коррекция гемокоагуляционных нарушений у пациентов в критических состояниях, способ диагностики вида и степени гипоксии в критических состояниях, периоперационная профилактика острой ишемии миокарда, методы фармакометаболической интенсивной терапии больных при токсикогипоксических комах различного генеза. Сотрудники кафедры принимают активное участие в работе Харьковской ассоциации анестезиологов Украины, конгрессов и съездов с международным участием.

На протяжении шести десятилетий плодотворной работы сотрудниками кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ХМАПО внесен существенный вклад в подготовку высококвалифицированных специалистов в области критической медицины и анестезиологии для Украины и зарубежных стран, а также в оказание квалифицированной анестезиологической помощи на территории Харьковского региона.

Коллектив кафедры получает интеллектуальное и эмоциональное удовлетворение от любимой работы и поиска новых решений, что активизирует жизнедеятельность кафедры. ■

УДК 15.099+615.212+615.9

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212218

Маркова С.О.¹, Курділь Н.В.², Зінов'єва М.Л.², Студзинська Я.В.¹,
Ващенко Л.К.¹, Пісоченко К.В.¹, Зацаринська О.І.¹, Прийма Т.В.¹

¹ Міська лікарня швидкої медичної допомоги, м. Миколаїв, Україна

² ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя
Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Токсикологія кумаринів: огляд літератури й аналіз випадку отруєння похідними 4-гідроксикумарину

Резюме. Актуальність. Широке застосування антикоагулянтних родентицидів на основі кумаринів у більшості країн світу і в Україні обумовлює регулярне виникнення випадків отруєнь серед населення. **Мета** — ознайомлення практичних лікарів із біологічними і токсичними ефектами похідних 4-гідроксикумарину на прикладі окремого клінічного спостереження. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз сучасних джерел наукової інформації за останні 20 років, присвячених дослідженню біологічних і токсичних ефектів кумаринів. Розглянуто клінічний випадок отруєння похідними 4-гідроксикумарину в жінки 40 років, яка лікувалася на базі токсикологічного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Миколаєва. Застосовані такі методи: аналітичний, системного і порівняльного аналізу. **Результати.** Пацієнтка Д., 40 років, доставлена в ургентному порядку до лор-відділення міської лікарні № 4 м. Миколаєва з носовою кровотечею в червні 2018 р. Після огляду лікарем пацієнтка була госпіталізована, призначена гемостатична, антибактеріальна терапія і виконана передня тампонада носових ходів. Через дві доби на фоні прогресуючої коагулопатії (протромбіновий індекс (ПТИ) < 5 %; міжнародне нормалізоване відношення (INR) > 10) пацієнтка була переведена до реанімаційного відділення, де розпочато введення гемостатиків (вітамін К 20 мг 3–4 рази на добу), антибіотиків, кристаліодів, донорської одногрупної плазми. На 4-ту добу від моменту надходження до лікарні було з'ясовано, що пацієнтка Д. страждає від шизофренії і, зі слів матері, ймовірно, прийняла невідому дозу щурячої отрути на основі похідних 4-гідроксикумарину. У реанімаційному відділенні пацієнтка Д. проходила лікування протягом 14 діб, після стабілізації стану була переведена до токсикологічного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Миколаєва, де перебувала на лікуванні та реабілітації ще 25 діб, після чого була переведена до психіатричної лікарні. **Висновки.** Проблема гострих отруєнь похідними 4-гідроксикумарину залишається актуальною в клінічній практиці. Використання антидоту (вітаміну К) дає позитивний результат при своєчасному зверненні пацієнта за медичною допомогою. Біологічними маркерами токсичного процесу є показники INR, ПТИ, число тромбоцитів, а також інші показники, що характеризують систему згортання крові. Слід пам'ятати, що тяжка коагулопатія з розвитком внутрішніх кровотеч ускладнює діагностику гострого отруєння антикоагулянтами і нерідко є причиною, з якої хірургічні ускладнення у вигляді кровотечі трактуються як основне захворювання.

Ключові слова: антикоагулянтні родентициди; отруєння; огляд

© «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: Курділь Наталія Віталіївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: kurdil_nv@ukr.net
For correspondence: Natalia Kurdil, PhD, Senior Research Fellow, State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Heroiv Oborony st., 6, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: kurdil_nv@ukr.net

Вступ

Широке застосування родентицидів на основі кумаринів у більшості країн світу обумовлює вільний доступ населення до широкого кола небезпечних речовин, серед яких є похідні 4-гідроксикумарину. Огляд джерел наукової інформації із залученням пошукових систем *Google Scholar*, *PubMed*, *Science Direct* дозволив зрозуміти, що випадки отруєнь родентицидами антикоагулянтної дії (англ. *Long acting anticoagulant rodenticides*, скорочено — **LAAR**) є актуальною темою наукових публікацій останніх 20 років. Лише за даними Американської асоціації центрів боротьби з отруєннями (англ. *American Association of Poison Control Centers*) протягом останніх 25 років було зареєстровано близько 316 тисяч випадків отруєння **LAAR**, серед яких близько 88 % — у дітей. Понад 100 тисяч пацієнтів (кожний третій) потребували госпіталізації до медичних закладів, де летальність у даній групі захворювань становила 2 %. Більшість отруєнь були ненавмисними, а шляхи потрапляння отрути різноманітні (інгальційний, шкірний та пероральний). Останнім часом у США щороку надається медична допомога в середньому 2750 пацієнтам із такими отруєннями [1].

Окремий збір статистичних даних щодо отруєнь родентицидами антикоагулянтної дії в Україні не ведеться, але, за даними спеціалізованих токсикологічних відділень міст Києва і Миколаєва, щороку реєструються тяжкі випадки отруєнь антикоагулянтними родентицидами, коли пацієнти потребують реанімаційних заходів і тривалої інтенсивної терапії. Кумарини здатні викликати коагулопатію шляхом антагонізму з вітаміном К. Клінічна картина при отруєнні варіює від майже непомітних симптомів до некерованої коагулопатії, що супроводжується масивними кровотечами. У легких випадках отруєння спостерігаються крововиливи під шкіру і слизові оболонки, при тяжких — внутрішні кровотечі. Курси лікування передбачають тривалий прийом вітаміну К у великих дозах, трансфузії компонентів плазми (факторів згортання) і різноманітну симптоматичну терапію.

Мета — ознайомлення практичних лікарів із біологічними і токсичними ефектами кумаринів на прикладі окремого клінічного спостереження.

Матеріали та методи

Проведено аналіз сучасних джерел наукової інформації за останні 20 років, присвячених дослідженню біологічних і токсичних ефектів природних і синтетичних кумаринів в експериментах на тваринах. Досліджено клінічний випадок отруєння похідними 4-гідроксикумарину в жінки 40 років за даними токсикологічного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Миколаєва. Застосовані такі методи: аналітичний, системного і порівняльного аналізу. Для збору та обробки даних досліджень була побудована база даних із використанням ресурсу *Microsoft Excel 2007*.

Результати

Кумарин (1,2-бензопірон) — речовина рослинного походження, міститься в сировині, що традиційно використовується в харчовій і парфумерній промисло-

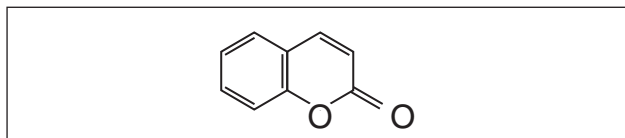


Рисунок 1. Структурна формула кумарину

вості як натуральна ароматична добавка, структурна формула кумарину зображена на рис. 1.

Природний кумарин міститься в коричному і лавандовому маслах, у ефірному маслі, одержуваному з листя касії (табл. 1), у незначних кількостях — в ягодах (чорниці, моршці), зеленому чаї, цикорії, сої, грибах (лат. *Tricholoma matsutake*), кориці та іншій рослинній сировині [2, 3].

Завдяки своїй біологічній активності кумарин був запропонований як лікарський засіб для терапії венозної недостатності [4, 5]. Дані щодо побічних гепатотоксичних ефектів для людини, що розвивалися внаслідок прийому кумаринвмісних лікарських препаратів [6, 7], мали суперечливий характер і викликали значний інтерес до вивчення механізму токсичної дії кумарину та його метаболізму.

Повідомлення про гепатотоксичну дію кумарину, виявлену в експерименті на щурах і собаках, призвело до того, що в США він був заборонений для прямого використання як харчова добавка, починаючи з 1954 р., що викликало дискусію про природу його токсичності і значний інтерес дослідників до вивчення механізмів його дії [3].

Проведені експериментальні дослідження з використанням різних видів лабораторних тварин дозволили встановити, що основним органом-мішенню токсичної дії кумарину при тривалому надходженні в організм є печінка [8, 9]. Протягом останніх двох десятиліть була проведена низка досліджень токсичних властивостей кумарину *in vitro* та *in vivo* та його токсикокінетики в організмі ссавців різних видів [10–13]. У результаті було встановлено, що токсична дія кумарину має значні видові відмінності, значною мірою зумовлені особливостями його метаболізму в організмі [14].

Перший етап трансформації кумарину реалізується за двома напрямками. У результаті 7-гідроксилювання кумарину утворюється 7-ГОК, що виводиться

Таблиця 1. Вміст кумарину в деяких джерелах рослинного походження

Джерело	Концентрація, ppm ^a
Масло листя касії	17 000–87 300
Масло листя китайської кориці	40 600
Масло кори китайської кориці	7000
Кориця (пряність)	900
Олія м'яти перцевої	20
Зелений чай	0,2–1,7
Чорниця	0,0005

Примітка: ^a — частин на мільйон.

з організму ссавців із сечею. Під час 3-гідроксилювання утворюється 3-гідроксикумарин, проміжним метаболітом у даному процесі є токсичний 3,4-епоксид, що в подальшому трансформується з утворенням *o*-гідроксифенілацетальдегіду, який окислюється до *o*-гідроксистеранолу й *o*-гідроксифенілоцтової кислоти. Домінування одного з двох напрямків метаболізму кумарину в організмі зумовлює міжвидові відмінності в прояві гепатотоксичних властивостей даної сполуки [15, 16]. Для організму приматів, як було показано в дослідженнях на бабуїнах, 7-гідроксилювання з утворенням 7-ГОК є превалюючим і найбільш ефективним шляхом детоксикації та елімінації кумарину [16, 17].

Дослідження метаболізму кумарину з використанням тонких зрізів печінки підтвердило, що в людини, приматів, телят, а також в окремих видів гризунів він перебігає схоже, з переважанням процесу 7-гідроксилювання, тоді як у найбільш широко використовуваного для токсикологічних досліджень виду лабораторних тварин — щурів переважає процес 3-гідроксилювання. В організмі людини утворення 3,4-епоксиду кумарину є незначним [17].

Під час дослідження механізму токсичної дії кумарину було показано, що його 7-гідроксилювання в мікросомах печінки людини забезпечується високо-специфічним цитохромом P2A6, активність якого може бути індукована антиепілептичними фармакологічними препаратами або пригнічена при тяжких формах алкогольного цирозу печінки [18].

Цитохром P2A6 представляє близько 15 % P450-білків у мікросомах печінки людини, залишаючись при цьому одним із найменш вивчених ензимів даної групи. На підставі отриманих даних було зроблено припущення про те, що випадки розвитку і ступінь прояву токсичних ефектів кумарину в людини можуть бути наслідком індивідуальних особливостей обмінних процесів.

У дослідженні на добровольцях було підтверджено значну індивідуальну варіабельність співвідношення інтенсивності двох метаболічних шляхів [19], у результаті чого утворення токсичного 3,4-епоксиду кумарину в організмі зростає. В експериментальних роботах встановлено, що кумарин при одноразовому введенні у великих дозах щурам викликає централобулярний некроз гепатоцитів [8, 20]. Це свідчить про те, що метаболізм кумарину в даному випадку проходить з утворенням більш токсичних метаболітів.

Дослідження *in vitro* показали, що хімічно активні [3-¹⁴C]-кумаринові метаболіти, що утворюються за участю цитохром-P450-залежних ензимів, здатні ковалентно зв'язуватися з мікросомальними протеїнами [21]. Було зроблено припущення, що токсичним метаболітом у даному випадку може виступати 3,4-епоксид. Під час 3-гідроксилювання кумарину утворюється 3-гідроксикумарин, що деградує з відкриттям пірольного кільця. У мікросомах печінки щура кумарин відіграє роль субстрату для ізоензимів підгруп цитохромів P450 1A і 2B [22]. У мікросомальній системі печінки людини за процес 7-гідроксилювання кумарину відпо-

відальні ферменти підгрупи P450 2A [23], які й забезпечують основний напрямок метаболізму з утворенням 7-ГОК.

Особливості метаболізму кумарину лежать також в основі міжвидових відмінностей його токсикокінетики. Так, при інтраперитонеальному введенні кумарину щурам у дозі 50 мг/кг 50 % від введеної дози речовини виводилося з жовчю у вигляді неідентифікованих сполук із розімкнутим пірольним кільцем. При внутрішньоочеревинному введенні 7-ГОК у такій дозі з жовчю виводилося лише 0,2 % речовини в незміненому вигляді або у вигляді глюкуронових кон'югатів. Це свідчить про практично відсутню ентерогепатичну циркуляцію 7-ГОК [24]. Було зроблено припущення, що характерне для гепатотоксичної дії кумарину пошкодження жовчовивідних протоків, виявлене в експериментах на щурах, зумовлено біліарною екскрецією токсичного метаболіту 3,4-епоксиду. Разом із тим такий прояв гепатотоксичності не спостерігається у видів лабораторних тварин, для яких показано переважання 7-гідроксилювання кумарину з утворенням 7-ГОК, якому не властиве виведення з жовчю.

З організму людини (при пероральному введенні у дозі 200 мг/кг) кумарин виводиться досить швидко, при цьому 79 % виводиться у вигляді 7-ГОК [25]. При введенні в еквівалентній дозі щурам елімінація становить лише 35 %, з яких 7-ГОК становить менше ніж 0,1 % [26]. Дані відмінності обумовлені швидкою абсорбцією кумарину в кишечнику людини та відсутністю ентерогепатичної циркуляції його метаболіту — 7-ГОК.

Токсичні властивості кумарину широко досліджені. При пероральному введенні щурам LD₅₀ речовини становить 292–680 мг/кг [27]. За умов хронічного надходження кумарину впродовж 2 років у дослідженні на собаках встановлено недіючу дозу — 10 мг/кг [28], лімітуючий ефект для встановлення недіючої дози — гепатотоксична дія речовини. Як було встановлено в субхронічному експерименті на щурах (13 тижнів) при внутрішньошлунковому введенні кумарину в дозах 19, 38, 75, 150, 300 мг/кг, при дії максимальної дози підвищувалася активність ферментів — маркерів гепатотоксичної дії: АлАТ, АсАТ, орнітинкарбамоїлтрансферази, сорбітолдегідрогенази. При дії кумарину в дозі 150 мг/кг і вище [29] були виявлені дегенерація та некроз гепатоцитів централобулярної зони, ознаки хронічного запалення, гіперплазія жовчних протоків.

Хронічне надходження (2 роки) кумарину до організму щурів у дозах 25, 50, 100 мг/кг показало, що гістоморфологічні зміни виявлялися переважно в печінці (фіброз, некроз, цитотоксична дія), нирках (нефропатія) та передшлунку (ульцерогенна дія) [29]. Дослідження впливу кумарину на МОГС печінки щурів дозволило встановити, що він знижує активність цитохрому P450 та деметилювання амідопіріну в дозах 135 мг/кг та вище у тварин за умов внутрішньошлункового надходження в дозах 15, 45, 135, 405 мг/кг упродовж 7 днів [30]. При введенні щурам-самкам кумарину в летальних дозах 250 та 1000 мг/кг (30 та 47 % летальності відповідно) було виявлено, що він викликає гіпоглікемію тривалістю близько 24 годин [31].

Канцерогенна активність кумарину при пероральному надходженні досліджена у двох експериментах на мишах та в одному дослідженні на щурах [32]. У мишей однієї з двох досліджених ліній кумарин викликав збільшення кількості випадків аденом та карцином легень (самці та самки), а також гепатоцелюлярної карциноми в самиць. У дослідженні на щурах було встановлено, що кумарин викликав випадки тубулярної аденоми нирок.

За канцерогенною дією кумарин класифікований як речовина, що належить до 3-го класу небезпечності за класифікацією Міжнародної агенції з дослідження раку (англ. *International Agency for Research on Cancer*) [32]. Як відомо, питання про наявність у досліджуваної речовини віддалених ефектів є одним із важливих під час оцінки безпечності її використання. Проведені дослідження з використанням низки моделей *in vivo* дозволяють стверджувати, що кумарин не має генотоксичних властивостей [28, 33], в дослідженнях на мишах, щурах, кроликах, мінісвинях була показана відсутність тератогенної дії кумарину [32].

Похідні кумарину, що утворені приєднанням гідроксильних або метоксильних груп до кумаринового остову, мають назву простих кумаринів.

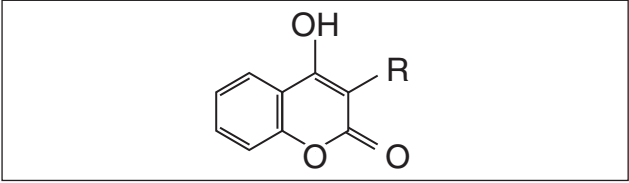


Рисунок 2. Загальна хімічна структура гідроксикумаринів з антикоагулянтними властивостями

Похідні 4-гідроксикумарину. Наявність у похідної кумарину гідроксильної групи в 4-му положенні характеризує 4-гідроксикумарин, якому властивий виражений антикоагулянтний ефект.

Антикоагулянтні властивості речовини вперше були виявлені під час з'ясування причин масового отруєння худоби зопрілим силосом [34], оскільки дана сполука утворюється внаслідок ферментації кумарину простішими грибами.

На основі 4-гідроксикумарину синтезовано низку речовин з антикоагулянтними властивостями різного ступеня вираженості — бродифакум, дикумарол, варфарин, що знаходять своє застосування як лікарські засоби для профілактики тромбозів та емболії при низці захворювань [35], та пестицидів — засобів дера-

Таблиця 2. Гідроксикумарини з антикоагулянтними властивостями

Генерична назва препарату		Хімічна формула	ЛД ₅₀ для щурів, мг/кг
Перша генерація	Кумахлор		900
	Кумафурил		0,4
	Варфарин		58 (11–323)
Друга генерація	Бродифакум		0,26
	Дифенакум		1,8

тизації. Родентициди, які належать до групи 4-гідроксикумарину (суперварфарини), використовуються для знищення шурів і мишей. Суперварфарини блокують вітамін-К-залежне γ -карбоксилювання залишків глутамінової кислоти в попередниках протромбіну в 100 разів сильніше (в еквімолярному співвідношенні), ніж варфарин. Крім того, період їх напіввиведення досягає 120 діб, а у варфарину він дорівнює 42 годинам. У плазмі крові знижується вміст факторів VII, IX, X і II. У міру зменшення концентрації факторів згортання крові виникають клінічні прояви їх дефіциту (зазвичай на 2–3-й день). Прокровтування невеликої кількості отрути навряд чи може завдати шкоди організму. Багаторазові дози, що приймаються упродовж декількох днів або тижнів, можуть призвести до серйозного отруєння і навіть смерті. Найчастіше виникають кровотечі в сечостатевої системі, шлунково-кишковому тракті, носові кровотечі. Механізм інтоксикації кумариновими антикоагулянтами полягає в порушенні клітинної рециркуляції фактора згортання крові — вітаміну К, наслідком чого є вторинна коагулопатія. Цей клас речовин відрізняється високою біологічною активністю та токсичністю (табл. 2) [36, 37].

Похідні 7-гідроксикумарину. Введення гідроксигрупи до молекули кумарину в положенні С7 зменшує токсичність похідної кумарину (табл. 3) [38, 39]. Серед наведених у табл. 3 даних усі речовини в 5–10 разів менш токсичні, ніж кумарин, і більше ніж у 5000 разів менш токсичні, ніж високотоксична похідна 4-гідроксикумарину — дифенакум.

Значна кількість 4-гідроксикумаринів та їх похідних синтезована останнім часом, та їх фармакологічна дія активно досліджується [39]. Більшість із них чинить антикоагулянтну дію, проте варфарин, флокумафен, бродифакум бромід, похідні дифенакуму та бензопіранодикумарину 3-(*p*-нітробензил)-4-гідроксикумарин мають більш широкий спектр активностей, включаючи протиартритну, протизапальну, протипухлинну, антитромбозну, антибактеріальну, фотосенсибілізуючу та тератогенну. Проте саме антикоагулянтна дія є найбільш характерною рисою цього класу сполук.

Так, варфарин, що належить до антикоагулянтів першої генерації, та такі сполуки, як бродифакум, бромдіолон, хлорофацинон, дифенакум, куматетраліл, флокумафен, дифетіалон, є ефективними пестицидами-родентицидами.

Для другої генерації антикоагулянтних родентицидів, до яких належать дифенакум та бродифакум, характерним є тривалий період напіввиведення з плазми (91,7 дня), тоді як період напіввиведення з тканин печінки коливається від 15,8 дня для куматетралілу до 307,4 дня для бродифакуму. Загалом період напіввиведення з плазми крові в антикоагулянтів другої генерації значно триваліший порівняно зі сполуками першої генерації.

Таким чином, так звані суперварфарини — дифенакум, бродифакум, флокумафен, дифетіалон демонструють більш виражений антикоагулянтний ефект порівняно з варфарином. Новітні аналоги дифенакуму з водневим або фенольним радикалом викликають виражене інгібування 2,3-епоксиредуктази вітаміну К з концентрацією 1/2 максимального інгібування IC_{50} — 0,4 μ M, ефект якої порівнюваний з ефектом варфарину. При цьому дифенакум-Н перевищує варфарин за антикоагулянтною активністю у 2,5 раза, а дифенакум-феніл у 10 разів менш активний порівняно з варфарином. Такі результати свідчать про те, що водневий зв'язок у даній молекулі відіграє провідну роль у зв'язуванні активного центру ензиму [40].

Клінічний випадок отруєння похідним 4-гідроксикумарину

Пацієнтка Д., 40 років, доставлена бригадою екстреної медичної допомоги до лор-відділення міської лікарні № 4 м. Миколаєва з носовою кровотечею 26.06.18 р. Після огляду черговим лікарем пацієнтка була госпіталізована, призначена гемостатична, антибактеріальна терапія і виконана передня тампонада носових ходів.

За результатами дослідження системи згортання крові від 26.06.18 р. встановлені такі показники: фібриноген — 4,8; час рекальцифікації — 90 с; протромбіновий індекс (ПТІ) — 81 %; час згортання крові — від 6'3"

Таблиця 3. Малотоксичні похідні 7-гідроксикумарину

Структурна формула	Назва	ЛД ₅₀ , мг/кг	Шлях надходження	Вид тварин
	Скополетин	3800	Внутрішньошлунково	Щури
	Фраксетин	2300	Внутрішньошлунково	Щури
	Ескулетин	1450	Внутрішньоочеревинно	Щури

до 7'0". Наступної доби виконані загальні дослідження крові і сечі (табл. 4, 5).

У лор-відділенні пацієнтка перебувала 2 доби, протягом періоду лікування постійно повторювалася носова кровотеча, у зв'язку з чим проводилася тампонада носових ходів. З урахуванням негативних змін в аналізах сечі був виставлений діагноз: гострий геморагічний цистит.

Пацієнтка була оглянута урологом і гінекологом, але від госпіталізації до урологічного відділення відмовилася, і 28.06.18 р. була направлена до терапевтичного відділення за місцем проживання для продовження лікування. Однак у зв'язку з погіршенням стану на фоні прогресуючої коагулопатії 28.06.18 р. було вирішено перевести пацієнтку 29.06.18 р. до реанімаційного відділення.

У реанімаційному відділенні на ранок 29.06.18 р. було встановлено: коагуляція відсутня, ПТІ 65 %, виражені явища коагулопатії. Призначено симптоматичне лікування, що включало засоби гемостатичної дії, антибіотики, внутрішньовенне введення кристалічних, донорської одногрупної плазми. Однак стан пацієнтки продовжував погіршуватися, прогресували явища коагулопатії, що проявилось зниженням ПТІ < 5 % станом на ранок 04.07.18 р., на ранок 06.07.18 р. результати були такими: ПТІ — 8 %; міжнародне нормалізоване відношення (INR) — 5,98; протромбіновий час (ПТЧ) — 65,8 с; на 10.07.18 р.: активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) — 140 с; фібриноген — 5,6 г/л; ПТЧ — 227 с; протромбін за Квіком — < 5 %; INR — > 10. Причина тяжкої коагулопатії залишалася нез'ясованою.

Лікарями повторно досліджено анамнез життя та захворювання пацієнтки Д., за результатами чого з'ясовано таке: пацієнтка Д. страждає від шизофренії та за рік до захворювання вона протягом тижня перебувала з аналогічними симптомами на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні.

Поеднавши ці факти, лікарі запідозрили отруєння невідомою речовиною з вираженою антикоагулянтною дією. При детальному опитуванні матері постраждалої вдалося з'ясувати, що пацієнтка Д. купувала шурачу

отруту на основі похідних 4-гідроксикумарину і, можливо, приймала її протягом декількох днів. Пізніше ця версія знайшла підтвердження.

У реанімаційному відділенні пацієнтка Д. проходила лікування протягом 14 днів (із 29.06.18 р. по 12.07.18 р.), після стабілізації стану була переведена до токсикологічного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Миколаєва, де перебувала на лікуванні та реабілітації протягом 25 днів (із 12.07.18 р. до 06.08.18 р.).

При надходженні до токсикологічного відділення 13.07.18 р. біохімічні показники були такими: загальний білок — 73,0 г/л; білірубін — 11,1 ммоль/л (прямий — 1,3 ммоль/л; непрямий — 9,8 ммоль/л); тимолова проба — 1,2; холестерин — 4,9 ммоль/л; сечовина — 2,5 ммоль/л; азот сечовини — 1,17 ммоль/л; залишковий азот — 0,38 ммоль/л; АсАТ — 18,0 Од/л; АлАТ — 11,0 Од/л; калій — 4,5 ммоль/л; натрій — 138 ммоль/л; кальцій — 1,2 ммоль/л; хлориди — 108 ммоль/л; цукор крові — 3,8 ммоль/л.

На жаль, точно визначити дозу і період вживання отрути так і не вдалося. Протягом усього періоду перебування в токсикологічному відділенні проводилося симптоматичне лікування коагулопатії із застосуванням вікасолу (2,0 мл 1% р-ну в ампл., 3–4 рази на добу) та інших засобів симптоматичної терапії.

Суттєвих відхилень біохімічних показників крові пацієнтки Д. за період перебування в токсикологічному відділенні не було відмічено. Динаміка загальних показників крові, сечі та системи згортання крові протягом лікування надана в табл. 4–8.

Протягом лікування були виконані: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і нирок, рентгенографія органів грудної клітки й електрокардіографія — патології не виявлено. Пацієнтка Д. була оглянута психіатром, підтверджений діагноз, надані рекомендації.

Тривала тампонада носових ходів у пацієнтки обумовила ускладнення у вигляді перфорації носової перегородки і пролежня верхньої губи і ніздрі зліва, що обумовило тривалий період лікування у лор-лікаря. Після загоєння ран і стабілізації лабораторних показників

Таблиця 4. Показники аналізу крові пацієнтки Д. (міська лікарня № 4, м. Миколаїв)

Дата	Ер., 10 ¹²	Нб, г/л	Ц/п	Тромб., тис.	Лейк., 10 ⁹	Е., %	П., %	С., %	Л., %	М., %	ШОЕ, мм/ч
27.06.18	4,3	134	0,93	206	7,6	1	8	69	16	6	15

Таблиця 5. Показники аналізу сечі пацієнтки Д. (міська лікарня № 4, м. Миколаїв)

Дата	Колір	Прозорість	ПВ	рН	Білок	Глюкоза	Ер., 10 ¹²	Лейк., 10 ⁹	Солі
27.06.18	Світло-жовтий	Прозора	1005	Слабокисла	0,198 %	–	Усе п/з	–	–
28.06.19	Червоний	Мутна	1006	Слабокисла	3,3 %	–	50–60	4–6–7	Оксалати — 5 у п/з

Таблиця 6. Показники аналізу сечі пацієнтки Д. (лікарня швидкої медичної допомоги, м. Миколаїв)

Дата	Колір	Прозорість	ПВ	рН	Білок	Глюкоза	Ер., 10 ¹²	Лейк., 10 ⁹	Епітелій	Солі
12.07.18	Жовтий	Прозора	1020	Слабокисла	0,066 %	–	1–2	Од.	Од.	Кальцію
30.07.18	Блідо-жовтий	Прозора	1004	Слабокисла		–	–	6–8	Мала кількість	–

пацієнтка Д. була переведена до психіатричної лікарні з діагнозом: гостре отруєння родентицидом (похідним 4-гідроксикумарину з 20.06.18 р.). Суїцидальна спроба. Токсична коагулопатія. Повторні носові кровотечі. Геморагічний цистит. Постгеморагічна анемія. Пролежень лівої пазухи і верхньої губи зліва. Перфорація носової перегородки. Ендогенне захворювання.

Обговорення

Історія хвороби пацієнтки Д. є свідченням різноманітності і складності клінічної картини, що утворюється внаслідок потужної антикоагулянтної дії кумаринів. У нашому випадку, незважаючи на клінічний досвід лікарів, які першими оглядали пацієнтку, вірний діагноз не був виставлений своєчасно. Як свідчать дані табл. 4 і 5, при надходженні до лікарні в пацієнтки Д. клінічні показники крові були близькими до норми, натомість у показниках сечі відмічалися виражені патологічні зміни, що прогресивно погіршувалися протягом першої доби спостереження. Незважаючи на ознаки коагулопатії, додаткові дослідження показників гомеостазу не були призначені, хоча в даному випадку вони могли б допомогти запідозрити, що носова кровотеча має особливі причини, а коагулопатія має вторинний характер.

Таким чином, пролонгація періоду симптоматичного лікування носової кровотечі призвела до різкого погіршення стану хворої на 3-тю добу спостереження, що обумовило її переведення до реанімаційного відділення з критичними показниками системи згортання крові. Своєчасно не був зібраний анамнез життя, що не дозволило запідозрити вживання токсичної речовини і призначити відповідне обстеження і лікування. Шлунок пацієнтки не був промитий, кишечник не був спо-

рожений, тому кумарин продовжував всмоктуватися і накопичуватися в організмі пацієнтки, поглиблюючи порушення гомеостазу і посилюючи тяжкість токсичного синдрому.

Явища вторинної коагулопатії, що обумовлена блокуванням дії вітаміну К в організмі пацієнтки Д., набули максимальних проявів на 3-тю — 4-ту добу з моменту госпіталізації та продовжувалися протягом 15 діб, незважаючи на інтенсивне лікування. Даний факт є свідченням того, що причиною отруєння була токсична речовина, що належить до похідних 4-гідроксикумаринів другої генерації, які мають період напіввиведення з тканини печінки 15 діб і більше.

Слід зауважити, що при першому огляді пацієнтки Д. у лор-лікарів не було підстав підозрювати отруєння кумарином, що було обумовлене тим, що особа мала психічні розлади і свідомо чи несвідомо не вказала про факт вживання отруйної речовини.

Особливість даного випадку полягає також у тому, що складно було визначити, яку дозу отрути і скільки разів прийняла пацієнтка Д. Ретроспективно оцінюючи розвиток хвороби, тяжкість стану пацієнтки і ступінь порушень гомеостазу, можна зробити припущення про неодноразовий прийом і протягом тривалого часу речовини, що належить до похідних 4-гідроксикумарину. Такі випадки в клінічній практиці спостерігаються нечасто, але вони добре запам'ятовуються, оскільки потребують від лікарів чималих зусиль для збереження життя пацієнта та мінімізації негативних наслідків для його здоров'я.

Випадок демонструє, що клінічна діагностика вторинних коагулопатій є складним завданням. При неможливості проведення хіміко-аналітичних дослі-

Таблиця 7. Показники аналізу крові пацієнтки Д. (лікарня швидкої медичної допомоги, м. Миколаїв)

Дата	Ер., 10 ¹²	Нь, г/л	Ц/п	Тромб., тис.	Лейк., 10 ⁹	Е., %	П., %	С., %	Л., %	М., %	ШОЕ, мм/ч
12.07.18	3,1	84	0,88		5,6	5	3	57	24	8	46
13.07.18	3,3	93	0,83	511	8,5	5	5	67	20	8	55
14.07.18	2,0	62	0,92	490	8,9	3	5	65	22	7	55
15.07.18	2,8	82	0,9	350	10,2	2	8	62	20	8	60
20.07.18	2,6	74	0,84	247	12,7	2	10	60	21	7	65
30.07.18	1,7	72	1,2	324	5,1	3	7	51	32	9	60
02.08.18	3,0	74	0,73	394	6,5	5	2	48	35	10	60

Таблиця 8. Показники системи згортання крові пацієнтки Д. (лікарня швидкої медичної допомоги, м. Миколаїв)

Дата	АЧТЧ, с	ПТЧ, с	ПТЧ за Квіком, %	INR	Фібриноген, г/л	Час згортання крові, хв
13.07.18	80,0	99,0	6,0	9,8	4,0	Після 10' згортання немає
15.07.18	81,0		14,0	4,37	6,8	Після 10' згортання немає
20.07.18	60,0	14,5	58	1,44	8,4	
23.07.18	56,0	37,0	18,0	3,36	5,3	
27.07.18	44	34,7	19,0	3,17	5,0	
30.07.18	50	42,0	12,0	4,45	5,0	9'40"–10'40"
03.08.18	55	38,8	17,0	3,5	4,4	

джен (рідинна хроматографія — мас-спектрометрія, LC-MS) на вміст кумаринів у крові пацієнта ключову роль у встановленні діагнозу відіграють якість збору анамнезу життя та анамнезу захворювання, динамічне спостереження за показниками системи згортання крові, біохімічними показниками крові і загальними клінічними показниками крові і сечі.

Багато поколінь практичних лікарів у своїй діяльності застосовують принцип: «Правильно зібраний анамнез — половина діагнозу». У випадках, коли спілкування з пацієнтом ускладнене з будь-яких причин, не слід зволікати з проведенням консилиуму, доцільно найшвидше залучити спеціалістів різних профілів для проведення диференціальної діагностики складного клінічного випадку.

Висновки

1. Проблема гострих отруєнь антикоагулянтними родентицидами на основі похідних 4-гідроксикумарину залишається актуальною в клінічній практиці.

2. Використання як антидоту вітаміну К дозволяє отримати позитивний результат при своєчасному зверненні пацієнта за медичною допомогою.

3. Біологічними маркерами токсичного процесу при отруєнні антикоагулянтними родентицидами є ПТІ, INR, число тромбоцитів та інші показники, що характеризують систему згортання крові.

4. Слід пам'ятати, що коагулопатія тяжкого ступеня з розвитком внутрішніх кровотеч ускладнює діагностику гострого отруєння антикоагулянтами і нерідко є причиною того, що хірургічні ускладнення у вигляді кровотечі трактується як основне захворювання.

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

Список літератури

1. Tran M.H., King N.C. *Epidemiology and symptomatology of long acting anticoagulant rodenticide poisoning. J. Epidemiol. Res.* 2015. V. 2. № 2. P. 1-8. DOI: <https://doi.org/10.5430/jer.v2n2p1>.
2. Pereira T.M., Franco D.P., Vitorio F., Kummerle A.E. *Coumarin compounds in medicinal chemistry: some important examples from the last years. Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2018. V. 18. № 2. P. 124-148. DOI: [10.2174/1568026618666180329115523](https://doi.org/10.2174/1568026618666180329115523).
3. Lake B.G. *Coumarin metabolism toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. Food and Chemical Toxicology.* 1999. № 37. P. 423-453. DOI: [10.1016/s0278-6915\(99\)00010-1](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(99)00010-1).
4. Egan D., O'Kennedy R., Moran E. et al. *The pharmacology, metabolism, analysis and applications of coumarin and coumarin-related compounds. Drug Metab. Rev.* 1990. № 22. P. 503-529. DOI: [10.3109/03602539008991449](https://doi.org/10.3109/03602539008991449).
5. Dexeus F.H., Logothetis C.J., Sella A.F. et al. *Phase II study of coumarin and cimetidine in patients with metastatic renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol.* 1990. № 8. P. 325-329. DOI: [10.1200/JCO.1990.8.2.325](https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.2.325).
6. Cox D., O'Kennedy R., Thornes R.D. *The rarity of liver toxicity in patients treated with coumarin (1,2-benzopyrone). Hum. Toxicol.* 1989. № 8. P. 501-506. DOI: [10.1177/096032718900800612](https://doi.org/10.1177/096032718900800612).

7. Morris L., Welsby P.D., Morris L. *Side-effects of coumarin. Postgrad. Med. J.* 1995. № 71. P. 701-702. DOI: [10.1136/pgmj.71.841.701-a](https://doi.org/10.1136/pgmj.71.841.701-a).
8. Lake B.G. *Investigations into the mechanism of coumarin-induced hepatotoxicity in the rat. Arch. Toxicol. Suppl.* 1984. № 7. P. 16-29. DOI: [10.1007/978-3-642-69132-4_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-69132-4_2).
9. Lake B.G., Evans J.G. *Effect of pretreatment with some mixed-function oxidase enzyme inducers on the acute hepatotoxicity of coumarin in the rat. Food Chem. Toxicol.* 1993. № 31. P. 963-970. DOI: [10.1016/0278-6915\(93\)90005-j](https://doi.org/10.1016/0278-6915(93)90005-j).
10. Beckley-Kartey S.A.J., Hotchkiss S.A.M., Capel M. *Comparative in vitro skin absorption and metabolism of coumarin (1,2-benzopyrone) in human, rat, and mouse. Toxicology and Applied Pharmacology.* 1997. № 145. P. 34-42. DOI: [10.1006/taap.1997.8154](https://doi.org/10.1006/taap.1997.8154).
11. Ratanasavanh D., Lamiabie D., Biour M. et al. *Metabolism and toxicity of coumarin on cultured human, rat, mouse and rabbit hepatocytes. Fundamental clinical pharmacology.* 1996. V. 10. № 6. P. 504-510. DOI: [10.1111/j.1472-8206.1996.tb00607.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1996.tb00607.x).
12. Born S.L., Api A.M., Ford R.A. et al. *Comparative metabolism and kinetics of coumarin in mice and rats. Food Chem. Toxicol.* 2003. № 41. P. 247-258. DOI: [10.1016/s0278-6915\(02\)00227-2](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00227-2).
13. Koenigs L.L., Peter R.M., Thompson S.J. et al. *Mechanism-based inactivation of human liver cytochrome P450 2A6 by 8-methoxypsoralen. Drug Metabolism and Disposition.* 1997. № 25. P. 1407-1415. PMID: 9394031.
14. Fentem J.H., Fry J.R. *Species differences in the metabolism and hepatotoxicity of coumarin. Comp. Biochem. Physiol.* 1993. № 104. P. 1-8. DOI: [10.1016/0742-8413\(93\)90102-q](https://doi.org/10.1016/0742-8413(93)90102-q).
15. Rietjens I., Boersma M., Zaleska M., Punt A. *Differences in simulated liver concentrations of toxic coumarin metabolites in rats and different human populations evaluated through physiologically based biokinetic (PBBK) modeling. Toxicology in Vitro.* 2008. V. 22. № 8. P. 1890-1901. DOI: [10.1016/j.tiv.2008.09.004](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2008.09.004).
16. Evans J.G., Gaunt I.F., Lake B.G. *Two-year toxicity study on coumarin in the baboon. Food Cosmet. Toxicol.* 1979. № 17. P. 187-193. DOI: [10.1016/0015-6264\(79\)90280-3](https://doi.org/10.1016/0015-6264(79)90280-3).
17. Steensma A., Beamand J.A., Walters D.G. et al. *Metabolism of coumarin and 7-ethoxycoumarin by rat, mouse, guinea pig, Cynomolgus monkey and human precision-cut liver slices. Xenobiotica.* 1994. № 24. P. 893-907. DOI: [10.3109/00498259409043288](https://doi.org/10.3109/00498259409043288).
18. Pelkonen O., Rautio A., Raunio H. et al. *CYP 2A6: a human coumarin 7-hydroxylase. Toxicology.* 2000. V. 144. Iss. 1-3. P. 139-147. DOI: [10.1016/S0300-483X\(99\)00200-0](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(99)00200-0).
19. Abraham K., Pfister M., Wöhrli F., Lampen A. *Relative bioavailability of coumarin from cinnamon and cinnamon-containing foods compared to isolated coumarin: a four-way crossover study in human volunteers. Molecular nutrition & food research.* 2011. V. 55. № 4. P. 644-653. DOI: [10.1002/mnfr.201000394](https://doi.org/10.1002/mnfr.201000394).
20. Lake B.G., Gray T.J., Evans J.G. et al. *Studies on the mechanism of coumarin-induced toxicity in rat hepatocytes: Comparison with Investigations into the mechanism and other coumarin metabolites. Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1989. № 97. P. 311-323. DOI: [10.1016/0041-008X\(89\)90336-0](https://doi.org/10.1016/0041-008X(89)90336-0).
21. Evans J.G., Appleby E.C., Lake B.G. et al. *Studies on the induction of cholangiofibrosis by coumarin on the rat. Toxicology.* 1989. № 55. P. 207-224. DOI: [10.1016/0300-483X\(89\)90187-X](https://doi.org/10.1016/0300-483X(89)90187-X).
22. Peters M.M., Walters D.G., van Ommen B. et al. *Effect of inducers of cytochrome P 450 on the metabolism of [3-¹⁴C] coumarin by rat hepatic microsomes. Xenobiotica.* 1991. № 21. P. 499-514. DOI: [10.3109/00498259209046647](https://doi.org/10.3109/00498259209046647).

23. Miles J.S., McLaren A.W., Forrester L.M. et al. Identification of the human liver cytochrome P-450 responsible for coumarin 7-hydroxylase activity. *Biochem. J.* 1990. № 267. P. 365-371. DOI: 10.1042/bj2670365.
24. Williams R.T., Millburn P., Smith R.L. The influence of enterohepatic circulation on toxicity of drugs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1965. № 123. P. 110-113. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb12249.x.
25. Shilling W.H., Crampton R.F., Longland Shilling R.C. Metabolism of coumarin in man. *Nature.* 1969. № 221. P. 664-665. DOI: 10.1038/221664b0.
26. Feuer G., Golberg L., Gibson K. Liver response tests. VII Coumarin metabolism in relation to the inhibition of rat-liver glucose 6-phosphatase. *Food Cosmet. Toxicol.* 1966. № 4. P. 157-167. DOI: 10.1016/s0015-6264(66)80459-5.
27. Jenner P.M., Hagan E.C., Jean M. Taylor, Cook E.L., Fitzhugh O.G. Food Flavouring and compounds of related structure. I. Acute oral toxicity. *Food Cosmet. Toxicol.* 1964. № 2. P. 327-343. Publisher: Elsevier BV. URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015626464801929>.
28. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the European Commission on Coumarin in flavourings and other food ingredients with flavouring properties. *The EFSA Journal.* 2008. № 793. P. 1-15. DOI: 10.2903/j.efsa.2008.793.
29. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Coumarin (CAS No. 91-64-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). National Toxicology Program. National Toxicology Program technical report series. 1993, Sep. Iss. 422. 340 p. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12616289>. PMID: 12616289.
30. Grasso P., Wright M.G., Gangolli S.D., Hendy R.J. Liver response tests. IX. Cytopathological changes in the enlarged but histologically normal rat liver. *Food Cosmet. Toxicol.* 1974. № 12. P. 341-350. DOI: 10.1016/0015-6264(74)90006-6.
31. Mishkinsky J.S., Goldschmied A., Joseph B. et al. Hypoglycemic effect of *Trigonella foenum graecum* and *Lupinus termis* (Leguminosae) seeds and their major alkaloids in alloxan-diabetic and normal rat. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1974. V. 210. № 1. P. 27-37. PMID: 4280278.
32. International Agency for Research on Cancer (IARC) — Summaries & Evaluations COUMARIN (Group 3). 2000. V. 77. P. 193. URL: <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol77/77-04.html>.
33. Lacy A., O'Kennedy R. Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. *Current Pharmaceutical Design.* 2004. V. 10. № 3. P. 3797-3811. DOI: 10.2174/1381612043382693.
34. Bye A., King H.K. The biosynthesis of 4-hydroxycoumarin and dicoumarol by *Aspergillus fumigatus*. *Fresenius. Biochemical Journal.* 1970. № 117. P. 237-245. DOI: 10.1042/bj1170237.
35. Verhoef T.I., Redekop W.K., Daly A.K. et al. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *British journal of clinical pharmacology.* 2014. V. 77. № 4. P. 626-641. DOI: 10.1111/bcp.12220.
36. Petteirino C., Paolo B. Toxicology of various anticoagulant rodenticides in animals. *Vet. Hum. Toxicol.* 2001. № 43. P. 353-360. PMID: 11757996.
37. Valchev I., Binev R., Iordanova V. et al. Anticoagulant rodenticide intoxication in animals. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 2008. V. 32. № 4. P. 327-243. URL: <http://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/issues/vet-08-32-4/vet-32-4-1-0607-12.pdf>.
38. Tubaro A., Del Negro P., Ragazzi E. et al. Anti-inflammatory and peripheral analgesic activity of esculetin in vivo. *Pharmacol. Res. Commun.* 1988. № 20. Suppl. 5. P. 83-85. DOI: 10.1016/s0031-6989(88)80847-6.
39. Synthetic Approaches and Biological Activities of 4-Hydroxycoumarin Derivatives Jae-Chul Jung and Oee-Sook Park. *Molecules.* 2009. 14. 3. P. 4790-4803. DOI: 10.1016/s0031-6989(88)80847-6.
40. Chen D.U., Kuo P.Y., Yang D.Y. Design and synthesis of novel diphenacoum-derived, conformation-restricted vitamin K 2,3-epoxide reductase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. 15. P. 2665-2668. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.03.005.

Отримано/Received 24.02.2020

Рецензовано/Revised 02.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 06.03.2020 ■

Маркова С.О.¹, Курдиль Н.В.², Зиновьева М.А.², Студзинская Я.В.¹,
Вашченко Л.К.¹, Писоченко К.В.¹, Зацаринская О.И.¹, Прийма Т.В.¹

¹ Городская больница скорой медицинской помощи, г. Николаев, Украина

² ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

Токсикология кумаринов: обзор литературы и анализ случая отравления производными 4-гидроксикумарина

Резюме. Актуальность. Широкое применение антикоагулянтных родентицидов на основе кумаринов в большинстве стран мира и в Украине определяет регулярное возникновение случаев отравлений среди населения. Цель — ознакомление практических врачей с биологическими и токсическими эффектами производных 4-гидроксикумарина на примере отдельного клинического наблюдения. **Материалы и методы.** Проведен анализ современных источников научной информации за последние 20 лет, посвященных исследованию биологических и токсических эффектов кумаринов. Рассмотрен клинический случай отравления производными 4-гидроксикумарина у женщины 40 лет, проходившей лечение на базе токсикологического отделения больницы скорой медицин-

ской помощи г. Николаева. Применены следующие методы: аналитический, системного и сравнительного анализа. **Результаты.** Пациентка Д., 40 лет, доставлена в urgentном порядке в лор-отделение городской больницы № 4 г. Николаева с носовым кровотечением в июне 2018 года. После осмотра врачом пациентка была госпитализирована, назначена гемостатическая, антибактериальная терапия и выполнена передняя тампонада носовых ходов. Через двое суток на фоне прогрессирующей коагулопатии (протромбиновый индекс (ПТИ) < 5 %; международное нормализованное соотношение (INR) > 10) пациентка была переведена в реанимационное отделение, где начато усиленное введение гемостатических препаратов (витамин К 20 мг 3—4 раза в сутки), антибиотиков, кристаллои-

дов, донорської однокрупної плазми. На 4-е сутки з моменту поступлення в лікарню вияснилося, що пацієнтка Д. страждає шизофренією і, по словах матері, вероятно, прийняла невідому дозу крысиного яду на основі производних 4-гідроксикумарина. В реанімаційному відділенні пацієнтка знаходилась в течение 14 днів і після стабілізації стану була переведена в токсикологічне відділення лікарни швидкої медичної допомоги г. Николаєва, де продовжила лікування і реабілітацію ще в течение 25 суток, після чого була переведена в психіатричну лікарню. **Висновки.** Проблема гострих отравлень производними 4-гідроксикумарина залишається актуальною в клінічній практиці. Іспользо-

вання антидоту (вітаміна К) дає позитивний результат при своєчасному зверненні пацієнта за медичною допомогою. Біологічними маркерами токсичного процесу є показники INR, ПТИ, кількість тромбоцитів, а також інші показники, що характеризують систему згортання крові. Слід пам'ятати, що тяжка коагулопатія з розвитком внутрішніх кровотечей ускладнює діагностику гострого отравлення антикоагулянтами і нерідко є причиною, по якій хірургічні ускладнення в формі кровотечі трактується як основне захворювання.

Ключові слова: антикоагулянтні родентициди; отравлення; огляд

S.O. Markova¹, N.V. Kurdil², M.L. Zinovieva², Ya.V. Studzinska¹, L.K. Vashchenko¹, K.V. PISOCHENKO¹, O.I. Zatsarinska¹, T.V. Priyma¹

¹ City Emergency Hospital, Mykolaiv, Ukraine

² State Enterprise "I.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Coumarin toxicology: literature review and case study of the 4-hydroxycoumarin derivatives poisoning

Abstract. Background. The widespread use of coumarin-based anticoagulant rodenticides in most countries of the world and in Ukraine determines the regular occurrence of poisonings among the population. Purpose of the work: to familiarize general practitioners with the biological and toxic effects of 4-hydroxycoumarin derivatives using a separate clinical observation. **Materials and methods.** The analysis was performed of modern sources of scientific information about the biological and toxic effects of coumarins over the past 20 years. A clinical case of poisoning with 4-hydroxycoumarin derivatives in a 40-year-old woman undergoing treatment at the toxicology department of City Emergency Hospital in Mykolaiv was considered. The methods of analytical, systemic and comparative analysis were applied. **Results.** On the basis of 4-hydroxycoumarin, a number of substances with anticoagulant properties of different efficacy were synthesized: brodifacoum, dicoumarol, warfarin, which are used as drugs for the prevention of thrombosis and embolism in a number of diseases, and pesticides — means of deratization. Rodenticides belonging to the 4-hydroxycoumarin group (superwarfarins) are used to kill rats and mice. Superwarfarins block vitamin K-dependent γ -carboxylation of glutamic acid residues in prothrombin precursors 100 times stronger (in equimolar ratio) than warfarin. In addition, their half-life reaches 120 days, and for warfarin it is 42 hours. The plasma content of factors II, VII, IX and X is reduced. As the concentration of coagulation factors decreases, clinical manifestations of their deficiency occur (usually on day 2 or day 3). Swallowing a small amount of poison can hardly harm the body. Multiple doses over several days or weeks can lead to serious poisoning and even death. Bleedings in the urogenital system, gastrointestinal tract, nosebleeds occur most often. The mechanism of coumarin anticoagulant intoxication is disrupting the cellular recirculation of the blood clotting factor — vitamin K, which results in secondary coagulopathy. This class of substances is characterized by high biological activity and toxicity. **Case study.** Patient D., a 40-year-old woman, was urgently admitted to the ENT department of the Mykolaiv City Hospital 4 with nosebleed in June 2018. The patient was treated in the ENT department during 2 days, but nosebleed recurred. Due to the negative changes in urine tests, acute haemorrhagic cystitis was diagnosed. The patient was examined by urologist and gynaecologist, but she refused hospitalization to the urological department and was referred to the therapeutic department for further treatment. However, due to the progressive coagulopathy (prothrombin index 65 %), the patient D. was transferred to the intensive care unit. Haemostatics, antibiotics, intravenous injection of crystalloids, single-donor plasma were used. However, the patient's condition continued to worsen, coagulopathy was progressing (prothrombin index < 5 %; international normalized ratio > 10). The

cause of severe coagulopathy remained unclear. The medical history of the patient was re-examined by doctors, and it was found that patient D. had schizophrenia. One year before, she has similar symptoms and was treated in the haematology department with the symptoms of coagulopathy during one week. Combining these facts, doctors suspected poisoning with unknown substance with a clear anticoagulant effect. A detailed survey of the patient's mother revealed that shortly before the disease, patient D. had purchased a rat poison based on 4-hydroxycoumarin derivatives, and may have taken it for several days. This version was later confirmed. In the intensive care unit, patient D. was treated for 14 days, and after that she was transferred to the toxicology department of the Mykolaiv City Emergency Hospital, where she was treated and underwent rehabilitation for 25 days. Unfortunately, it was not possible to accurately determine the dose and period of poison use. During the entire period of stay in the toxicology department, symptomatic treatment for coagulopathy was performed with the use of vitamin K (vikasol, 20 mg, 3–4 times a day) and other haemostatics and symptomatic therapy. Prolonged nasal tamponade caused complications such as nasal septum perforation and pressure ulcer of the upper lip and nostrils on the left, which led to a long period of treatment by the ENT doctor. After wound healing and stabilization of laboratory parameters, patient D. was transferred to a psychiatric hospital with the diagnosis: acute rodenticide (4-hydroxycoumarin derivative) poisoning. Suicidal attempt. Toxic coagulopathy. Repeated nosebleeds. Haemorrhagic cystitis. Post-haemorrhagic anaemia. Pressure ulcer of the left sinus and upper lip on the left. Nasal septum perforation. Mental illness. This case demonstrated that clinical diagnosis of secondary coagulopathy is sometimes challenging. If it is impossible to carry out chemical and analytical studies (liquid chromatography — mass spectrometry) on the coumarin content in the patient's blood, then the quality of collecting anamnesis vitae and anamnesis morbi, dynamic monitoring of haemostatic parameters, blood biochemical indices and clinical parameters of the blood and urine play a key role in establishing the diagnosis. **Conclusions.** The problem of acute poisonings with 4-hydroxycoumarin derivatives remains relevant in clinical practice. The use of an antidote (vitamin K) gives a positive result with timely treatment of a patient. Biological markers of the toxic process are international normalized ratio, prothrombin index, platelet count, and other haemostatic parameters, which characterize the coagulation system. It should be remembered that severe coagulopathy with the development of internal bleeding complicates the diagnosis of acute poisoning with anticoagulants and is often the reason why surgical complications such as bleeding are interpreted as the underlying disease.

Keywords: anticoagulant rodenticides; poisoning; review

УДК 616-08-039,74-053.2 (075.8)

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212219

Лизогуб К.І.¹, Ніконов В.В.¹, Лизогуб М.В.²¹ Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна² ДУ «Інститут патології хребта та судобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків, Україна

Роль збалансованих розчинів у практиці лікаря

Резюме. Інфузійна терапія відіграє головну роль у лікуванні хворих на догоспітальному етапі, у відділеннях інтенсивної терапії, в періопераційному та постопераційному періоді. При розрахунку необхідного об'єму флюїдної терапії враховується багато факторів: із якого розчину почати рідинну ресусcitaцію (кількісний та якісний склад розчину), необхідний об'єм, швидкість та цільові показники, які визначають коректність проведення рідинної ресусcitaції. На сьогодні не існує ідеального розчину для інфузійної терапії, але є спроби вдосконалення розчинів, особливо за рахунок зменшення ускладнень. Історично сольовий розчин (0,9% хлорид натрію) є найбільш часто застосовуваним внутрішньовенним розчином, але наслідки його використання вагомі: порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз, дилуційний ацидоз. Збалансовані кристалоїди стали гідною заміною фізіологічного розчину, головною особливістю є зменшення ускладнень при їх застосуванні, у тому числі і ятрогенних, що сприяє поліпшенню клінічного стану хворих. В Україні представлений збалансований ізотонічний кристалоїд Плазмовен, що відповідає вимогам ідеального фізіологічного розчину, є оптимальним вибором для пацієнтів із гіповолемією, опіковою хворобою, панкреатитами, травмами, в пері- та постопераційному періоді.

Ключові слова: інфузійна терапія; збалансований кристалоїдний розчин; Плазмовен; фізіологічний розчин; гіповолемія; огляд

Інфузійна терапія є агресивним методом лікування з прямим втручанням у внутрішнє середовище організму. Тому її слід призначати за суворими показаннями, з урахуванням протипоказань і побічних ефектів. Принципи інфузійної терапії засновані на знанні водно-електролітного балансу й волемічного статусу. Метою інфузійної терапії є відновлення як судинного об'єму (нормалізація серцевого викиду), так і рідинного балансу в цілому, вона залишається однією з найбільш суперечливих тем в періопераційному веденні хворих. Тривають дебати щодо кількості та типу розчинів, що застосовуються для відновлення об'єму рідини під час великих операцій.

Водно-електролітний баланс (ВЕБ) має ключове значення в регуляції життєдіяльності організму людини. Порушення чіткої архітекτονіки взаємодії між надходженням води й електролітів в організм і їх виділенням не тільки лежить в основі численних патологічних станів і захворювань, а й супроводжує переважну кількість клінічних ситуацій у хірургії, терапії, неврології тощо, вимагає своєчасного лікування або невідкладної допомоги.

Із кожним роком збільшується загальна кількість пацієнтів, у яких водно-електролітні розлади є наслідком виражених супутніх захворювань. До таких належать: цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, Аддісонова хвороба, серцева недостатність тощо. Часто розлади ВЕБ є результатом тривалого прийому лікарських препаратів, таких як діуретики, інгібітори АПФ, бета-блокатори тощо. У зв'язку з цим корекції ВЕБ відводиться ключова роль у практичній медицині. Для корекції ВЕБ застосовуються кристалоїдні розчини, які, у свою чергу, поділяються на незбалансовані (NaCl 0,9%, розчин Рінгера) та збалансовані. Ізотонічні кристалоїди є одними з найбільш часто використовуваних ліків у повсякденній медичній практиці, особливо в лікарняних палатах, відділеннях інтенсивної терапії, відділеннях невідкладної допомоги та операційних [1]. Згідно з British Consensus Guidelines, останніми роками все більше збалансованих кристалоїдів стали заміною фізіологічного розчину для інфузії в пацієнтів із хірургічним втручанням, травмою і діабетом.

© «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: Ніконов Вадим Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; 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

тичним кетоацидозом [2, 3]. До незбалансованих розчинів відноситься фізіологічний розчин NaCl 0,9%, він містить тільки два іони — Na^+ і Cl^- по 154 мекв/л кожного, що сумарно визначає його осмолярність — 308 мОсм/л [4]. Слід зазначити, що концентрація іонів хлору в 0,9% фізіологічному розчині вища, ніж у плазмі людини (94–111 мекв/л), що спричинює розвиток гіперхлоремічного метаболічного ацидозу, імовірність якого висока і пропорційна об'єму введеного розчину [5]. Гіперхлоремічний ацидоз є формою метаболічного ацидозу, пов'язаного з нормальною аніонною різницею, зниженням у плазмі концентрації бікарбонату і збільшенням у плазмі концентрації хлору. Симптоми метаболічного ацидозу не є специфічними. Стимуляція дихального центру в стовбурі мозку призводить до гіпервентиляції для компенсації ацидозу шляхом елімінації CO_2 . У результаті клінічно в пацієнтів може спостерігатися різна за ступенем прояву задишка. Крім того, у хворих можуть відзначатися болі в грудях, тахікардія, головний біль, сплутаність свідомості, слабкість, біль у кістках, зниження апетиту, нудота і блювання. Окрім гіперхлоремічного ацидозу може спостерігатися стійка гіперхлоремія, що призводить до зниження швидкості ниркового кровотоку та ниркової перфузії [6]. У хворих у періопераційному періоді, у яких застосовувався розчин NaCl 0,9% як основний, спостерігалася більша частота розвитку ацидозу [7].

У 1882 р. Сідней Рінгер запропонував для клінічного застосування новий для того часу за хімічним складом електролітний розчин, у якому поряд з іонами Na^+ і Cl^- були присутні також K^+ і Ca^{2+} у вигляді солей — KCl і кальцію хлориду дигідрат. Відтоді цей розчин називають розчином Рінгера. Якщо порівняти розчин Рінгера з розчином NaCl 0,9%, то електролітний склад буде більш фізіологічним до електролітного складу плазми, але не ідеальним, іонний склад на 1000 мл препарату: Na^+ — 147,15 ммоль, K^+ — 4,016 ммоль, Ca^{2+} — 2,19 ммоль, Cl^- — 155,60 ммоль, теоретична осмолярність — 309 мОсм/л [8], при цьому концентрація іонів Cl^- , як і раніше, залишається високою, мабуть, за рахунок застосування калієвих солей хлористоводневої кислоти.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України представлені сучасні збалансовані розчини, одним із найкращих є Плазмовен. Цей розчин має таку концентрацію електролітів: натрій — 145,0 ммоль/л, калій — 4,0 ммоль/л; кальцій — 2,5 ммоль/л, магній — 1,0 ммоль/л, хлориди — 127,0 ммоль/л; ацетати — 24,0 ммоль/л; малати — 5,0 ммоль/л, теоретична осмолярність — 309 мОсм/л, тобто розчин є ізоосмолярним, вміст іонів хлору значно менший, ніж у 0,9% розчині хлориду натрію та розчині Рінгера. На відміну від вищезазначених розчинів Плазмовен містить натрій, калій, кальцій і магній у тих самих концентраціях, що й у плазмі крові, тому застосування лікарського засобу згідно з рекомендованими показаннями і протипоказаннями не призводить до зростання плазматичних концентрацій зазначених електролітів [9].

Як носії резервної лужності можуть використовуватися такі аніони органічних кислот: лактат, ацетат (оцтова кислота) та малат (яблучна кислота). Теоретич-

но фізіологічний збалансований електролітний розчин повинен містити фізіологічний буферний бікарбонат (HCO_3^-) в концентрації 24 ммоль/л. Бікарбонат у розчині Плазмовен представлений комбінацією аніонів: 24 ммоль/л ацетату та 5 ммоль/л малату, які в цілому звільняють 34 ммоль/л бікарбонату. Ці аніони метаболізуються майже в усіх тканинних клітинах, поглинаючи H^+ і O_2 й утворюючи бікарбонат. 1 моль ацетату звільняє 1 моль бікарбонату, водночас 1 моль малату звільняє 2 моля бікарбонату. Метаболізм ацетату не змінюється в пацієнтів із діабетом, при цьому відсутні будь-які зміни концентрацій глюкози й інсуліну. Ацетат і малат кращі як носії резервної лужності, ніж лактат, оскільки їх метаболізм не обмежується тільки печінкою, вимагає менших витрат кисню, ацетат швидше включається в метаболізм з утворенням бікарбонату, до того ж лактат може викликати інтерстиціальний набряк головного мозку й підвищувати агрегацію тромбоцитів і еритроцитів. Ацетат та малат у складі Плазмовену стабілізують кислотно-лужний стан, забезпечують мінімальну витрату кисню в процесі корекції метаболічного ацидозу, мають антигіпоксатну дію, оскільки ацетат і малат є енергетичними субстратами циклу Кребса, мають дезінтоксикаційну та антиоксидантну дію. Інфузійні розчини, що не містять іонів резервної лужності, спричинюють дилуційний ацидоз, оскільки інфузія подібного розчину зменшує концентрацію HCO_3^- у всьому позаклітинному просторі, тоді як парціальний тиск CO_2 залишається постійним. Дилуційний ацидоз передбачуваний і визначається як ятрогенне порушення, що викликається розведенням бікарбонату в усьому позаклітинному просторі, йому можна запобігти, використовуючи адекватні концентрації попередників бікарбонату.

У рекомендаціях Німецького товариства анестезіології та інтенсивної терапії 2016 року (Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany) із внутрішньовенної інфузійної терапії для дорослих (у їх створенні брали участь 14 німецьких товариств за суміжними спеціальностями) підкреслено, що 0,9% розчин натрію хлориду не повинен використовуватися для періопераційного відновлення об'єму циркулюючої крові. Для заміщення об'єму в періопераційному періоді й у пацієнтів відділень інтенсивної терапії слід застосовувати збалансовані кристалоїдні розчини. Для пацієнтів у критичних станах не рекомендують використовувати гідроксietилкрохмалі для стабілізації гемодинаміки, рекомендоване застосування препаратів желатину і альбуміну. При проведенні інфузійної терапії в періопераційному періоді для корекції гіповолемії можна застосовувати колоїдні розчини (6% ГЕК 130 і желатин) нарівні з кристалоїдами. Цікава практична рекомендація для надання допомоги пацієнтам з гіповолемією: якщо під час операції виникає необхідність у терміновому введенні розчину для поповнення об'єму, для швидкої інфузії повинні використовуватися м'які флакони, які можна легко стиснути. Флакони з інфузійним розчином обов'язково повинні бути підігрітими [10].

W. Matthew et al. повідомляють, що застосування збалансованих розчинів у критичних хворих сприяло зниженню частоти ниркових ускладнень та зменшенню

смертності [11]. Перша рекомендація британських настанов щодо інфузійної терапії виключає нормальний фізіологічний розчин із рутинного використання, тому що він викликає гіперхлоремічний ацидоз, і виступає за збалансовані рішення [11], але деякі зі збалансованих розчинів вважаються гіпотонічними з урахуванням нижчих концентрацій натрію і пов'язані з метаболічним алкалозом, гіперлактемією, особливо при введенні у великих обсягах [12]. Застосування збалансованих розчинів у періопераційному періоді пов'язане зі зменшенням ранніх післяопераційних ускладнень (ниркові ускладнення, часте виникнення інфекцій, трансфузія крові) порівняно із застосуванням ізотонічного розчину [3], при абдомінальній хірургії сприяє ранній стабілізації електролітного складу та кислотно-лужного стану [13]. При септичному шоку застосування збалансованих розчинів у режимі цілеспрямованої рідинної ресусцитації запобігає розвитку метаболічного ацидозу та гострому пошкодженню нирок [14], більше того, Rochweg et al. у своєму систематичному огляді й мережевому метааналізі різних методів рідинної ресусцитації повідомляють про пріоритети застосування збалансованих розчинів перед крохмаллями, альбуміном та фізіологічним розчином при септичних станах [15].

Негативний ефект фізіологічного розчину на ендотелій судин і мікроциркуляцію пов'язаний із реологічними порушеннями і втратою бар'єра ендотеліального глікокаліксу. Інфузія фізіологічного розчину пригнічує виділення синдекану-1 й відновлювання ендотеліального глікокаліксу, що призводить до втрати бар'єрної функції ендотелію (набряку), зниження перфузії тканин, а також до вираженого скручування й адгезії лейкоцитів [16]. Застосування колоїдів як плазмоекспандерів може викликати значне погіршення активності формування згустка [17], що важливо враховувати при кровотечах. Після інфузії 0,9% розчину NaCl виявлена гіпокоагуляція на тлі постінфузійного ацидозу, але не встановлено, чи призводить вона до збільшення періопераційної крововтрати і який компонент гемостазу страждає [18].

Виконане проспективне рандомізоване клінічне дослідження 108 хворих, яким були проведені операції з приводу дегенеративного ураження попереково-кривого відділу хребта. Після інфузії незбалансованих сольових розчинів і колоїдів на їх основі в обсязі понад 35 мл/кг і швидкості більше як 0,25 мл/(кг • хв⁻¹) розвивався метаболічний ацидоз помірної тяжкості, який не прогресував при подальшому збільшенні обсягу і швидкості інфузії. Висновки дослідження: причинами ацидозу при переливанні розчинів на основі 0,9% натрію хлориду є дефіцит бікарбонату внаслідок ділюції й гіперхлоремії при більшій значимості ділюційного фактора. Ацидоз і гіперхлоремія, що виникають при переливанні незбалансованих сольових розчинів і колоїдів на їх основі, призводять до росту маркерів ниркового пошкодження. Ацидоз, що виникає при використанні розчинів на основі 0,9% натрію хлориду, негативно впливає на контактну систему згортання, що призводить до гіпокоагуляції і збільшення інтраопераційної крововтрати [19].

Комерційний розчин Рінгера з лактатом не є дійсно ізоосмолярним щодо плазми. Його виміряна осмоляльність становить ~278 мОсм/кг, що пояснює, чому

введення великих обсягів може знизити осмоляльність плазми і збільшити вміст води в мозку і внутрішньочерепний тиск [20]. Негайне швидке застосування великих об'ємів збалансованих кристалоїдів для відновлення об'єму крові й артеріального тиску зараз є стандартом лікування пацієнтів із поєднаною черепно-мозковою травмою (ЧМТ) і геморагічним шоком. Травматичне пошкодження головного мозку є основною проблемою громадської охорони здоров'я й основною причиною смерті та інвалідності [21]. При ЧМТ пошкодження мозку викликає механічне та автодигестивне руйнування зазвичай щільно-контактного ендотелію гематоенцефалічного бар'єра. Це призводить до неконтрольованого руху білків рідини й сироватки в паренхіму головного мозку, що в кінцевому підсумку призводить до вазогенного набряку мозку і збільшення внутрішньочерепного тиску. Було показано, що в пацієнтів в критичному стані спостерігається підвищений витік альбуміну через стінку капіляра [22]. Інфузійна терапія при ЧМТ повинна бути спрямована на підтримання нормоволемії, нормоглікемії та нормоосмії та повинна проводитися лише добре збалансованими ізоосмолярними розчинами.

Інфузійна терапія є важливим аспектом ведення пацієнтів із гострим панкреатитом, особливо в ранні години захворювання. Збалансовані кристалоїди в даний час рекомендуються як стартовий розчин. Проте оптимальний тип рідинної терапії залишається неясним [23]. Керівні принципи Британського товариства гастроентерологів не дають конкретних рекомендацій щодо типу рідини, але рекомендації експертів Американського коледжу гастроентерології пропонують призначення збалансованого ізотонічного розчину як стартового, водночас відзначено, що призначення гідроксіетилкрохмалю сприяло збільшенню смертності хворих [24]. Зміни мікроперфузії підшлункової залози є раннім фактором розвитку панкреатиту незалежно від основної етіології, це призводить до зниження кровотоку, набряку підшлункової залози й перипанкреатичного набряку. Рання й адекватна рідинна ресусцитація залишається суперечливим питанням початкового лікування гострого панкреатиту і, ймовірно, має найшкідливіші наслідки при неправильному застосуванні. Існує зв'язок між раннім дефіцитом рідини і некрозом підшлункової залози, стійкою органною недостатністю і тривалістю перебування в стаціонарі [25]. У хворих із гострим панкреатитом, яким застосовували збалансовані розчини, спостерігалось зменшення проявів синдрому системної запальної відповіді та рівня С-реактивного білка, наявність у складі розчинів бікарбонату або його попередників сприяє протизапальній дії через рецептор GPR81 [26].

Рекомендації American pancreatic association [27]:

- збалансовані ізотонічні розчини рекомендовані для початкової рідинної ресусцитації при гострому панкреатиті;

- спочатку слід застосовувати цілеспрямовану внутрішньовенну рідинну терапію 5–10 мл/кг/год, поки не будуть досягнуті цільові показники;

- цільові показники: середній артеріальний тиск 65–85 мм рт.ст., пульс менше від 120/хв, темп діурезу 0,5–1 мл/кг/год, показники гематокриту 35–44 %.

Головна мета невідкладної інфузійної терапії — це відновлення адекватного внутрішньосудинного об'єму рідини. На необхідність застосування невідкладної інфузійної терапії можуть вказувати: систолічний артеріальний тиск < 100 мм рт.ст., ортостатична гіпотензія, частота серцевих скорочень більше від 90/хв, час капілярного наповнення більше від 2 с, холодна і «мрамурова» шкіра (зазвичай кінцівок або інших периферичних частин тіла), частота дихання більше 20/хв, результат тесту з пасивним підйомом ніг до 45°.

Згідно з протоколами NICE, вибір типу й дозування рідини залежить від клінічної ситуації; розчинами першого вибору є збалансовані кристалоїди. Під час невідкладної інфузійної терапії необхідно оцінити стан пацієнта відповідно до шкали ABCDE: дихальні шляхи (Airway), дихання (Breathing), кровообіг (Circulation), порушення свідомості (Disabilities), зовнішні фактори і результати огляду пацієнта (Exposure). Необхідно покривати фізіологічні потреби організму в рідині та електролітах та враховувати їх перерозподіл. Причини патологічного розподілу рідини в організмі: великі набряки, сепсис, гіпернатріємія або гіпонатріємія, ниркова, печінкова або серцева недостатність, післяопераційна затримка й перерозподіл рідини, недоїдання та синдром відновлення харчування. Нерідко виникає гіповолемія зі збільшенням загального вмісту води в організмі, у тому числі в процесі лікування сепсису або нефротичного синдрому.

За протоколами ATLS (Advanced Trauma Life Support), що включає концепцію збалансованої інфузійної терапії (збалансована обмежувальна рідинна ресусcitaція для контролю ушкоджень — balanced concept of limited resuscitation and damage control resuscitation), інфузійну терапію при політравмі необхідно почати з підігрітої збалансованої ізотонічної рідини. Можливе введення до 2000 мл (включає й рідину, введену до прибуття в центр травми). При закритій травмі рекомендується більший об'єм інфузійної терапії, а при проникній — його обмеження. При опіковій хворобі розрахунок об'єму інфузійної терапії здійснюється за формулою Паркланда, стартові розчини — збалансовані кристалоїди.

Агресивне внутрішньовенне ведення рідини пов'язане з розвитком гіпотермії, гострим респіраторним дистрес-синдромом, призводить до набряку анастомозу, тривалої кишкової непрохідності, розвитку дилуційної коагулопатії [28], у групі хворих з геморагічним шоком, у яких інфузія проводилася фізіологічним розчином, спостерігалася більш виражена дилуційна коагулопатія порівняно з групою, у якій застосовувались збалансовані розчини кристалоїдів [29].

Висновки

Кінцевою метою інфузійної терапії є оптимізація системи кровообігу для забезпечення достатньої доставки кисню до органів. Важливо враховувати кількісний, якісний склад та адекватне дозування інфузійних розчинів. Як з'ясували дослідження та чинні протоколи, які базуються виключно на доказовій медицині, препаратами першої лінії для інфузійної терапії є збалансовані кристалоїди. Фізіологічно збалансований розчин повинен містити всі електроліти у відповідних

плазмі концентраціях, адекватну кількість донаторів резервної лужності (бікарбонат або його попередники), бути ізотонічним. У нашій країні представлений препарат для інфузійної терапії Плазмовен, що відповідає всім вимогам збалансованого інфузійного розчину та може використовуватися при критичних станах, травмах, кетоацидозі, в періопераційному періоді, при гострих панкреатитах, сепсисі, опіковій хворобі. Інфузійну терапію необхідно застосовувати тільки при наявності показань і тільки доти, доки це необхідно.

Список літератури

1. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P. et al., SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. *Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults*. *N. Engl. J. Med.* 2018 Mar 1. 378(9). 829-839.
2. *British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP): Cassandra's view*. *Soni N. Anaesthesia*. 2009 Mar. 64(3). 235-8.
3. Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., Scherer L.A., Duan M., Schermer C.R., Kellum J.A. *Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte*. *Ann. Surg.* 2012 May. 255(5). 821-9.
4. Matthew W. Semler, John A. Kellum. *Balanced Crystalloid Solutions*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018. List of Issues. Volume 199. Issue 8.
5. Semler M.W., Rice T.W. *Saline is not the first choice for crystalloid resuscitation fluids*. *Crit. Care Med.* 2016. 44. 1541-4.
6. Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. *A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers*. *Ann. Surg.* 2012. 256(1). 18-24.
7. Waters J.H., Gottlieb A., Schoenwald P., Popovich M.J., Sprung J., Nelson D.R. *Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study*. *Anesth. Analg.* 2001 Oct. 93(4). 817-22.
8. Інструкція для медичного застосування розчину Рінгера.
9. Інструкція для медичного застосування розчину Плазмовен.
10. Gernot Marx, Achim W. Schindler, Christoph Mosch et al. *Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany*. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016 Jul. 33(7). 488-521.
11. Matthew W. Semler, Wesley H. Self, Jonathan P. Wanderer et al. *Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults*. *N. Engl. J. Med.* 2018 May 17. 378(20). 1951. doi: 10.1056/NEJMc1804294.
12. Myburgh J.A., Mythen M.G. *Resuscitation fluids*. *N. Engl. J. Med.* 2013. 369. 2462-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24350966>
13. Huang L., Zhou X., Yu H. *Balanced crystalloids vs 0.9% saline for adult patients undergoing non-renal surgery: a meta-analysis*. *Int. J. Surg.* 2018. 51. 1-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29339230>
14. Rhodes A. et al. *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock*, 2016. *Intensive Care Med.* 2017. 43. 304-377.
15. Rochwerg B., Alhazzani W., Sindi A., Heels-Ansdell D., Thabane L., Fox-Robichaud A. et al. *Fluids in Sepsis and Septic Shock Group. Fluid resuscitation in sepsis. A systematic review and network meta-analysis*. *Ann. Intern. Med.* 2014. 161. 347-55. doi: 10.7326/M14-0178.
16. Luciana N. Torres, Kevin K. Chung, Christi L. Salgado, Michael A. Dubick & Ivo P. Torres Filho. *Low-volume resuscitation with*

normal saline is associated with microvascular endothelial dysfunction after hemorrhage in rats, compared to colloids and balanced crystalloids. *Critical Care*. 2017. 21.

17. Mauch J., Madjdpour C., Kutter A.P. et al. Effect of rapid fluid resuscitation using crystalloids or colloids on hemostasis in piglets. *Paediatr. Anaesth.* 2013 Mar. 23(3). 258-64.

18. Boldt J., Schollhorn T., Munchbach J. et al. A total balanced volume replacement strategy using a new balanced hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.42) in patients undergoing major abdominal surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007. 24(3). 267-275.

19. Меркулов И.В., Елыкомов В.А., Захарченко И.А. и др. Электролитные и кислотно-основные нарушения периперационной инфузионно-трансфузионной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2012. 9(1). 18-25.

20. Tommasino C., Picozzi V. Volume and electrolyte management. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007 Dec. 21(4). 497-516.

21. Sharma D., Vavilala M.S. Perioperative management of adult traumatic brain injury. *Anesthesiol. Clin.* 2012. 30(2). 333-46.

22. Tan P.G., Cincotta M., Clavisi O. et al. Review article: Pre-hospital fluid management in traumatic brain injury. *Emerg. Med. Australas.* 2011 Dec. 23(6). 665-76.

23. Lipinski M., Rydzewska-Rosolowska A., Rydzewski A. and Rydzewska G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis: Normal saline or lactated Ringer's solution? *World J. Gastroenterol.* 2015 Aug 21. 21(31). 9367-9372. Published online 2015 Aug 21.

24. Perner A., Haase N., Winkel P. et al. Long-term outcomes in patients with severe sepsis randomised to resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.42 or Ringer's acetate. *Intensive Care Med.* 2014. 40. 927-934. PMID: 24807084.

25. De-Madaria E., Banks P.A., Moya-Hoyo N. et al. Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. 12. 997-1002.

26. Hoque R., Farooq A., Ghani A., Gorelick F., Mehal W.Z. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology*. 2014. 146(7). 1763-74.

27. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013. 13. e1-15.

28. Joseph B., Azim A., Zangbar B. et al. Improving mortality in trauma laparotomy through the evolution of damage control resuscitation: Analysis of 1,030 consecutive trauma laparotomies. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017 Feb. 82(2). 328-333.

29. Todd S.R., Malinoski D., Muller P.J., Schreiber M.A. Lactated ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J. Trauma*. 2007. 62. 636-9.

Отримано/Received 11.03.2020

Рецензовано/Revised 17.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2020 ■

Лизогуб К.І.¹, Ніконов В.В.¹, Лизогуб М.В.²

¹ Харківська медична академія післядипломного образования МЗ України, г. Харків, Україна

² ГУ «Інститут патології позвоночника і суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», г. Харків, Україна

Роль сбалансированных растворов в практике врача

Резюме. Инфузионная терапия играет главную роль в лечении больных на догоспитальном этапе, в отделениях интенсивной терапии, в периперационном и постоперационном периоде. При расчете необходимого объема флюидной терапии учитывается много факторов: с какого раствора начать жидкостную ресусцитацию (количественный и качественный состав раствора), необходимый объем, скорость и целевые показатели, определяющие корректность проведения жидкостной ресусцитации. Сегодня не существует идеального раствора для инфузионной терапии, но есть попытки усовершенствования растворов, особенно за счет уменьшения осложнений. Исторически солевой раствор (0,9% хлорид натрия) является наиболее часто применяемым внутривенным раствором, однако последствия его использования существенны: нарушение

функции почек, гиперхлоремический ацидоз, дилуционный ацидоз. Сбалансированные кристаллоиды стали достойной заменой физиологического раствора, главной особенностью является уменьшение осложнений при их применении, в том числе и ятрогенных, что способствует улучшению клинического состояния больных. В Украине представлен сбалансированный изоплазматический кристаллоид Плазмовен, отвечающий требованиям идеального физиологического раствора, он является оптимальным выбором для пациентов с гиповолемией, ожоговой болезнью, панкреатитами, травмами, в пери- и постоперационном периоде.

Ключевые слова: инфузионная терапия; сбалансированный кристаллоидный раствор; Плазмовен; физиологический раствор; гиповолемия; обзор

K.I. Lyzohub¹, V.V. Nikonov¹, M.V. Lyzohub²

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The role of balanced solutions in physician's practice

Abstract. Infusion therapy plays a major role in the treatment of patients in the prehospital stage, in the intensive care units, in the perioperative and postoperative period. When calculating the required volume of fluid therapy, many factors are taken into account: from which solution to start fluid resuscitation (quantitative and qualitative composition of the solution), the required volume, rate and target indicators that determine the adequacy of fluid resuscitation. To date, there is no ideal solution for infusion therapy, but there are attempts to improve the solutions, especially by reducing complications. Historically, saline (0.9% sodium chloride) is the most commonly used intravenous solution, but the conse-

quences of its application are significant: renal dysfunction, hyperchloremic acidosis, dilution acidosis. Balanced crystalloids have become a worthy replacement for saline, the main feature is the reduction of complications during their use, including iatrogenic, which improves the clinical condition of patients. In Ukraine, a balanced isoplasmic crystalloid Plasmoven, which meets the requirements of ideal saline, is the optimal choice for patients with hypovolemia, burn disease, pancreatitis, trauma, in the peri- and postoperative period.

Keywords: infusion therapy; balanced crystalloid solution; Plasmoven; saline solution; hypovolemia; review

УДК 355.424.8:629.735.4](477)(045)

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212220

Гуменюк К.В.¹, Горошко В.Р.¹ Командування медичних сил Збройних сил України, м. Київ, Україна² Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний центр», м. Київ, Україна

Погляд із минулого в майбутнє: безпілотні літаючі дрони як елемент евакуації поранених у медичній службі Збройних сил України

Резюме. Добре та чітко організоване проведення евакуаційних заходів є фактором, що значною мірою визначає ефективність діяльності медичної служби. Застосування новітніх технологій, сучасних засобів та впровадження їх у реальність, що диктує нам сьогодення, є пріоритетом в управлінні лікувально-евакуаційного забезпечення медичної служби Збройних сил України. Такий підхід в окремих випадках може виявитись вирішальним та єдиним на шляху до збереження життя пораненого. Безпілотні літаючі засоби для забезпечення заходів медичної евакуації є перспективним напрямком подальшого вдосконалення системи лікувально-евакуаційного забезпечення Збройних сил України.

Ключові слова: дрон; безпілотні літаючі засоби; медична евакуація; огляд

Вступ

Дрон — це мобільний безпілотний апарат, запрограмований на виконання будь-яких дій. Під цим поняттям розуміють літаючий апарат, що або програмується заздалегідь, або пілотується людиною (оператором) через пульт дистанційного керування. З початком ХХІ століття літаючі безпілотники і наземні дрони стрімко увірвалися в цивільне життя і навіть у побут людини [1].

Формально історія безпілотників починається з 1782 року, коли брати Етьєн і Жозеф Монгольф'є підняли в повітря кулю, наповнену димом. Діаметр несучої оболонки був 3,5 м, а вага всього апарата — 154 кг. Куля протрималась у повітрі близько 10 хвилин, причому вона піднялась на висоту майже 300 метрів і пролетіла понад кілометр (рис. 1). Початок був покладений, і брати задумались над розвитком проекту. Другий запуск став більш видовищним — до кулі був прикріплений кошик, в якому помістилися перші пасажирів безпілотника: баран, качка і півень. Політ тривав 8 хвилин на дистанції близько 4 км. Повітряні кулі, згодом названі дирижаблями, відіграли вирішальну роль в історії авіації, але саме безпілотники стали справжньою знахідкою у військовій справі [2–5].

Початком військової історії безпілотників можна вважати Італійську революцію 1848–1849 років, коли австрійські війська провели бомбардування бунтівної Венеціанської республіки з аеростатів [9]. Оскільки місцеві умови рельєфу не давали можливості для ефективної роботи артилерії, командування армії запустило над повсталим містом два аеростати, начинених бомбами (рис. 2). Повітряні кулі були оснащені механіз-

© «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: Горошко Василь Романович, підполковник медичної служби, начальник відділення реанімації та інтенсивної терапії (для медичної евакуації) клініки невідкладної медичної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології, реанімації та детоксикації, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний центр», вул. Госпітальна, 18, м. Київ, 01133, Україна; e-mail: dr.horoshko@ukr.net; конт. тел.: +38 (097) 261-54-52.

For correspondence: Vasyl Horoshko, lieutenant colonel of the medical service, head of the resuscitation and intensive care unit (for medical evacuation) of the emergency care clinic, intensive care unit, anesthesiology, resuscitation and detoxification, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Center", Hospital st., 18, Kyiv, 01133, Ukraine; e-mail: dr.horoshko@ukr.net; contact tel.: +38 (097) 261-54-52.

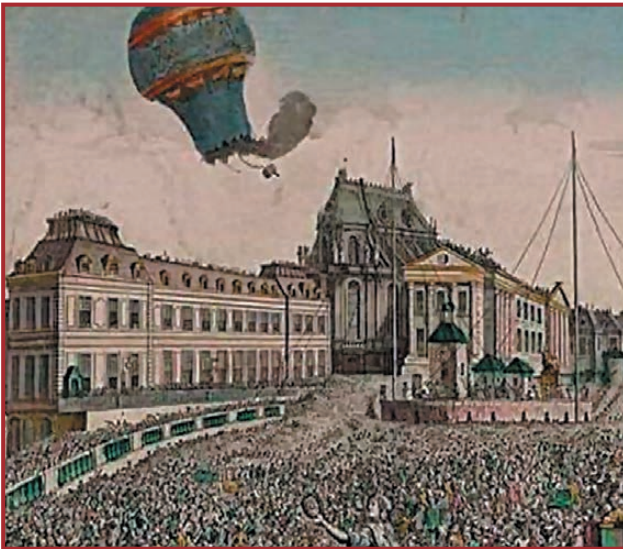


Рисунок 1

мами для автоматичного скидання боєприпасів. І хоч бомбардування особливого успіху не принесло, венеціанці були в паніці, а дата 12 липня 1849 року увійшла в історію бойових дронів [8, 9].

Кінець XIX століття припав на відкриття в галузі електрики та радіочастот. Відомий фізик, інженер і винахідник Нікола Тесла в 1898 році на озері в Медісонсквер-гарден (Нью-Йорк, США) демонструє перший човен на радіоуправлінні. Незважаючи на вдалі досліди, другим бойовим радіокерованим безпілотником став не човен, а військовий літак [6]. Американець Чарльз Кеттерінг створює «літаючу бомбу». За задумом винахідника, літак, начинений вибухівкою, керується не пілотом, а годинниковим механізмом. У запрограмований момент він скидав крила і каменем падав на голову ворога [7]. 1933 рік став проривом для радіокерованих безпілотників. Британські інженери сконструювали перший безпілотник, що управлявся дистанційно по радіо і використовувався багаторазово [6, 7]. Моделі DH.82B Queen Bee успішно служили армії з 1934 по 1943 рік як літаки-мішені [8]. З їх допомогою навчали майбутніх асів і зенітників. З початком Другої світової війни безпілотники для потреб армії стали випускатися масово. Три основні воюючі сторони (СРСР, США і Німеччина) не раз поверталися до послуг безпілотної авіації, відчуваючи її явну перевагу: США у 1939 році масово випускають (понад 14 тис. примірників) радіоплан типу Target — модель QQ-2; Німеччина проектує і використовує радіокеровані бомби Henschel Hs 293 і Fritz X, а також ракети «Фау-1» і «Фау-2»; СРСР у 1941 році використовує важкий безпілотний бомбардувальник ТБ-3 для знищення мостових конструкцій [9].

Історія розвитку цивільних дронів починається з початку XXI століття, коли отримали широке застосування FPV-системи і відеозйомки з квадрокоптерів. Популярність цього виду безпілотників змусила уряди багатьох країн задуматися про законодавче регулювання їх застосування. Вже зараз практикується доставка дроном вантажів, збір різної інформації на великих територіях,



Рисунок 2

аерофотографування [10]. Можливості безпілотників все ще вивчаються, а апарати вдосконалюються. Серед явних переваг безпілотників можна виділити:

- дешевизна виробництва і технічне обслуговування. Дрони не вимагають витрат на забезпечення захисту персоналу, і в плані навчання пілотування вони набагато простіші;

- малі витрати палива і можливість використання альтернативної енергії;

- висока варіативність злітно-посадкових майданчиків. Більшість дронів обходяться малими площами для зльоту та посадки, а деякі взагалі можуть сісти на ганок перед будинком або на підвіконня.

З урахуванням воєнної ситуації, що склалась на території нашої держави, надзвичайно актуальним є проведення дослідження, що буде спрямоване на вивчення можливості використання безпілотних літаючих дронів в евакуації поранених у бойових умовах.

Мета роботи: провести аналіз літературних джерел використання безпілотних літаючих дронів для евакуації хворих та поранених на різні рівні надання допомоги.



Рисунок 3



Рисунок 4



Рисунок 5



Рисунок 6



Рисунок 7



Рисунок 8

Матеріали та методи

Використано інформацію із загальнодоступних електронних джерел, воєнно-історичних порталів та журналів. Під час аналізу інформації ми використовували історичний та бібліосемантичний методи, структурно-логічний аналіз, аналітичний, системний підхід.

Результати та обговорення

За літературними джерелами з'ясовано, що підрозділ Medical Research and Materiel Command армії США проводить тестування безпілотних апаратів DP-14 Hawk (рис. 3). Медична служба американської армії незабаром може отримати дрони-евакуатори, передає воєнно-історичний портал Warspot із посиланням на журнал «Popular Mechanics» [11]. Безпілотник DP-14 Hawk (англ. — «яструб») є двоторонним літальним апаратом, усередині якого може розташуватись одна людина (лежачи) [12]. Зовні дрон схожий на зменшену копію військово-транспортного гелікоптера CH-47 Chinook, легко вміщується у вантажопасажи́рський фургон і потребує лише 30 хвилин на переведення в готовність до виконання завдань [11, 12].

«Яструб» може розвивати швидкість до 132 км/год, нести до 200 кг корисного навантаження і знаходитися в повітрі більше 2 год. Крейсерська швидкість безпілотника становить 82 км/год, а при бічному вітрі здатен летіти до 46 миль за годину. Також він оснащений сучасним комплексом устаткування, що дозволяє йому рухатися за заданими координатами в автоматичному режимі. На борту встановлені бортовий LIDAR (технологія отримання та обробки інформації про віддалені об'єкти за допомогою активних оптичних систем, що використовують явища відбиття світла і його розсіювання в прозорих і напівпрозорих середовищах), лазерний 3D-сканер і передові алгоритми, щоб самостійно орієнтуватися в складних та обмежених умовах (рис. 4). Це дозволяє безпілотнику брати участь у передовій розвідці для планування шляху, коригувати курс, уникати перешкод та вибирати місце для посадки. Підрозділ Medical Research and Materiel Command планує закупити партію безпілотників DP-14 Hawk для евакуації поранених із залученням мінімальної кількості людських ресурсів і техніки. Крім того, розробники дрона вказують на те, що «Яструб» може бути корисний при відправці вантажів в гарячі точки, а також використовуватися в пошуково-рятувальних операціях. Для злету і посадки безпілотник може використовувати будь-який природний ландшафт: 15-градусні схили, поля, засніжені та обледенілі ділянки, забирати постраждалих дрон може також із палуб човнів в океані. Польова медицина армії Сполучених Штатів виходить на новий рівень збереження людського життя. Основне завдання безпілотника DP-14 Hawk — евакуація постраждалих солдатів та морських піхотинців. У майбутньому армія США планує більше використовувати безпілотні системи, спираючись на їх переваги в мобільності, низькій вартості виробництва та експлуатації. За до-

помогою безпілотних літальних дронів можна надавати допомогу в організації евакуації поранених у складних природних, техногенних чи військових умовах [11–13].

Ізраїльський дрон для медичної евакуації Cormorant (рис. 5), розроблений для медичної евакуації, пройшов випробування з можливістю самостійно врятувати людину [13]. Він був представлений командою Tactical Robotics. Автономний безпілотник вертикального зльоту та посадки здатний евакуювати двох поранених самостійно — люди лише вкладають поранених в літальний апарат. Одномоторний безпілотник може долати 32 км зі швидкістю 160 км/год за рахунок двох гвинтів у хвостовій частині. Виробники відзначають, що він може витримувати політ при сильніших вітрах, ніж стандартний вертоліт із пілотом. Це відбувається за рахунок того, що лопастями дрона можна керувати окремо, що, зі свого боку, дозволяє йому легше маневрувати. Корпус безпілотника покритий вуглецевим волокном, а його вихлопна система не випускає багато диму. Це дозволяє дрону бути непомітним для інфрачервоних датчиків і радіолокаторів [13, 14].

Технічний прогрес та розвиток засобів ураження приводять до змін організаційної структури військ та характеру їх застосування, що разом із розвитком технологій надання медичної допомоги закономірно призводило до трансформації та розвитку системи медичного забезпечення [20–22]. Суть сучасної системи етапного лікування поранених у Збройних силах України полягає в медичній евакуації за призначенням із використанням сил та засобів медичних підрозділів військових частин і з'єднань, мобільних і стаціонарних військово-медичних закладів та максимальному залученні існуючої мережі цивільних закладів охорони здоров'я (рис. 6). Медична евакуація — важливий елемент системи етапного лікування, що нерозривно пов'язана з наданням медичної допомоги та лікуванням поранених [15]. Першу медичну допомогу, найпростіші медичні заходи надають безпосередньо на місці поранення, ураження або в найближчому укритті самі військовослужбовці в порядку само- чи взаємодопомоги, стрільці-санітари, санітари, водії-санітари, бойові медики та старші бойові медики. Далі поранених військовиків для надання до- лікарської, фельдшерської й першої лікарської допомоги направляють до медичних рот, пунктів, стабілізаційних пунктів, військових лікарсько-сестринських бригад, які розташовані в цивільних лікувальних закладах. На цьому етапі медичну евакуацію виконують наземним транспортом. Використання гелікоптера на даній ланці є неможливим, адже існує постійний високий ризик вогневого ураження та збиття ворожими воєнними угрупованнями. Далі у військово-мобільному госпіталі пораненим надають кваліфіковану медичну допомогу для усунення тяжких, загрозливих для життя наслідків та ускладнень поранень, підготовки поранених (уражених, хворих) до подальшої евакуації і створення сприятливих умов подальшого лікування. Медичну евакуацію поранених до ВМГ виконують

наземним і повітряним транспортом. Поранених, які потребують спеціалізованої медичної допомоги, направляють до військово-медичних клінічних центрів регіонів, військових госпіталів, спеціалізованих закладів охорони здоров'я. Залежно від стану здоров'я поранених їх транспортують наземним, залізничним чи повітряним транспортом — літаком АН-26 ВІТА, гелікоптерами.

В Україні державна корпорація «Укроборонпром» представила свої новітні розробки. Зокрема, йдеться про багатофункціональний безпілотний літаючий комплекс «Горлиця» (рис. 7) і дистанційно керований тактичний багатоцільовий транспортний засіб «Фантом» [16, 17]. «Безпілотний тактичний багатоцільовий транспортний засіб «Фантом» — це дистанційно керований мінібронетранспортер. Денний та нічний комплекси прицілювання дозволятимуть вести вогонь у будь-який час доби на відстані понад 1 км (рис. 8). Запас ходу становить до 20 км, керування здійснюється за захищеним радіоканалом або через волоконний кабель довжиною 5 км. «Фантом» здатний транспортувати боекомплект, евакуювати поранених з поля бою і виконувати бойові завдання» [18, 19]. З урахуванням бойових дій на Сході нашої держави дані технології надзвичайно актуальні та важливі для впровадження в Україні.

Висновки

Історія створення та розвитку безпілотних літальних дронів засвідчує, що актуальність до забезпечення медичних сил засобами для медичної евакуації без залучення людського ресурсу постійно зростає. Безпілотні літаючі дрони можуть бути використані для евакуації поранених та хворих між першим та другим рівнями медичної евакуації в Збройних силах України. Існуюча система медичного забезпечення Збройних сил України, насамперед система лікувально-евакуаційних заходів, її оснащеність та укомплектованість, має шляхи до розвитку й удосконалення. Сучасна система лікувально-евакуаційного забезпечення має забезпечувати своєчасне, послідовне, спадкоємне і якісне надання медичної допомоги та лікування поранених військовослужбовців в усіх варіантах застосування Збройних сил України.

Ураховуючи суттєві переваги застосування безпілотного літаючого дрона над пілотованими літаючими засобами, а саме: 1) швидше транспортування пораненого чи хворого на інший рівень; 2) забезпечення дотримання принципу золоті години; 3) можливість застосування безпілотника на низьких висотах та його висока маневреність, що суттєво знижують ймовірність бойового ураження під час евакуації; 4) зменшення кількості людських ресурсів, необхідних для виконання завдань з евакуації; 5) в окремих випадках використання безпілотного літаючого дрона може виявитись вирішальним та єдиним на шляху до збереження життя пораненого, вважаємо перспективним, новим методом евакуації поранених чи хворих на різні рівні надання допомоги за допомогою безпілотного літаючого дрона. Доцільними є розробка моделі безпілотного літаючого

дрона для евакуації поранених чи хворих, проведення необхідних випробувань та впровадження даного методу евакуації в Збройних силах України.

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

Внесок авторів у підготовку статті: Гуменюк К.В. — концепція і дизайн дослідження; Горошко В.Р. — збір, обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту, оформлення рисунків.

Список літератури

1. <https://uk.wikipedia.org/wiki/Дрон>
2. <https://www.jnsm.com.ua/h/1121M/>
3. <https://www.jnsm.com.ua/h/0919M/>
4. <https://www.lvivair.com/istoriya-povitryanoi-kuli>
5. https://uk.wikipedia.org/wiki/Брати_Монгольф%27е
6. <https://ecotechnica.com.ua/stati/1330-patent-nikolyi-tesly-1898-goda-voennye-bespilotniki-kotorye-prinesut-zemle-mir.html>
7. <https://habr.com/ru/post/446520/>
8. <https://www.sciencedebate2008.com/development-of-unmanned-aerial-vehicles/>
9. https://uk.wikipedia.org/wiki/Безпілотний_літальний_апарат
10. https://www.rc-hobby.com.ua/infocenter/obzory-i-stati/istoriya-razvitiya-dronov_-ot-istokov-do-segodnyashnego-dnya/
11. http://veterano.com.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=5395:ssha-rozroblyayut-medichni-evakuatori-na-osnovi-bpla&catid=18&Itemid=137
12. <https://www.weaponews.com/uk//4440-ssha-rozroblyayut-medichn-evakuatori-na-osnov-bpla.html>
13. http://zonwar.ru/news5/news_875_DP-14_Hawk.html
14. <https://ecotechnica.com.ua/transport/4039-izrailskij-voen-nij-dron-prevratili-v-selskokhozyajstvennyj.html>
15. <https://armyinform.com.ua/2019/11/yaki-ye-etapy-medychnoyi-evakuacziyi/>
16. <https://nv.ua/ukraine/events/ukroboronprom-predstavil-turchinovu-bespilotnyj-btr-fantom-i-bpla-gorlitsa-207489.html>
17. <https://www.slovoudilo.ua/2016/08/29/novyna/bezpeka/ukroboronprom-predstavlyv-bespilotnyj-btr-fantom-i-bpla-horlycyia>
18. <https://m.facebook.com/sdelanoVukraine/posts/341632049505508>
19. <https://shvachko.net/?p=2295&lang=ua>
20. Савицький В.Л. та ін. Медичне забезпечення Збройних Сил України в антитерористичній операції: досвід та напрями його удосконалення. *Військова медицина України*. 2015. № 1. С. 5-11.
21. Досвід організації медичного забезпечення Збройних Сил України та інших військових формувань у ході антитерористичної операції. Матеріали науково-практичної конференції, м. Київ, 18.12.2014 р. Київ: ВМА, 2014. 106 с.
22. Андронатій В.Б., Жаховський В.О., Булах О.Ю., Лівінський В.Г. Система медичного забезпечення Збройних Сил України: сучасний стан і напрями розвитку з огляду на тенденції змін у порядку застосування військ. *Наука і оборона*. 2014. № 3. С. 23-29.

Отримано/Received 02.03.2020

Рецензовано/Revised 17.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2020 ■

Гуменюк К.В.¹, Горошко В.Р.²

¹ Командование медицинских сил Вооруженных сил Украины, г. Киев, Украина

² Национальный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический центр», г. Киев, Украина

Взгляд из прошлого в будущее: беспилотные летающие дроны как элемент эвакуации раненых в медицинской службе Вооруженных сил Украины

Резюме. Хорошо и четко организованное проведение эвакуационных мероприятий является фактором, который в значительной степени определяет эффективность деятельности медицинской службы. Применение новейших технологий, современных средств и внедрение их в реальность, которую диктует нам сегодняшний день, является приоритетом в управлении лечебно-эвакуационного обеспечения медицинской службы Вооруженных сил Украины. Такой

подход в отдельных случаях может оказаться решающим и единственным на пути к сохранению жизни раненого. Беспилотные летающие средства для обеспечения мероприятий медицинской эвакуации является перспективным направлением дальнейшего совершенствования системы лечебно-эвакуационного обеспечения Вооруженных сил Украины.

Ключевые слова: дрон; беспилотные летающие средства; медицинская эвакуация; обзор

K.V. Humenyuk¹, V.R. Horoshko²

¹ Command of the Medical Forces of the Armed Forces of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Center", Kyiv, Ukraine

A look from the past to the future: unmanned aerial vehicles as an element of evacuation of the wounded people in the medical service of the Armed Forces of Ukraine

Abstract. A well and clearly organized evacuation is a factor that largely determines the effectiveness of the medical service. The application of the latest technologies, modern facilities and their implementation into the reality dictated to us by today is a priority in the management of medical evacuation support of the medical service of the Armed Forces of Ukraine. In some cases, this approach may

be decisive and the only way to save the life of the wounded people. Unmanned aerial vehicles for the provision of medical evacuation measures are a promising direction for further improvement of the medical evacuation system of the Armed Forces of Ukraine.

Keywords: drone; unmanned aerial vehicles; medical evacuation; review

Ніконов В.В.¹, Лизогуб К.І.¹, Лизогуб М.В.²¹ Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна² ДУ «Інститут патології хребта та судобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків, Україна

Застосування декскетопрофену в сучасних підходах до мультимодальної аналгезії

Резюме. Одним із першочергових завдань ведення хворих в інтраопераційному та ранньому післяопераційному періоді є відповідне знеболювання, що забезпечує не тільки рівний клінічний перебіг захворювання та якість життя пацієнтів, а й успіх хірургічного лікування в цілому завдяки зниженню кількості стрес-реалізованих ускладнень. Тривалий післяопераційний гострий біль може бути причиною розвитку функціональних порушень із боку легень, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, центральної нервової системи, системи гемостазу тощо. Застосування опіоїдів збільшує кількість ускладнень у ранньому післяопераційному періоді. Тому на сьогодні перспективним напрямком є застосування схем мультимодальної аналгезії, що сприяє кращому знеболюванню, більш рівному клінічному перебігу, ранній мобілізації хворих завдяки мінімізації кількості ускладнень, спричинених опіоїдами. Вибір адекватної моделі післяопераційного знеболювання повинен ґрунтуватися на розумінні багатоплановості больового синдрому, який може включати як соматичний компонент, зумовлений хірургічною травмою, так і нейропатичний, спричинений хронічним запаленням, нейропатією, ішемічними розладами. У статті наведені дані сучасних досліджень щодо концепції мультимодальної аналгезії, які демонструють, що застосування в її складі декскетопрофену (Декспро) сприяє більш якійсній та тривалій аналгезії, запобігає розвитку хронічного післяопераційного болю, зменшує потребу в застосуванні наркотичних анальгетиків.

Ключові слова: знеболювання; мультимодальна аналгезія; опіоїди; декскетопрофен

Адекватне знеболювання в післяопераційному періоді продовжує залишатися серйозною й актуальною медичною проблемою. Тяжка форма стійкого післяопераційного болю вражає від 2 до 10 % дорослих, які перенесли операцію [1], у всьому світі близько 235 мільйонів пацієнтів щорічно піддаються хірургічним втручанням, а це означає, що мільйони пацієнтів страждають від наслідків неадекватного знеболювання. Клінічне лікування болю після операції все ще залишається проблемою сучасної медицини, незважаючи на різке збільшення кількості наукових даних у цій галузі [2]. Частота стійкого післяопераційного болю після деяких операцій, таких як торакотомія, мастектомія, коронарне шунтування, становить від 30 до 50 % [3]. В одному з великих багаточисельних досліджень (близько 20 000 пацієнтів хірургічних відділень Великобританії) післяопераційні

больові відчуття середньої інтенсивності були відзначені в 29,7 % пацієнтів, високої інтенсивності — у 10,9 % [4]. У 2013 р. в журналі «Anesthesiology» були наведені дані проспективного когортного дослідження «Інтенсивність болю в першу добу після операції», що налічувало 50 523 пацієнтів із 105 клінік Німеччини. У дослідженні був складений рейтинг найболючіших хірургічних втручань. На перше місце за інтенсивністю післяопераційного болю вийшли акушерські та гінекологічні операції. Високі місця в рейтингу болю зайняли ортопедичні та абдомінальні втручання, менш інтенсивний біль спостерігався в судинній хірургії та при офтальмологічних операціях. Згідно з рекомендаціями Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), прийнятним вважається післяопераційний біль інтенсивністю до 3 балів у спокої і до 4 балів при активізації пацієнтів. Відповідно

до сучасних уявлень про патофізіологію гострого болю, саме інтенсивність в перші 24 години після операції визначає подальшу динаміку больового синдрому й навіть потенційний ризик його хронізації. Н. Gerbeshagen et al. наводять дані щодо інтенсивності болю в першу добу після операції при різних хірургічних втручаннях [5]: перше місце — відкрита резекція п'яткової кістки, відкрита міомектомія. Високі місця в рейтингу больових операцій зайняли багато втручань, які зазвичай не розглядаються як високотравматичні (кесарів розтин, апендектомія). Однією з причин цього феномена може бути недостатня увага до цих пацієнтів у післяопераційному періоді і, отже, недостатнє знеболювання. Адекватна терапія післяопераційного болю на сьогодні розглядається як невід'ємна частина хірургічного лікування. Клінічне значення післяопераційного болю полягає в тому, що він є фактором, який індукує розвиток хірургічної стрес-відповіді — сукупності ендокринних, метаболічних і запальних процесів, які розвиваються у відповідь на хірургічну травму та призводять до зміни нормальної діяльності всіх життєво важливих функціональних систем [6]. Розвиток хронічного болю після операції є результатом недолікованого гострого післяопераційного болю [7]. Концепція мультимодальної (збалансованої) аналгезії (ММА) використовується в лікуванні післяопераційного болю понад 20 років. Ця концепція передбачає, що краще комбінувати анальгетики із різними способами або ділянками дії, оскільки такі комбінації покращують аналгезію, знижують потребу в опіоїдах (так званий опіоїд-зберігаючий ефект) і, таким чином, зменшують побічні ефекти опіоїдів [8]. Так, отримані нами дані демонструють, що після ендопротезування великих суглобів та вертебрологічних операцій мультимодальна аналгезія покращує ранній післяопераційний період у пацієнтів за рахунок зниження кількості післяопераційних ускладнень та ранньої мобілізації хворих та в багатьох випадках дозволяє взагалі відмовитися від використання наркотичних анальгетиків.

Класифікація анальгетиків така: антиноцицептивні препарати, які поділяються на гіперальгетики (морфін та μ -агоністи), антигіперальгетики (парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикоїди) та неантиноцицептивні, але антигіперальгетики (кетамін, габапентин, місцеві анестетики, клонідин, аденозин, неостигмін).

За даними дослідників із США, кількість рецептів на опіоїдні анальгетики за останні 10 років збільшилася майже на 100 млн. У 2019 році 24 % населення штату Орегон вимагали рецепти на наркотичні анальгетики [9]. Через розподіл опіоїдних рецепторів як всередині, так і за межами нервової системи опіоїдні анальгетики викликають широкий спектр побічних ефектів, включаючи дисфору, ейфору, седативний ефект, пригнічення дихання, запор, порушення ендокринної системи, серцево-судинні розлади (наприклад, брадикардію), судоми, нудоту, блювання, свербіж, міоз тощо. Тривале використання опіоїдної аналгезії може викликати толерантність, у деяких випадках — індуковану опіоїдами гіпералгезію, або алодинію, випадки

смертельного передозування через пригнічення дихання, особливо в разі поєднання з іншими седативними засобами, такими як бензодіазепіни [10]. Опіоїди із серотонінергічною активністю, такі як трамадол, оксикодон, фентаніл, можуть викликати серотоніновий синдром при використанні з іншими агентами із серотонінергічною активністю [11]. Таким чином, одночасний прийом з іншими серотонінергічними препаратами слід проводити обережно або повністю його уникати. Чим більше опіоїдів використовується під час операції, тим більше їх використовується в післяопераційний період (так звана опіоїдна криза) і тим сильніше погіршується клінічний перебіг захворювання та пролонгується одужання. Опіоїд-індукована гіпералгезія, або опіоїд-індукована чутливість ненормального болю, яка також називається парадоксальною гіпералгезією, це явище, що пов'язане з довгостроковим використанням опіоїдів, таких як морфін, тому все більше протоколів приділяють особливу увагу зменшенню застосування опіоїдів у пері- та ранньому післяопераційному періоді. Навіть короткочасне застосування опіоїдів може призводити до розвитку стану латентної больової сенситизації та сприяти формуванню хронічного больового синдрому в майбутньому. Механізми виникнення опіоїд-індукованої гіпералгезії такі: активація центральної глутаматергічної системи, переважно через NMDA-рецептори; вивільнення спінального динорфіну; низхідне спінальне полегшення, опосередковане опіоїд-чутливими нейронами роstralної вен-трамедіальної частини довгастого мозку.

Мультимодальна аналгезія — це комбінація знеболюючих засобів різних груп (опіоїди, НПЗП, парацетамол, габапентиноїди, місцеві анестетики та інші ад'юванти), її використання дозволяє знизити дозу кожного компонента і в такий спосіб мінімізувати їх побічні ефекти [12].

Габапентин, у першу чергу відомий як протиепілептичний препарат, був представлений у 1993 році. Він вивчався й використовувався багатьма клініцистами як частина мультимодальної терапії. Він пригнічує пресинаптичні потенціалзалежні кальцієві канали в гангліях задніх корінців у спинному мозку. Ці канали, як відомо, активуються в разі хірургічної травми. Пригнічення цих каналів зупиняє вивільнення збуджуючих нейромедіаторів. Хоча досі немає чітко встановленого консенсусу щодо оптимальної дози й термінів прийому, багато систематичних оглядів показують його загальний позитивний опіоїдзберігаючий ефект і зниження рівнів післяопераційного болю, особливо в популяції з високим ризиком інтенсивного післяопераційного болю [13]. Фактичні дані засвідчують, що обидва препарати групи габапентиноїдів (габапентин і прегабалін) є ефективними у комплексі MMA, для отримання максимального ефекту їх треба вводити як мінімум за 2 години до операції. Слід уникати прийому великих доз габапентину через ризик пригнічення дихання.

Агоністи альфа-2-рецепторів мають сприятливі для анестезії фармакологічні властивості (седативний ефект, гіпнотичний ефект, анксіоліз, симпатоліз і аналгезія), що робить їх придатними ад'ювантами для

мультимодального режиму. Антиноцицептивний ефект виникає в результаті стимуляції $\alpha 2$ -адренорецепторів, розташованих як у спинному мозку, так і в супраспінальних структурах. Було продемонстровано, що і клоїдин, і дексметомідин знижують потребу в опіоїдах після операції, причому останній виявляється більш ефективним [16]. Цікаво, що антиноцицептивний ефект більш виражений порівняно з ацетамінофеном, але порівняно з кетаміном та НПЗП антиноцицептивний ефект менш виражений [14]. Обидва препарати, як відомо, негативно впливають на гемодинаміку, включаючи їх схильність викликати брадикардію і гіпотонію.

Внутрішньовенне введення мембраностабілізуючих агентів традиційно асоціювалося з їх антиаритмічною дією, оскільки блокування натрієвих каналів могло б стабілізувати клітинні мембрани й запобігти ектопічним скороченням. Як нещодавно було виявлено, той самий механізм робить великий внесок у формування нейропатичного болю. Лідокайн, що вводиться внутрішньовенно, уже протягом багатьох років пропонувався як анагетичний ад'ювант, проте цей підхід тільки нещодавно став популярним. Лідокайн також має антигіпералгезуючі та протизапальні властивості. Використання внутрішньовенної інфузії лідокайну в абдомінальній хірургії сприяє скороченню терміну перебування в лікарні, більш швидкому відновленню функції кишечника і характеризується більш низькими показниками нудоти і блювання [15].

Періопераційне застосування системних стероїдів на додаток до їх добре відомих протиблювотних властивостей сприяє зменшенню застосування опіоїдів і зниженню післяопераційного болю [16].

Механізм дії НПЗП пов'язаний із пригніченням циклооксигенази (ЦОГ) 1-го та 2-го типів, це призводить до пригнічення синтезу простагландинів і, отже, до запальної реакції. У результаті зменшується сенситизація периферичних ноцицепторів. На підставі цього НПЗП можна розглядати як препарати патогенетичної терапії гострого болю, тому вони є основними в схемах ММА. У рекомендаціях ASA щодо післяопераційного знеболювання підкреслюється, що за відсутності протипоказань усім пацієнтам слід призначати НПЗП, причому схема і вибір конкретного лікарського засобу повинні бути індивідуалізовані [17]. Післяопераційний прийом цих препаратів сприяє зниженню добового прийому морфіну [18]. Традиційно вважається, що ацетамінофен є менш ефективним для зменшення болю, а НПЗП пов'язані з підвищеним ризиком кровотеч, негативним впливом на шлунково-кишковий тракт та іншими досить суперечливими і недоведеними побічними ефектами, включаючи уповільнене зрощення кісток. Парацетамол чинить беззаспокоїливу та жарознижувальну дію. Парацетамол блокує ЦОГ-1 і -2 тільки в центральній нервовій системі, впливаючи на центри болю й терморегуляції. У збуджених тканинах клітинні пероксидази нейтралізують вплив парацетамолу на ЦОГ, чим пояснюється практично повна відсутність протизапального ефекту. Відсутність впливу на синтез простагландинів у периферичних тканинах обумовлена тим, що препарат не діє на водно-сольо-

вий обмін (затримка натрію і води) та слизову оболонку травного тракту [19].

Слід зазначити, що існуючі дані також припускають, що при поєднанні парацетамолу й нестероїдних протизапальних засобів можна домогтися більш сильного знеболювання, ніж при використанні одного з цих препаратів (синергічний ефект) [20]. З урахуванням патофізіології больового синдрому НПЗП необхідно призначати за 30–40 хв до початку операції. Такий підхід дозволяє зменшити інтенсивність післяопераційного болю і реалізувати опіоїдзберігаючий ефект НПЗП.

В епідеміологічних дослідженнях було показано, що прийом целококсибу асоційований зі зростанням ризику розвитку інфаркту міокарда в пацієнтів, які перенесли його раніше [21].

Декскетпрофен — синтетичний препарат, що за хімічною структурою є похідним пропіонової кислоти та належить до групи нестероїдних протизапальних препаратів. За своїм хімічним складом є правообертальним (S(+)) ізомером кетопрофену. Механізм дії препарату, як і інших представників групи нестероїдних протизапальних препаратів, полягає в інгібуванні ферменту циклооксигенази, яка забезпечує перетворення арахідонової кислоти у простагландини, у тому числі у вогнищі запалення. Декскетпрофен має більш виражений знеболювальний ефект порівняно з рацемічним кетопрофеном [22]. Декскетпрофен пригнічує ЦОГ-1 і ЦОГ-2, блокує синтез запальних агентів простагландинів, перешкоджає розвитку запального процесу, який викликає біль. Декскетпрофену трометамол забезпечує аналогічну анагетичну ефективність до інгібіторів ЦОГ-2 у лікуванні гострого болю (післяопераційний біль, у тому числі в щелепно-лицевій хірургії, ниркова коліка, травми опорно-рухового апарату й дисменорея), має швидкий початок дії, добре переноситься та має опіоїд-зберігаючий ефект при мультимодальному режимі [23]. Застосування декскетпрофену (Декспро) перед оперативним втручанням дозволяє знизити інтраопераційне споживання фентанілу: 3 ампули на операцію зі штучним кровообігом тривалістю 4,5 години. Використання на початку анестезії Декспро допомагає повністю убезпечити й перервати патологічний каскад, на який не впливають препарати традиційної анагезії. При артроскопічній хірургії плеча час сенсорної блокади був значно більшим у групі пацієнтів із застосуванням Декспро [24]. У торакальній хірургії використання в pre-emptive режимі внутрішньовенного декскетпрофену в дозі 50 мг і епідурального введення левобупівакаїну запобігало формуванню хронічного післяопераційного болю в місці розрізу [25]. Склад та інструкція повністю відповідають оригінальному препарату. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» інформує про те, що лікарський засіб Декспро є генеричним лікарським засобом, ефективність та безпека якого підтверджені відповідно до вимог Настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». Так, для лікарського засобу Декспро, розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл, доведено його біоеквівалентність оригінальному лікарському засобу Дексалгін ін'єкт виробництва «А. Менаріні

Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.» (Італія) шляхом доведення фармацевтичної еквівалентності.

Таким чином, застосування препарату Декспро у складі мультимодальної аналгезії дозволяє досягти вираженого аналгезуючого ефекту, зменшити потребу в застосуванні наркотичних анальгетиків при збереженні економічної ефективності лікування, сприяє профілактиці розвитку хронічного больового синдрому.

Одним із найбільш важливих компонентів ERAS-протоколів (Enhanced recovery after surgery) є мультимодальна аналгезія. Згідно з науковими даними, зокрема протоколами ERAS, недостатнє знеболювання пацієнта є самостійним негативним фактором, що погіршує прогноз хворих. Крім того, гострий біль, який недостатньо купірується, переходить у хронічний. Так, наприклад, збільшення тривалості епізоду больового синдрому на 10 % в першу добу після операції асоційоване з підвищенням на 30 % ризику формування хронічного болю через рік. ERAS являє собою мультимодальний підхід до ведення періопераційного періоду та включає передопераційне навчання пацієнта та фізичні вправи, мультимодальне періопераційне знеболювання, малоінвазивні хірургічні техніки, мінімізацію крововтрати за рахунок введення транексамової кислоти, корекцію нутритивного статусу та ранню мобілізацію пацієнта. Кінцевими результатами впровадження більшість авторів бачить зниження потреби в опіоїдах, післяопераційної нудоти, блювання та сонливості, скорочення ліжко-дня [26] та підвищення задоволеності пацієнта [27].

Таким чином, програма прискореного одужання має на меті вдосконалення принципів післяопераційного знеболювання, в тому числі з включенням нових лікарських засобів. Оптимальним є мультимодальний підхід при профілактиці й лікуванні післяопераційного болю. У пацієнтів хірургічного профілю в періопераційному та ранньому післяопераційному періоді застосування декскетопрофену (Декспро) сприяє швидкому та ефективному знеболюванню, що запобігає розвитку хронізації післяопераційного болю, а головне — розвитку опіоїдної гіпералгезії, що покращує клінічний стан хворого та сприяє ранній мобілізації.

Конфлікт інтересів. Матеріал підготовлений за підтримки ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Список літератури

1. Werner M.U., Kongsgaard U.E. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br. J. Anaesth.* 2014 Jul. 113(1). 1-4.
2. Gerbershagen H.J., Pogatzki-Zahn E., Aduckathil S. et al. *Anesthesiology.* 2014 May. 120(5). 1237-45.
3. Henrik Kehlet, Troels S. Jensen, Clifford J. Woolf. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006 May 13. 367(9522). 1618-25. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68700-X.
4. Dolin S., Cashman J., Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management. I. Evidence from published data. *Br. J. Anaesth.* 2002. 89. 409-423.
5. Gerbershagen H., Aduckathil S., Van Wijck A., Peelen L., Kalkman C., Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology.* 2013. 118. 934-944.
6. Jorgen B.D., Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMohan S.B., Koltzenburg M., editors. *Wall and Melzack's Textbook of pain.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2006.
7. Fletcher D., Stamer U.M., Pogatzki-Zahn E. et al. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015 Oct. 32(10). 725-34.
8. Young A., Buvaendran A. *Anesthesiol. Clin.* 2012 Mar. 30(1). 91-100.
9. Crockett S.D., Greer K.B., Heidelbaugh J.J., Falck-Ytter Y., Hanson B.J., Sultan S., American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology.* 2019 Jan. 156(1). 218-226.
10. Kuczyńska K., Grzonkowski P., Kacprzak Ł., Zawilska J.B. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. *Forensic. Sci. Int.* 2018 Aug. 289. 207-214.
11. Smischney N.J., Pollard E.M., Nookala A.U., Olatoye O.O. Serotonin Syndrome in the Perioperative Setting. *Am. J. Case Rep.* 2018 Jul 16. 19. 833-835.
12. Yoo J.S., Ahn J., Buvaendran A., Singh K. Multimodal analgesia in pain management after spine surgery. *J. Spine Surg.* 2019 Sep. 5(Suppl. 2). S154-S159. doi: 10.21037/jss.2019.05.04.
13. Tiippana E.M., Hamunen K., Kontinen V.K., Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth. Analg.* 2007. 104. 1545-56.
14. Elia N., Lysakowski C., Tramèr M.R. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005. 103. 1296-304.
15. Vigneault L., Turgeon A.F., Côté D. et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Can. J. Anaesth.* 2011. 58. 22-37.
16. De Oliveira G.S. Jr, Almeida M.D., Benzon H.T., McCarthy R.J. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2011. 115. 575-88.
17. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012. 116. 248-273.
18. Maund E. et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: A systematic review. *Br. J. Anaesth.* 2011. 106. 292-7.
19. Бур'янов О.А., Соболевський Ю.Л., Омельченко Т.М. та ін. Періопераційна мультимодальна аналгезія в ортопедо-травматологічних хворих у разі малоінвазивних хірургічних втручань. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2016. 2. 70-74.
20. Ong C.K., Seymour R.A., Lirk P., Merry A.F. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: A qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth. Analg.* 2010. 110. 1170-9.
21. Brophy J.M., Levesque L.E., Zhang B. The coronary risk of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. *Heart.* 2007. 93. 189-194.

22. Zippel H., Wagenitz A. Сравнение эффективности и безопасности декскетопрофена трометамола и кетопрофена при их внутривенном введении с целью обезболивания после ортопедических вмешательств. Травма. 2011. 4.

23. Hanna M., Moon J.Y. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. Curr. Med. Res. Opin. 2019 Feb. 35(2). 189-202.

24. Demir U. et al. The Effect of Pre-emptive Dexketoprofen Administration on Postoperative Pain Management in Patients with Ultrasound Guided Interscalene Block in Arthroscopic Shoulder Surgery. J. Invest. Surg. 2019 Apr. 9. 1-7.

25. Comez M., Celik M., Dostbil A. et al. The effect of pre-emptive intravenous Dexketoprofen + thoracic epidural analgesia on the chronic post-thoracotomy pain. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. 8(5). 8101-8107.

26. Mathiesen O., Dahl B., Thomsen B.A., Kitter B., Sonne N., Dahl J.B. et al. A comprehensive multimodal pain treatment reduces opioid consumption after multilevel spine surgery. Eur. Spine J. 2013 Sep. 22(9). 2089-96. doi: 10.1007/s00586-013-2826-1.

27. Debono B., Corniola M., Pietton R., Sabatier P., Hamel O., Tessitore E. Benefits of Enhanced Recovery After Surgery for fusion in degenerative spine surgery: impact on outcome, length of stay, and patient satisfaction. Neurosurg. Focus. 2019. 46(4). E6. doi: 10.3171/2019.1.FOCUS18669.

Отримано/Received 11.03.2020

Рецензовано/Revised 16.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 21.03.2020 ■

Никонов В.В.¹, Лизогуб К.И.¹, Лизогуб М.В.²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, г. Харьков, Украина

² ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Применение декскетопрофена в современных подходах к мультимодальной анальгезии

Резюме. Одной из первоочередных задач ведения больных в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде является соответствующее обезболивание, которое обеспечивает не только гладкое клиническое течение заболевания и качество жизни пациентов, но и успех хирургического лечения в целом благодаря снижению количества стресс-реализованных осложнений. Длительная послеоперационная острая боль может быть причиной развития функциональных нарушений со стороны легких, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, системы гемостаза и др. Применение опиоидов увеличивает количество осложнений в раннем послеоперационном периоде. Поэтому сегодня перспективным направлением является применение схем мультимодальной анальгезии, что способствует лучшему обезболиванию, более гладкому клиническому течению заболевания, ранней мобилизации

больных благодаря минимизации количества осложнений, вызванных опиоидами. Выбор адекватной модели послеоперационного обезболивания должен основываться на понимании многоплановости болевого синдрома, который может включать как соматический компонент, обусловленный хирургической травмой, так и нейропатический, вызванный хроническим воспалением, нейропатией, ишемическими расстройствами. В статье приведены данные современных исследований относительно концепции мультимодальной анальгезии, которые показывают, что применение в ее составе декскетопрофена (Декспро) способствует более качественной и длительной анальгезии, предотвращает развитие хронической послеоперационной боли, уменьшает потребность в применении наркотических анальгетиков.

Ключевые слова: обезболивание; мультимодальная анальгезия; опиоиды; декскетопрофен

V.V. Nikonov¹, K.I. Lyzohub¹, M.V. Lyzohub²

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The use of dexketoprofen in modern approaches to multimodal analgesia

Abstract. One of the priority tasks in the management of patients in the intraoperative and early postoperative period is appropriate pain control, which provides not only a smooth clinical course of the disease and quality of life of patients, but also the success of surgical treatment in general by reducing the number of stress complications. Prolonged postoperative acute pain can cause the development of functional disorders of the lungs, cardiovascular system, gastrointestinal tract, central nervous system, hemostasis system, etc. The use of opioids increases the number of complications in the early postoperative period. Therefore, today a promising area is the use of multimodal analgesia, which promotes better pain relief, a smoother clinical course, early mobilization of patients by

minimizing the number of complications caused by opioids. The choice of an adequate model of postoperative analgesia should be based on an understanding of the multifaceted nature of the pain syndrome, which may include both the somatic component due to surgical trauma and neuropathic one caused by chronic inflammation, neuropathy, ischemic disorders. The article presents data from current researches on the concept of multimodal analgesia, which shows that the use of dexketoprofen (Dexpro) as its part promotes better and longer analgesia, prevents the development of chronic postoperative pain, reduces the need for narcotic analgesics.

Keywords: pain control; multimodal analgesia; opioids; dexketoprofen

УДК 615.099:616-005-009-036-06-092-099

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212222

Курсов С.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Кокаиновая интоксикация

Резюме. Острые отравления психостимулирующими препаратами — нередкое явление в современном обществе. Кокаин является достаточно распространенным наркотиком, оказывающим мощное стимулирующее действие на центральную нервную систему, а также местноанестезирующее действие. Данная лекция посвящена проблеме кокаиновой интоксикации и ее лечению на догоспитальном и госпитальном этапах.

Ключевые слова: кокаин; отравление наркотическими веществами

Введение

Острые отравления психостимулирующими препаратами получают все большее распространение в современном обществе. Одним из наиболее часто применяемых веществ, которое используется с целью получения тимоаналептического эффекта, является кокаин.

Кокаин является алкалоидом тропанового ряда, к которому также относятся атропин и скополамин. Кокаин — очень распространенный наркотик, обладающий мощным стимулирующим действием на центральную нервную систему (ЦНС) и оказывающий также местноанестезирующее действие. Кокаин в значительном количестве содержится в листьях кокаиновых кустов (эритроксилум), произрастающих в странах Латинской Америки с теплым, влажным климатом. В связи с тем, что потребление кокаина влечет за собой формирование сильной психологической зависимости, он внесен в список № 1 Единой конвенции о наркотических средствах ООН.

По данным Drug Abuse Warning Network (DAWN, Сеть предупреждения употребления наркотиков), в США употребление кокаина вслед за потреблением этилового алкоголя является основной причиной обращений за помощью к наркологам. В 2011 году в США зарегистрировано 505 244 визита в отделения неотложной помощи (emergency department), связанных с употреблением кокаина. С употреблением марихуаны и гашиша было связано 455 668 посещений. В 258 482

случаях посещения были связаны с употреблением героина. Несмотря на то что кокаин считается дорогостоящим наркотиком, производство его в мире налажено необычайно широко и значительно опережает его уничтожение. Примером является обнаружение и последующее уничтожение почти 400 кг кокаина в помещении посольства РФ в Аргентине в 2018 году. Его стоимость была оценена в 50 млн евро.

История применения кокаина

Кокаин является одним из старейших, наиболее мощных и опасных стимуляторов природного происхождения. За три тысячи лет до нашей эры древние инки в Андах жевали листья коки, чтобы заставить свои сердца чаще биться и улучшить дыхание в условиях разреженного горного воздуха. Коренные перуанцы жевали листья коки только во время религиозных церемоний. Это табу было нарушено, когда испанские солдаты вторглись в Перу в 1532 году. Индейских рабочих на испанских серебряных рудниках принуждали употреблять листья коки, потому что это облегчало контроль за ними и их эксплуатацию. Кокаин был впервые выделен в чистом виде из листьев коки в 1859 году немецким химиком Альбертом Ниманом. Только в 1880-х годах он стал популяризироваться в медицинском сообществе. Австрийский психоаналитик Зигмунд Фрейд, который сам использовал этот препарат, был первым, кто широко пропа-

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

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

Для корреспонденции: Курсов С.В., кафедра медицины неотложных состояний и медицины катастроф, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина; e-mail: s.v.kursov@gmail.com

For correspondence: S. Kursov, Department of emergency medicine and medicine of disasters, Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: s.v.kursov@gmail.com

гандировал кокаин как тонизирующее средство для лечения депрессии и сексуальной импотенции. В 1884 году он опубликовал статью под названием «Uber Coca» («О коке»), в которой пропагандировал эффект кокаина, называя его магическим веществом. Фрейд, однако, не был объективным наблюдателем. Он регулярно употреблял кокаин, прописывал его своей девушке и своему лучшему другу и рекомендовал его для общего пользования.

Отмечая, что кокаин привел его к «физическому и моральному упадку», Фрейд тем не менее продолжал рекомендовать кокаин своим близким друзьям, один из которых в конечном итоге стал страдать от галлюцинаций. Фрейд также полагал, что «для человека токсическая доза (кокаина) очень высока, и, похоже, нет смертельной дозы». Вопреки этому убеждению, один из пациентов Фрейда умер от назначенной им высокой дозы кокаина.

В 1884 году известный хирург Уильям Стюарт Холстед, ученик Теодора Бильрота, выполнил первый блок нерва, используя кокаин в качестве анестетика. Впоследствии Холстед стал первым зарегистрированным врачом, который страдал от употребления кокаина. Кокаин стал широко использоваться для проведения регионарной анестезии. Однако это применение было очень кратковременным, и скоро кокаин был заменен более безопасными местными анестетиками (в 1904 г. запатентован и быстро вошел в клиническую практику прокаин).

В 1886 году популярность препарата еще больше возросла, когда Джон Пембертон включил листья коки в качестве ингредиента в свой новый безалкогольный напиток Coca-Cola. Эйфорическое и энергетическое воздействие на потребителя помогло бурному взлету популярности кока-колы на рубеже XIX–XX веков. С 1850-х до начала 1900-х годов кокаиновые и опиумные эликсиры (магические или лекарственные зелья), тоники и вина широко использовались людьми всех социальных классов. Среди известных деятелей, которые восхищались «чудесным» эффектом кокаиновых тоников и эликсиров, были изобретатель Томас Эдисон и актриса Сара Бернар. Препарат стал необычайно популярным среди представителей индустрии немого кино. Потребление кокаина в обществе возросло, и опасность от наркотиков постепенно стала более очевидной. Общественное давление заставило компанию Coca-Cola удалить кокаин из безалкогольного напитка в 1903 году. К 1905 году стало популярным вдыхать кокаин, и в течение пяти лет пресса и медицинская литература начали сообщать о случаях заболеваний носа, вызванных употреблением кокаина. В 1912 году правительство Соединенных Штатов сообщило о 5000 смертельных случаях, связанных с кокаином, за один год, и к 1922 году этот наркотик был официально запрещен.

В 1970-х годах отмечена вторая волна резкого возрастания употребления кокаина, которая продолжается до настоящего времени. Кокаин стал модным наркотиком среди артистов и бизнесменов и даже политиков. В конце 1970-х годов колумбийские наркото-

говцы начали создавать сложную сеть для контрабанды кокаина в США и другие страны. В некоторых американских университетах количество студентов, которые экспериментировали с кокаином, увеличилось между 1970 и 1980 годами в десять раз. В употреблении кокаина уличено множество высокооплачиваемых профессиональных спортсменов. Во Всемирном антидопинговом кодексе (международный стандарт) Всемирного антидопингового агентства (WADA) кокаин внесен в список S6 постоянно запрещенных препаратов и субстанций вместе с другими психостимуляторами. Традиционно кокаин был наркотиком богатых людей из-за высокой стоимости. Но к концу 1980-х кокаин уже больше не считался наркотиком для богатых. К тому времени он имел репутацию самого опасного и вызывающего зависимость наркотика в Америке, широко связанного с бедностью, преступностью и смертью.

В начале 1990-х годов колумбийские наркокартели производили и экспортировали от 500 до 800 тонн кокаина в год, доставляя его не только в США, но и в Европу и Азию. Крупные картели были демонтированы правоохранительными органами в середине 1990-х годов, но их заменили более мелкие группы. Сегодня в Колумбии действуют более 300 известных активных организаций, занимающихся контрабандой наркотиков. С 2008 года кокаин среди всех наркотиков вышел на второе место по величине мирового оборота.

Механизм действия наркотика

Основным механизмом действия кокаина является блокада обратного захвата норадреналина в головном мозге; вторичный эффект — дополнительное высвобождение норадреналина. Эти эффекты действуют синергично, способствуя повышению уровня норадреналина в нервном окончании. Кокаин также вызывает умеренное высвобождение и блокаду обратного захвата серотонина, «гормона счастья», а также дофамина, что создает мощное тимоаналептическое действие, заключающееся в быстром улучшении настроения и получении заряда бодрости. Высвобождение дофамина может стимулировать локомоторную активность и выработку тестостерона.

Выраженное местное анестезирующее действие кокаина вызвано блокадой натриевых каналов, вследствие чего подавляется проведение нервных импульсов, уменьшается потенциал покоя мембраны и амплитуда потенциала действия. Одновременно увеличивается продолжительность потенциала действия. На миокард кокаин действует как блокатор натриевых каналов.

Кокаин также блокирует калиевые каналы. В некоторых клеточных мембранах он может блокировать натриево-кальциевый обмен. Препарат жирорастворим и свободно проникает через гематоэнцефалический барьер. Кокаин стимулирует ЦНС, особенно лимбическую систему. Там он усиливает дофаминергическую передачу в вентральных базальных ядрах, производя привлекательные поведенческие эффекты, которые и обуславливают его широкое применение.

Традиционное применение

Кокаин поступает в Соединенные Штаты в форме гидрохлоридной соли, пройдя многочисленные этапы очистки от исходного листа коки. В форме гидрохлорида кокаин может абсорбироваться через все слизистые оболочки, включая ротовую, носовую, желудочно-кишечную, ректальную, уретральную и вагинальную мембраны.

Он может также быть использован внутривенно или перорально. При пероральном приеме кокаин плохо всасывается из желудка, поскольку представляет собой слабое основание с pH 8,6, но уже очень легко всасывается из двенадцатиперстной кишки. Кокаин можно вдыхать через соломинку или свернутые бумажные деньги, из нагретой ложки, которая обычно вмещает 5–20 мг препарата. 1-дюймовая линия обычно содержит 25–100 мг препарата.

Крэк, или крэк-кокаин, представляет собой кристаллическую форму кокаина. Изначально крэк получали путем экстракции кокаина из кокаина гидрохлорида с помощью эфира при нагревании. Молекула гидрохлорида удаляется путем экстракции эфиром, что приводит к высвобождению основной молекулы кокаина, или «свободной основы». Нагревание не разрушает основание (кокаин), а вызывает расплавление соли при температуре 98 °C. Испарение происходит при более высоких температурах. Эти физические свойства позволяют курить крэк.

Экстрагированный кокаин (крэк) хорошо растворяется в липидах и поэтому быстро всасывается в легочных капиллярах. Термин «крэк» воспроизводит потрескивающий звук, который слышен при нагревании кокаина. Крэк обычно курят в трубке, содержащей 50–100 мг препарата, или в сигарете, где доза доходит до 300 мг.

Токсикокинетика кокаиновой интоксикации

Весь внутривенно введенный кокаин доставляется в систему кровообращения. При заглатывании или вдыхании в кровь поступает только 20–30 % от принятой дозы. При повторном использовании кокаина развивается толерантность, так что интенсивность и продолжительность эффекта уменьшаются. Люди, которые употребляют кокаин в течение длительного времени, могут дозировать его для себя каждые 10 минут, выпивать недельную дозу за один раз и употреблять в целом до 10 г кокаина в сутки. У животных наблюдается обратная зависимость: в серии введений толерантность к кокаину раз от раза снижается. Предполагается, что иногда обратная толерантность встречается и у людей.

Приблизительно 30–50 % попавшего в кровь кокаина метаболизируется в печени. Печеночные эстеразы и содержащаяся в плазме крови псевдохолинэстераза превращают кокаин в метиловый эфир экгонина. 30–40 % кокаина подвергается спонтанному неферментативному гидролизу с образованием бензоилэкгонина. И метиловый эфир экгонина, и бензоилэкгонин растворимы в воде, метаболически

активны и способствуют повышению сосудистого тонуса и росту артериального давления. Курение кокаина в первую очередь вызывает легочную вазоконстрикцию, вследствие чего нарастает нагрузка на правый желудочек сердца. Бензоилэкгонин, период полураспада которого составляет около 7,5 часа, может вызывать судороги даже спустя сутки после последнего приема.

Приблизительно 80–90 % введенного кокаина быстро метаболизируется. Снижение перфузии печени, вторичное к таким состояниям, как артериальная гипотензия или застойная сердечная недостаточность со сниженной фракцией сердечного выброса, приводит к длительному повышению уровня кокаина в крови. Аналогичный результат может наблюдаться у беременных женщин, плодов, младенцев, пациентов с заболеваниями печени и пожилых мужчин, поскольку у них активность псевдохолинэстеразы в плазме снижена.

Большая часть оставшегося кокаина метаболизируется гепатоцитами посредством N-деметилования в норкокаин, который также метаболически активен. Беременность, во время которой имеется повышение уровня циркулирующего прогестерона, или если имеет место экзогенное введение прогестерона, способствует повышению активности N-деметилования кокаина в печени. Это повышенное образование норкокаина, который обладает более мощным по сравнению с кокаином вазоконстрикторным действием, объясняет тот факт, что беременные женщины в результате гормонального потенцирования намного чувствительнее к кардиотоксическому действию кокаина, чем мужчины. Приблизительно 1–5 % попавшего в кровь кокаина выводится из организма в неизмененном виде через почки в течение 6 часов после его использования.

При вдыхании кокаина начало его действия наступает уже через 7 секунд. Пик эффекта наблюдается в течение 1–5 минут после приема, а продолжительность действия составляет до 20 минут. При внутривенном введении начало действия имеет место через 15 секунд, пик эффекта наблюдается на 3–5-й минуте после введения, а продолжительность действия составляет 20–30 минут. При втягивании наркотика через нос начало действия отмечается через 3 минуты. Пиковый эффект наблюдается через 15 минут, а продолжительность действия увеличивается до 45–90 минут. При заглатывании натошак эффект наступает через 10 минут. Пик действия наблюдается через 60 минут. Такой же является и продолжительность действия кокаина.

С учетом факторов снижения толерантности к кокаину и факторов значительного ее возрастания смертельная доза кокаина колеблется в очень широких пределах. В литературе имеются сообщения, что известны случаи гибели людей в результате внутривенного введения 20 мг кокаина. В среднем летальная доза часто составляет около 500 мг. При пероральном приеме максимальной дозой, при которой отмечался смертельный исход, называется доза около 1500 мг.

Токсикодинамика кокаиновой интоксикации

Развитие тахикардий является наиболее частой причиной смерти при кокаиновой интоксикации. Другие причины внезапной смерти при потреблении кокаина включают мозговой инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, злокачественную гипертермию и последствия возбуждения при развитии делирия. У части потребителей кокаина развивается острый инфаркт миокарда, которому способствуют артериальная гипертензия, тахикардии и ускорение прогрессирующего атеросклеротического процесса.

Кокаин потенцирует острые симпатические эффекты на сердечно-сосудистую систему с последующим увеличением инотропного и хронотропного эффектов, а также увеличением периферической вазоконстрикции. Сердечно-сосудистые эффекты возникают в основном из-за прямого воздействия кокаина на сердце, а также вследствие воздействия на ЦНС. Центральная и периферическая адренергическая стимуляция является результатом ингибирования обратного захвата норадреналина и дофамина в преганглионарных симпатических нервных окончаниях. Предотвращая обратный захват катехоламинов на пресинаптических терминалах, кокаин способствует накоплению катехоламинов на постсинаптических мембранах. Без пресинаптического обратного захвата действие нейротрансмиттера на его рецепторы становится устойчивым. Тем самым усиливаются эффекты эндогенных катехоламинов, что приводит к тахикардии, артериальной гипертонии, вазоконстрикции и увеличению потребления кислорода миокардом. Люди, злоупотребляющие кокаином, подвергаются воздействию токсичных уровней циркулирующих катехоламинов. Введение в организм 50 мг кокаина способствует увеличению концентрации циркулирующего норадреналина в крови более чем в 2 раза (с 420 до 900 пг/мл). Тем не менее большинство связанных с кокаином летальных исходов от аритмии происходит у пациентов с низким или умеренным уровнем потребления кокаина. Этот вывод свидетельствует о том, что у долгосрочных потребителей кокаина механизм смерти может быть различным, а внезапная смерть, скорее, является следствием адренергических эффектов и долгосрочной токсичности катехоламинов. Хотя связанные с кокаином тахикардии возникают главным образом в результате повышения уровня катехоламинов в крови, местное анестезирующее действие кокаина (блокада натриевых каналов) может способствовать нарушению проводимости в желудочках сердца, создавая условия для рецидива аритмий.

Сосудосуживающее действие кокаина также зависит от повышения уровня в крови эндотелина-1, нарушения ацетилхолининдуцированной вазорелаксации, увеличения потока в клетку ионизированного кальция и снижения активности синтазы оксида азота (эндотелиального расслабляющего фактора). Введение кокаина интраназально в дозе 2 мг/кг вызывает резкое повышение величины среднего артериального давления на 10–25 %. Имеются множественные доказательства индуцирования развития хронической артериальной

гипертензии у кокаиновых наркоманов. Кокаин вызывает повреждение сосудистого эндотелия и увеличивает сосудистый фиброз. При вскрытии часто обнаруживается гипертрофия сердца и мезангиальный фиброз почек.

Значение потребления кокаина в развитии сердечных аритмий

Симпатергический эффект кокаина имеет четкую дозозависимость. Изменения в гистологии сердца часто ассоциированы с формированием аритмогенного анатомического субстрата. Независимо от поражения коронарных артерий или клинически подтвержденного инфаркта миокарда, употребление кокаина может приводить к развитию рассеянных очагов воспаления в сердечной мышце (миокардит), микрофокальным некрозам и фиброзам. Тяжесть этих изменений обычно коррелирует с концентрацией кокаина в сыворотке крови и моче. Другие состояния, обуславливающие формирование анатомического аритмогенного субстрата, включают активацию функционирования дополнительных путей проведения импульса, что приводит к синдрому Вольфа — Паркинсона — Уайта.

Вызванное кокаином повышение симпатического тонуса связано с повышенным риском развития сердечной аритмии. Повышение симпатического тонуса на фоне увеличения продолжительности процессов реполяризации в миокарде вызывает эктопическую желудочковую активность, удлинение интервала QT, *torsade de pointes* и фибрилляцию желудочков. Повышенная возбудимость обусловлена наличием очагов воспаления в миокарде, а также очагов фиброза. Торможение кокаином потенциалзависимых натриевых каналов приводит к угнетению быстрого подъема потенциала действия с замедлением проводимости. Поскольку блокирующий эффект является более значительным в период открытия канала, тахикардия, вызванная кокаином в условиях угнетения потока натрия, способствует увеличению продолжительности реполяризации у отдельных восприимчивых особей, что приводит к развитию синдрома Бругада и склонности к фибрилляции желудочков сердца. Высокие дозы кокаина вызывают также блокаду калиевых и кальциевых каналов с пролонгацией интервала QT. Одновременно вызванная в условиях блокады натриевых каналов брадикардия способствует формированию аритмии *torsade de pointes*.

Нормальная электрическая проводимость может быть также серьезно нарушена при формировании кардиомегалии, которая наблюдается при хроническом употреблении кокаина. Показано, что под влиянием кокаина происходит увеличение содержания в кардиомиоцитах мРНК, кодирующей синтез коллагена и тяжелой цепи миозина. Увеличение выработки коллагена и увеличение массы левого желудочка являются независимыми факторами риска внезапной смерти. Сердца потребителей кокаина в среднем на 10 % тяжелее сердец пациентов, его не употребляющих. Признаки гипертрофии левого желудочка сердца обнаруживаются у 30–40 % потребителей кокаина еще

до того момента, когда у них появляются характерные жалобы и явная клиническая симптоматика. У пациентов с развившейся из-за длительного применения кокаина кардиомегалией даже низкая концентрация кокаина в крови может оказаться смертельной.

Значение потребления кокаина в развитии острого инфаркта миокарда

С учетом вредного воздействия кокаина на доставку и потребление кислорода неудивительно, что основной жалобой у пациентов, обращающихся в отделения неотложной помощи после употребления кокаина, являются боли в грудной клетке в проекции на нее сердца. Установлено, что риск развития острого инфаркта миокарда после употребления кокаина возрастает в 24 раза. При проведении дополнительных исследований обычно обнаруживают патологию на электрокардиограмме (ЭКГ), увеличение активности общей и миокардиальной фракции креатинфосфокиназы в крови и повышение уровня сердечных тропонинов.

Национальное репрезентативное исследование, выполненное А. Qureshi с коллегами (2001) у 10 085 американцев в возрасте 18–45 лет, показало, что регулярное употребление кокаина было связано с повышенной вероятностью возникновения инфаркта миокарда. Приблизительно 1 из каждых 4 нефатальных случаев развития инфаркта миокарда был обусловлен частым употреблением кокаина (определено в этом исследовании как > 10 употреблений в течение жизни). Пациенты с кокаиновым инфарктом миокарда часто имеют сопутствующие атеросклеротические поражения сосудов в другой области. Кокаин, вызывая учащение пульса и рост сосудистого сопротивления, приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде. Дополнительные метаболические потребности могут придавать бессимптомной коронарной обструкции клиническую значимость. Употребление кокаина вызывает ускоренный коронарный атеросклероз. Согласно проведенному в 1995 году исследованию случаев смерти от травм среди мужчин (средний возраст 34 года), 25 % тех, у кого случайно были обнаружены метаболиты кокаина, имели повреждения в 2 или более сосудах, а 19 % имели поражения 3–4 сосудов. Из контрольных субъектов только у 6 % имело место поражение 2 сосудов, и ни у одного не было заболевания с поражением 4 или 3 сосудов. В другом исследовании, включившем данные патологоанатомического исследования 22 долгосрочных потребителей кокаина со средним возрастом 32 года, которые внезапно умерли, с определяемыми уровнями кокаина в сыворотке крови, было обнаружено сильное сужение более 75 % площади поперечного сечения в одной или более коронарной артерии у 8 (почти 36 %) пациентов. Катетеризация сердца у 54 пациентов с кокаиновым инфарктом миокарда показала, что у 17 из них (31,5 %) был значительный коронарный атеросклероз. Вскрытие пациентов с кокаиновым инфарктом миокарда выявило атеросклеротические поражения более чем у половины из них.

В здоровых коронарных артериях эндотелиальные клетки высвобождают оксид азота и простаглицлин, которые взаимодействуют синергично, расслабляя гладкие мышцы сосудов и подавляя адгезию и агрегацию тромбоцитов. Кокаин увеличивает выработку мощного вазоконстрикторного эндотелина-1 и одновременно уменьшает выработку оксида азота. В результате альфа-адренергической стимуляции кокаин может оказывать прямое сосудосуживающее действие, увеличивая приток кальция через мембраны эндотелиальных клеток. Эти факторы обуславливают развитие спазма коронарной артерии. Спазмирование происходит даже у пациентов, у которых нет значительных заболеваний коронарных артерий. Спазм наиболее выражен в уже суженных участках коронарной артерии. Кокаин также усиливает выработку тромбоксана в тромбоцитах и снижает выработку протеина С и антитромбина III, а также выработку и высвобождение простаглицлина. Тромбоциты, подвергшиеся агрегации, являются важным источником серотонина. У пациентов с эндотелиальной дисфункцией серотонин вызывает интенсивное сужение сосудов посредством прямого воздействия на гладкую мускулатуру сосудов. Хроническое использование кокаина, по-видимому, сопряжено с истощением запасов дофамина в периферических нервных окончаниях. Более трети пациентов, перенесших отмену кокаина, имеют частые эпизоды подъема сегмента ST (аналогично вариантной стенокардии), что зафиксировано при холтеровском мониторировании. Ингибирование дофаминовой коронарной вазодилатации, вызванное истощением дофамина, было выдвинуто в качестве гипотетической причины.

Дилатационная кардиомиопатия у потребителей кокаина

Экспериментальные исследования показали, что введение кокаина в коронарные артерии приводит к повышению давления в левом желудочке сердца и его расширению. Но сократимость миокарда снижается. Формирование сердечной недостаточности при употреблении кокаина может значительно опережать поражение коронарных артерий. Развитие кардиомиопатии у потребителей кокаина связано с длительным поддержанием высокого уровня катехоламинов в крови, а изменения в миокарде очень похожи на те, которые имеют место у больных с феохромоцитомой и синдромом такоубо. Хроническое присутствие избытка норадреналина, как было показано, индуцирует апоптоз кардиомиоцитов. При формировании индуцированной кокаином кардиомиопатии, как и при миокардите, индуцированном приемом кокаина, обнаруживаются признаки значительной активации процессов свободнорадикального окисления.

Значение потребления кокаина в развитии легочной гипертензии

Не зарегистрировано случаев повышения давления в легочной артерии после внутривенного введения кокаина. Однако у тех, кто длительно курит крэк, получены другие данные. Рост давления в легочной артерии

при курении крэка, как предполагают, обусловлен накоплением серотонина, который, как хорошо известно, повышает тонус легочных сосудов. Норадреналин также может обусловить подобный эффект. Еще одной причиной называют частое наличие в кокаине левамизола, с помощью которого наркотик фальсифицируют.

Васкулиты, индуцированные потреблением кокаина

Индуцированные кокаином деструктивные поражения перегородки носа встречаются редко, но известны давно и подробно описаны. Развитие деструкции приписывают сильному сосудосуживающему действию кокаина, развитию повторяющихся длительных периодов ишемии перегородки носа у потребляющих кокаин интраназально. Кроме того, кристаллы кокаина оказывают местное раздражающее действие. Поражаются прежде всего сосуды носовой перегородки. Присоединение инфекции отягощает течение процесса.

Значение потребления кокаина в развитии мозгового инсульта

У потребителей кокаина риск развития ишемического или геморрагического инсульта в 14 раз выше по сравнению с контрольной группой. Наличие атеросклероза базальной сосудистой сети головного мозга на аутопсии у потребителей кокаина констатируют в 10 раз чаще, чем у лиц аналогичного возраста, не имеющих анамнеза употребления кокаина. Кокаин действует как стимулятор ЦНС, ингибируя пресинаптическое поглощение норадреналина, дофамина и серотонина. Это также способствует увеличению выброса адреналина надпочечниками. Интенсивность и продолжительность стимулирующего воздействия кокаина опосредованы скоростью, с которой нарастает его концентрация в крови. Артериальная гипертензия, вызванная потреблением кокаина, является ведущей причиной более часто выявляемой церебральной патологии у лиц, длительно употребляющих наркотики.

Значение потребления кокаина для развития судорожного синдрома

Кокаин может вызывать генерализованные тонические и клонические судороги, а также парциальные судороги. Интенсивная стимуляция сигма- и мускариновых рецепторов кокаином и повышенная синаптическая концентрация серотонина были предложены в качестве причинных факторов. Кокаин снижает порог для развития судорог и может оказывать возбуждающий эффект на нейроны, что способствует судорогам. Сведения о частоте развития судорожной активности у потребителей кокаина значительно разнятся и колеблются в пределах 1,0–29,0 %. Причем у 85 % имеющих длительный анамнез кокаиновой интоксикации развитие судорог имело место непосредственно во время приема препарата. Кокаиновые судороги имеют место как у долгосрочных потребителей наркотика, так и у тех, кто использует его спорадически, не имея длительного анамнеза приема. Судорожные тонико-клонические

припадки обычно бывают одиночными, неповторяющимися и прекращаются без специального вмешательства. Однако случаи развития эпилептического статуса известны. Первая стадия эпилептического статуса проявляется генерализованными тонико-клоническими припадками, при которых регистрируют артериальную гипертензию, лихорадку и обильное потоотделение. Примерно через 30 минут может наступить вторая стадия, при которой развивается системная артериальная гипотензия и снижение мозгового кровотока. Во время этой фазы единственными клиническими проявлениями могут быть незначительные подергивания, хотя судорожная активность на электроэнцефалограмме продолжает регистрироваться.

Дистонические реакции, связанные с употреблением кокаина

Лекарственные препараты, увеличивающие внутрисинаптическое содержание дофамина (амантадин, бромокриптин, буспирон и др.), изменяют плотность и чувствительность дофаминергических рецепторов, по-разному воздействуя на разные подтипы рецепторов в разных областях мозга. Психомоторное возбуждение, бред, кокаин-ассоциированный рабдомиолиз и нейролептический злокачественный синдром имеют много общего, что можно объяснить аберрантной дофаминергической функцией. Долгосрочное употребление кокаина снижает плотность рецепторов дофамина-1 (D1) во всех центрах стриопаллидарной системы, но это не влияет на количество рецепторов дофамина-2 (D2). Нарушения функции дофамина в нигростриатуме может вызвать экстрапирамидную моторную дисфункцию, включая дистонические реакции, брадикинезию, акинезию, акатизию, псевдопаркинсонизм и каталепсию. Нейролептические агенты являются основными лекарственными средствами, которые вызывают дистонические реакции посредством блокады дофаминовых рецепторов в нигростриатных путях. Кокаин может повышать риск развития нейролептических дистоний, особенно если часть продаваемого кокаина заменяется галоперидолом.

Ажитация и делирий, вызванные потреблением кокаина

Пациенты с кокаиновым делирием, обычно имеющим характер ажитированного делирия, подвержены высокому риску внезапной смерти (летальность около 10 %). Ажитированный делирий — частое осложнение у пациентов, умирающих от кокаиновой интоксикации. Из всех случаев смерти, связанных с потреблением кокаина, расследованных отделом медицинской экспертизы округа Метрополитен-Дейд, штат Флорида, в период между 1979 и 1990 годами, ажитированный делирий был конечным осложнением примерно в 1 из каждых 6 смертельных случаев. Начало делирия было ассоциировано с развитием странного поведения, которое включало агрессию, воинственность, повышенную локомоторную активность, гипертермию, некогерентные крики. Развитие гипертермии индуцирует развитие ажитированного делирия.

Лихорадка, связанная с употреблением кокаина

Температурная дисрегуляция также может быть серьезной проблемой для пациентов с интоксикацией кокаином. Как продемонстрировали Callaway и Clark, у пациентов с интоксикацией кокаином возможно развитие лихорадки, сходной со злокачественной гипертермией. Констатировано, что ректальная температура у некоторых из них достигала 45,6 °С. Гипертермия является маркером тяжелой интоксикации и связана с рядом осложнений, включая острую почечную недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, тяжелый метаболический ацидоз, гепатит и рабдомиолиз. Поскольку дофамин играет важную роль в регуляции температуры тела, повышенная дофаминергическая нейротрансмиссия может способствовать развитию кокаиновой гипертермии.

Выдвинута гипотеза, что гипертермия может быть результатом значительной мышечной активности в условиях высокой температуры окружающей среды и, возможно, высокой влажности в сочетании с нарушением процессов терморегуляции в гипоталамусе и мезолимбической системе. Высокий уровень катехоламинов, который имеет место у потребителей кокаина, может быть причиной лихорадки, поскольку катехоламины способны непосредственно стимулировать мышечную или другую термогенную ткань. Судороги, вызванные кокаином, также способствуют появлению гипертермии, хотя кокаин вызывает гипертермию и при отсутствии судорог.

Рабдомиолиз, связанный с употреблением кокаина

Ажитированный делирий и гипертермия часто предшествуют возникновению рабдомиолиза. Все три осложнения часто присутствуют одновременно. Ажитация, вызванная интоксикацией или отменой, способствует усилению локомоторной активности, что увеличивает выработку тепла. Таким образом, потребности пациента в жидкости увеличиваются, и, если их не удовлетворить, они приводят к развитию дегидратации и снижению почечной перфузии. Выделение тепла может также индуцировать разрушение мышц, что приводит к миоглобинурии. Миоглобинурия в сочетании со снижением почечной перфузии приводит к острому тубулярному некрозу.

Метаболический ацидоз, связанный с употреблением кокаина

Метаболический ацидоз, вызываемый употреблением кокаина, способствует повышению его токсичности и может играть важную роль в механизме внезапной смерти, связанной с кокаином. В экспериментальных исследованиях доставка кальция на фоне ацидоза к миофиламентам уменьшается, а сократительные белки становятся менее чувствительными в присутствии пониженного внутриклеточного pH, что приводит к снижению сократительной способности миокарда.

Стадии острого отравления кокаином

Обычно сообщается о 3 последовательных стадиях, которые наблюдаются в случаях тяжелого отравления. При смертельном отравлении появление первых симптомов интоксикации и последующее прогрессирование значительно ускоряются, что сопровождается развитием судорог, а смерть наступает в среднем через полчаса, но может наступить уже через 2–3 минуты.

1-я стадия (ранней стимуляции) включает появление следующих симптомов:

- со стороны ЦНС: мидриаз, головная боль, зубной скрежет, тошнота, рвота, головокружение, тремор пальцев, фибриллярные подергивания, псевдогаллюцинации, лихорадка;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, брадикардия или тахикардия, экстрасистолия, бледность кожи;
- со стороны дыхательной системы: увеличение частоты и глубины дыхания;
- нарушения психики: эйфория, ажитация, вербализация надвигающейся гибели.

2-я стадия (продолженной стимуляции):

- со стороны ЦНС: судорожные припадки, снижение чувствительности ко всем раздражителям, усиление глубоких сухожильных рефлексов, недержание мочи, лихорадка и, возможно, гипертермия;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, тахикардия, желудочковые аритмии, артериальная гипотензия, периферический цианоз;
- со стороны дыхательной системы: одышка, затрудненное и нерегулярное дыхание;

3-я стадия (депрессии):

- со стороны ЦНС: кома, гипорефлексия, резкое снижение реакции на боль вплоть до полного отсутствия, мидриаз;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: декомпенсированный шок, фибрилляция желудочков сердца, асистолия;
- со стороны дыхательной системы: тяжелая дыхательная недостаточность, тотальный цианоз, терминальный отек легких, агональное дыхание, остановка дыхания.

Увеличение токсичности кокаина, обусловленное употреблением его вместе с другими веществами

Известны эффекты действия более 40 веществ, которые обычно могут употребляться совместно с кокаином, усиливая токсичность последнего. Хотя действие этилового алкоголя и никотина хорошо известно как при раздельном, так и при совместном использовании, их одновременное употребление с кокаином резко увеличивает риск заболеваемости и смертности на фоне кокаиновой интоксикации. От 30 до 60 % людей, которые принимают кокаин, сочетают его с алкоголем. При анализе смертей, связанных с употреблением кокаина в Соединенных Штатах, в 74 % случаев совместно с кокаином был употреблен другой препарат, обычно этанол. Сочетание кокаина и алкоголя повы-

шает риск внезапной смерти в 25 раз. Предшествующее употреблению кокаина потребление этанола увеличивает биодоступность кокаина. Повышенный риск от сопутствующего употребления алкоголя создается за счет образования токсичного соединения этилбензоилэргонина, который также известен как кокаэтилен. Хотя его поведенческая фармакология и психомоторные стимулирующие эффекты сходны с таковыми для кокаина, его токсичность намного выше. Период полураспада в плазме кокаэтилена больше, чем у кокаина, и косвенные данные свидетельствуют о том, что смертельная доза (LD50) у кокаэтилена в 2 раза ниже, чем у кокаина.

Хотя большая часть метаболизма кокаина связана с сывороточной холинэстеразой, некоторые из препаратов, которые могут употребляться совместно с этим наркотиком, метаболизируются в печени при помощи других ферментов — карбоксилэстераз. В присутствии спирта неспецифическая карбоксилэстераза катализирует этиловую переэтерификацию кокаина в кокаэтилен. Кокаин в этой реакции является субстратом, ограничивающим ее скорость. Кокаэтилен может быть обнаружен в моче и крови в течение 100 минут после того, как человек употреблял алкоголь и интраназальный кокаин. Период полураспада кокаина составляет приблизительно 40 минут, а период полураспада кокаэтилена — 2,5 часа, что может объяснить, почему симптомы, связанные с употреблением кокаина на фоне этилового алкоголя, могут продолжаться в течение более длительного времени после последнего употребления кокаина. Человеческий мозг, сердце, печень и плацента связывают кокаин и кокаэтилен. Как и в случае с кокаином, кокаэтилен связывается с переносчиками дофамина и норадреналина, ингибируя обратный захват катехоламинов (прежде всего норадреналина) в пресинаптических нервных окончаниях. Повышенное содержание норадреналина в плазме крови, зарегистрированное при одновременном употреблении алкоголя и кокаина, может быть результатом аддитивного эффекта кокаина и кокаэтилена. Еще одной причиной может быть связь между этими веществами и серотонином. Связывание серотонина с кокаином может быть причиной дисфорического действия кокаина. Кокаэтилен, который в 40 раз менее эффективен, чем кокаин, в связывании с рецептором серотонина, не обладает этим отрицательным свойством. Большинство пациентов с инфарктом миокарда, возникшим на фоне кокаиновой зависимости, также курят сигареты, что указывает на то, что одновременное употребление кокаина и табака может усиливать коронарную вазоконстрикцию.

Объединение кокаина и героина в спидбол вызывает частые осложнения, о чем свидетельствуют громкие дела актеров Джона Белуши, Ривера Феникса и Криса Фарли в 1980-х и 1990-х годах. Употребление спидбола обуславливает обращения в отделения неотложной помощи в 12–15 % случаев, связанных с использованием кокаина, в Соединенных Штатах. При употреблении спидбола героин впрыскивается внутривенно или вводится интраназально, после чего сразу же курят

кокаин. Эффекты героина длятся дольше, чем эффекты крэка, и это модулирует симптомы, вторичные по отношению к эффекту кокаина.

Риск серьезных последствий увеличивается, когда кокаин сочетается с такими лекарственными средствами, как ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты, альфа-метилдопа и резерпин. Эти препараты изменяют метаболизм адреналина и норадреналина, усиливая их действие и в присутствии кокаина вызывая адренергический кризис. Серотониновый синдром может возникнуть, когда селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, принимаются одновременно с симпатомиметиками.

Незаконно распространяемые наркотики часто смешивают с дополнительными химическими веществами, чтобы увеличить видимое количество наркотика или усилить его эффект. Например, 8–20 % доступных на улице стимуляторов содержат гидрохлорид кокаина и метамфетамина. Заменители добавляются в кокаин преднамеренно или, значительно реже, остаются в процессе производства. Заменители — это соединения, которые имеют фармакологические свойства, похожие на свойства кокаина, и используются вместо него. Многие из этих веществ вызывают легочные и системные реакции при внутривенном введении, инсuffляции или курении; следовательно, они могут существенно влиять на эффекты употребления кокаина. Стоимость этих препаратов, как правило, значительно ниже стоимости самого кокаина. В результате часть распространяемого кокаина содержит другие биологически активные вещества. Среди них наиболее часто встречаются: левамизол, местные анестетики (прокаин, лидокаин, тетракаин), другие стимуляторы ЦНС, включая метамфетамин, кофеин, метилфенидат, стрихнин), диэтиламид лизергиновой кислоты, фенциклидин, фенитоин, героин, марихуана, гашиш.

Антигельминтный препарат левамизол был обнаружен в качестве добавки в 69–93 % кокаина в Соединенных Штатах. Левамизол повышает уровень дофамина в тех же участках мозга, что и кокаин, что, возможно, объясняет его повсеместное распространение. Нейтропения, агранулоцитоз, лейкоэнцефалопатия и кожный васкулит были зарегистрированы после использования кокаина, загрязненного левамизолом. Значительно реже часть кокаина фальсифицируется с помощью других веществ. Среди них: хинин, тальк, аскорбиновая кислота, борная кислота, мел, стиральный порошок, тендеризатор для мяса, магния сульфат, гипс, кукурузный крахмал, лактоза.

Смертность, связанная с употреблением кокаина

DAWN отслеживала смертельные случаи, связанные с употреблением кокаина, о которых сообщали судмедэксперты/коронеры в 40 мегаполисах США. В 2010 году смертность, вызванная употреблением кокаина, по частоте вошла в первую пятерку среди случаев смерти, связанных с употреблением наркотиков.

Смертность от передозировки кокаина увеличилась с 0,89 до 1,59 на 100 000 населения в 2000–2006 годах, а затем снизилась до 0,78 на 100 000 населения в 2015 году.

Догоспитальная медицинская помощь

Производится оценка состояния жизненно важных функций пациента в соответствии с алгоритмом ABCDE: 1) состояние проходимости дыхательных путей; 2) эффективность функции внешнего дыхания; 3) состояние кровообращения; 4) состояние функции сознания по шкале Глазго или AVPU; 5) собирается дополнительная информация и оценивается влияние внешних факторов.

При необходимости устанавливают воздуховод, обеспечивают проведение оксигенотерапии, постоянный венозный доступ. Следует внимательно следить за показателями частоты дыхания, насыщения крови кислородом (показания пульсоксиметра), частоты пульса и уровней артериального давления. У пациентов с нарушенным психическим статусом следует оценить уровень глюкозы в крови. Если нельзя исключить употребление опиоидов у лиц с непродуктивной депрессией функции сознания, используют налоксон. Бензодиазепины вводят при наличии ажитации и для купирования судорог. Пациенты с нарушенным ментальным статусом, вызванным кокаиновой интоксикацией, могут быть агрессивными и дезориентированными, страдать от галлюцинаций и бреда преследования. Следует соблюдать осторожность, поскольку пациент может попытаться нанести вред тем, кто оказывает ему помощь.

В отделении неотложной помощи

Основной проблемой является правильный выбор медикаментов для коррекции гемодинамики в зависимости от доминирования той или иной патологии при острой кокаиновой интоксикации. Во многих случаях решение, которое на первый взгляд кажется очевидным, обладает множеством недостатков. Особенно это касается использования бета-адреноблокаторов и их выбора для каждого конкретного пациента. Результаты применения определенных методик в США, где врачи имеют намного больший опыт работы с пациентами, страдающими от кокаиновой интоксикации, чем, например, врачи в Украине или РФ, оказались совсем не такими, как могли бы предполагать мы и как предполагали изначально сами американские коллеги.

Купирование артериальной гипертензии на фоне кокаиновой интоксикации

Рекомендации ACCF/АНА 2014 года по нестабильной стенокардии и инфаркту миокарда без подъема сегмента ST указывают на то, что использование бета-адреноблокаторов в течение 4–6 часов после воздействия кокаина может иметь неоднозначный эффект. Бета-адреноблокаторы, которые сами способствуют повышению сосудистого сопротивления, в присут-

ствии индуцированного кокаином высокого уровня норадреналина, обладающего мощным альфа-адреностимулирующим эффектом, могут усиливать ангиоспазм. Рекомендации АНА по сердечно-легочной реанимации и неотложной сердечно-сосудистой помощи предупреждают, что чистые бета-блокаторы не показаны для лечения кардиалгий, связанных с употреблением кокаина. Для купирования артериальной гипертензии (при систолическом АД, превышающем 150 мм рт.ст.) рекомендуется использовать лабеталол вместе с нитропрепаратами или амлодипином. Однако лабеталол обеспечивает соотношение эффекта адренергической альфа-/бета-блокады 1 : 7. Следовательно, он не может гарантировать пациентам, страдающим от кокаинового ангиоспазма, необходимой защиты от альфа-адренергической стимуляции. При его применении риск обострения ишемии миокарда аналогичен риску использования бета-блокаторов. Лабеталол провоцировал развитие судорог и способствовал увеличению смертности в экспериментах на животных. Тем не менее систематический обзор этой проблемы показал, что комбинированные альфа-/бета-адреноблокаторы, такие как лабеталол и карведилол, были эффективными для ослабления как гипертонии, так и тахикардии, без каких-либо побочных эффектов.

Развитие острого коронарного синдрома при потреблении кокаина

В рекомендациях АНА отмечается, что существуют четкие доказательства способности кокаина вызывать острый коронарный синдром (ОКС), и может быть разумным использование препаратов, которые показали эффективность в лечении ОКС у пациентов с тяжелой интоксикацией, вызванной кокаином. Для контроля гипертонии, тахикардии и возбуждения при необходимости могут использоваться следующие препараты: 1) альфа-адреноблокаторы (фентоламин); 2) бензодиазепины; 3) блокаторы кальциевых каналов (верапамил); 4) морфина гидрохлорид; 5) сублингвальный нитроглицерин. АНА рекомендует не отдавать абсолютного преимущества ни одному из этих перечисленных выше препаратов по сравнению с другими при лечении ОКС, вызванного кокаином, но бензодиазепины обычно должны быть препаратами первой линии.

Лечение пациентов с аритмиями при кокаиновой интоксикации

Желудочковая эктопическая активность, как правило, носит преходящий характер и прекращается после введения бензодиазепинов или адренолитиков. Более упорные желудочковые экстрасистолы требуют проведения оксигенотерапии, повторного применения бензодиазепинов и проведения ЭКГ-мониторинга. Дефибриллятор должен быть легкодоступен и готов к работе.

При наличии метаболического ацидоза, вызванного интоксикацией кокаином, и констатации нарушения внутрижелудочковой проводимости с увеличением ширины комплексов QRS > 100 миллисекунд

используется внутривенная инфузия 4,2% раствора гидрокарбоната натрия. Конечной точкой бикарбонатной терапии является достижение рН плазмы крови уровня 7,5.

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, трепетание предсердий и быстрая фибрилляция предсердий, как правило, кратковременны и не требуют немедленного лечения. Используют увеличение дозы бензодиазепинов для лечения гемодинамически стабильных пациентов с персистирующими суправентрикулярными аритмиями, чтобы уменьшить гиперсимпатическое состояние. С другой стороны, необходимо помнить о возможности угнетения бензодиазепинами активности дыхательного центра. Поэтому следует контролировать показания пульсоксиметра и использовать для мониторинга капнограф, не допуская нарастания парциального давления углекислого газа в выдыхаемом воздухе до 48 мм рт.ст. Насыщение крови кислородом должно быть не менее 95 %. Если имеются трудности, проще интубировать пациента и вентилировать его в условиях атараксии. Тахикардия, вызванная увеличением автоматизма гетеротопных очагов возбуждения, не будет реагировать на такие вмешательства, как введение аденозина, натрия-АТФ и синхронизированная кардиоверсия. Бензодиазепины, как правило, безопасны и эффективны при гемодинамически значимой тахикардии, вызванной лекарственными средствами. При обнаружении на ЭКГ-мониторе признаков пируэтной тахикардии используется внутривенное введение магния сульфата в дозе до 2000 мг.

Лечение пациентов с отеком легких, вызванным интоксикацией кокаином

Кокаин влияет на легочную гемодинамику и может вызвать отек легких. Другие причины развития отека легких при употреблении кокаина включают манифестацию хронической сердечной недостаточности, развитие субарахноидального кровоизлияния и совместное употребление кокаина с героином. В большинстве случаев все хорошо известные специалистам мероприятия, которые применяются у пациентов с отеком легких другой этиологии, оказываются весьма эффективными и при кокаиновой интоксикации. В условиях госпиталя проблема успешно решается при помощи проведения принудительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях.

Отношение к применению антидотов у пациентов с кокаиновой интоксикацией

Введение налоксона пациенту, который употребил спидбол, может свести на нет седативное действие опиоида и оставить стимулирующее действие кокаина. Интоксикация, вызванная кокаином, при этом усиливается. Точно так же может быть опасным применение флумазенила, если пациент принимал кокаин, а затем бензодиазепины. Флумазенил у больного, отравленного кокаином, может вызвать судороги. В условиях госпиталя нет никакой необходимости эксперименти-

ровать с антидотами. Вернее, у пациентов с сохраненными признаками сознания не следует использовать налоксон или флумазенил.

Лечение пациентов с неврологическими расстройствами на фоне кокаиновой интоксикации

Употребление кокаина является одной из самых распространенных причин развития судорог у наркоманов. Обычно судороги являются серьезным маркером тяжести кокаиновой интоксикации. Они очень часто бывают генерализованными, но иногда бывают и парциальными. Также судороги при употреблении кокаина могут быть одним из следствий развития мозгового инсульта. Они встречаются как при значительной передозировке, так и при очень продолжительном употреблении кокаина. У индивидуумов, которые употребляют кокаин очень редко и не имеют зависимости, а также у тех, кто, экспериментируя, попробовал его впервые, также возможно развитие судорог. Развитие судорог при нарушении целостности упаковки наблюдается у тех, кто транспортирует кокаин в своем теле. Приступы, вызванные токсичностью кокаина, управляются как часть комплексного лечения пациентов. Судороги и сильное возбуждение требуют незамедлительного внимания и купирования для предотвращения развития острой дыхательной недостаточности и гипертермии. Введение бензодиазепинов с обеспечением проходимости дыхательных путей и проведением ИВЛ является терапией первой линии у пациентов с судорожной активностью, вызванной кокаином. Эффективность бензодиазепинов для устранения кокаиновых судорог оценивается в 75–90 %. После купирования судорог следует обеспечить проведение нейровизуализации.

Лечение дистонических реакций

Для устранения дистонических реакций безопасны и эффективны бензодиазепины, которые обеспечивают анксиолитическое и центральное миорелаксирующее действие.

Лечение пациентов со злокачественной гипертермией, вызванной кокаином

Если отравленные психостимулятором пациенты не умирают в результате сердечных или цереброваскулярных осложнений, следующими наиболее важными шагами в предотвращении дальнейшей заболеваемости являются контроль гипертермии и устранение последствий рабдомиолиза.

В настоящее время широкое распространение получает быстрое физическое охлаждение пациента в холодной воде в условиях бензодиазепинового наркоза и проведения ИВЛ. Охлаждение проводят под мониторингом ректальной температуры, которая должна снижаться со скоростью 0,18 °C в 1 минуту. В большинстве случаев лечебная процедура по продолжительности не превышает 20 минут. За это время можно охладить тело пациента на 3,6 °C. С этой же целью используют кон-

векционное охлаждение, пакеты со льдом, промывание желудка холодной водой и специальные охлаждающие одеяла. Чаще ставят конечной целью охладить тело пациента примерно до 38 °C в течение 30–45 минут.

Антигистаминные препараты (дифенилгидрамин) вызывают гипертермию за счет центрального (например, гипоталамического) и периферического (подавления потоотделения и появления мышечной ригидности) эффектов. Дифенилгидрамин (димедрол) и кокаин являются блокаторами натриевых каналов. Следовательно, совместное введение антигистаминных препаратов в условиях употребления кокаина может усиливать молекулярно-патофизиологический каскад, который усугубляет дисфункцию органов.

Нежелательно использовать для устранения гипертермии и купирования возбуждения фенотиазины и галоперидол. Окончательного мнения по поводу их пользы или вреда до сих пор нет.

Тяжесть гипертермии уменьшается при поведении инфузионной терапии с использованием сбалансированных солевых растворов. Необходимо контролировать уровень гликемии, но не следует использовать инфузии растворов глюкозы при нормогликемии.

Проводя профилактику рабдомиолиза, нельзя жестко фиксировать возбужденных пациентов. Все они должны быть седированы и расслаблены при помощи бензодиазепинов.

Лечение пациентов с рабдомиолизом

Частота выявления рабдомиолиза у пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи в связи с кокаиновой интоксикацией, составляет 5–30 %. Патологические гипотезы формирования рабдомиолиза включают: 1) резкое возрастание метаболических потребностей здоровых мышечных клеток, которые не могут быть удовлетворены за счет имеющихся источников энергии; 2) прямое токсическое действие кокаина на мембрану миоцитов; 3) введение в организм сопутствующих химических соединений (например, амфетаминов), которые вызывают этот синдром.

Риск развития рабдомиолиза повышают психомоторное возбуждение, лихорадка, судороги, жесткая фиксация возбужденных пациентов при недостаточной седации, артериальная гипотензия на фоне обезвоживания, аритмии, остановка сердца.

Рабдомиолиз ассоциирован с гиперфосфатемией, миоглобинурией, нефротоксичностью, гиперкалиемией, гипокальциемией, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. Наиболее опасными последствиями рабдомиолиза являются шок и острая почечная недостаточность.

Активная жидкостная реанимация способствует выделению мочи и смягчает влияние миоглобина на почки. Обильные количества внутривенных жидкостей с тщательным мониторингом темпа диуреза и pH плазмы крови и мочи показаны для лечения пациентов с рабдомиолизом. Жидкостная реанимация должна обеспечивать темп диуреза на уровне 1–3 мл/кг/час, чтобы минимизировать повреждение почек в условиях рабдомиолиза. Пациентам с рабдомиолизом может

потребоваться инфузионная терапия в объеме до 20 л жидкости в первые 24 часа. Поэтому необходим тщательный мониторинг состояния сердца и концентрации электролитов в плазме крови. В кислой моче миоглобин является токсином, а мочевиная кислота имеет тенденцию кристаллизироваться при низком pH. Бикарбонат натрия должен быть использован для подщелачивания мочи у пациентов с рабдомиолизом. Однако метаболиты кокаина лучше всего выводятся с кислой мочой, и это ставит под вопрос необходимость подщелачивания мочи, а приоритет отдается объемной жидкостной терапии.

Заключение

Представленный в лекции материал не является интеллектуальной собственностью автора. Пациенты с интоксикацией кокаином, может, и получают помощь в отделениях интенсивной терапии отечественных клиник, но случаи эти весьма редки, а методы диагностики кокаиновой интоксикации в нашу клиническую практику не внедрены. Сами же наркоманы и их родственники почти во всех случаях употребления наркотиков категорически отрицают. Поэтому автор, подготовивший лекцию, на самом деле никакого опыта оказания помощи пациентам с интоксикацией, вызванной приемом кокаина, не имеет. Он лишь осуществил переводы работ зарубежных специалистов и систематизировал полученный материал для своих отечественных коллег. Никто из нас не хочет, чтобы резко возросли поставки кокаина в нашу страну, и, соответственно, наш клинический опыт стал обогащаться практикой оказания помощи кокаиновым наркоманам. Однако мы должны быть к этому готовы, как и наши более молодые коллеги, выезжающие на работу за рубеж.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. American Heart Association. Web-based Integrated 2010 & 2015 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation [Guideline, accessed: June 29, 2018]. Available from: <https://eccguidelines.heart.org/index.php/circulation/cpr-ecc-guidelines-2/part-10-special-circumstances-of-resuscitation/>
2. Burnett L.B. Cocaine Toxicity Treatment & Management [Internet]. Medscape: Drugs & Diseases [Updated: Sep 01, 2018]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/813959-overview#a4>
3. Callaway C.W., Clark R.F. Hyperthermia in Psychostimulant Overdose. *Annals of Emergency Medicine*. 1994. Vol. 24. № 1. P. 68-76.
4. Stahelin L., de Magalhães Souza Fialho S.C., Neves F.S. [et al.]. Cocaine-induced Midline Destruction Lesions with Positive ANCA Test Mimicking Wegener's Granulomatosis. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012. Vol. 52. № 3. P. 531-437. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042012000300012>

5. Qureshi A., Suri M.F., Guterman L.R. [et al.]. Cocaine Use and the Likelihood of Nonfatal Myocardial Infarction and Stroke: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2001. Vol. 103. № 4. P. 502-506. Available from: <https://reference.medscape.com/medline/abstract/11157713>

6. Agrawal P.R., Scarabelli T.M., Saravolatz L. [et al.]. Current strategies in the evaluation and management of cocaine-induced chest pain. *Cardiology Reviews*. 2015. Vol. 23. № 6. P. 303-311.

7. Foundation for a Drug-Free World International. The True about Cocaine: Cocaine: a Short History [Internet]. Foundation for a Drug-Free World International [Accessed: November 2008]. Available from: <https://www.drugfreeworld.org/drugfacts/cocaine/a-short-history.html>

8. Hantson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy. *Clinical Toxicology (Phila)*. 2019. Vol. 57. № 1. P. 1-9.

9. Havakuk O., Rezkalla S.H., Kloner R.A. The Cardiovascular Effects of Cocaine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 70. № 1. P. 101-113. Available from: <http://www.online-jacc.org/content/accj/70/1/101.full.pdf>

10. Laskowski L.K., Landry A., Vassallo S.U. [et al.]. Ice Water Submersion for Rapid Cooling in Severe Drug-Induced Hyperthermia. *Clinical Toxicology (Phila)*. 2015. Vol. 53. № 3. P. 181-184. doi: 10.3109/15563650.2015.1009994

11. Pramanik P., Vidua R.K. Cocaine Cardiac Toxicity: Revisited [Internet]. Open Access Peer-reviewed Chapter [Submitted:

May 11th 2018; Reviewed: July 4th 2018; Published: November 5th 2018]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/cardio-toxicity/cocaine-cardiac-toxicity-revisited>; DOI: 10.5772/intechopen.79929

12. The Drug Abuse Warning Network. Highlights of the 2010 Drug Abuse Warning Network (DAWN) Findings on Drug-Related Emergency Department Visits. Substance Abuse and Mental Health Services Administration [Accessed: September 2012]. Available from: <http://www.samhsa.gov/data/2k12/DAWN096/SR096EDHighlights2010.pdf>.

13. Richards J.R., Garber D., Laurin E.G. [et al.]. Treatment of cocaine cardiovascular toxicity: a systematic review. *Clinical Toxicology (Phila)*. 2016. Vol. 54. № 5. P. 345-364.

14. WADA. Всемирный антидопинговый кодекс. Международный стандарт. Запрещенный список 2019 года [Internet] / Субстанции и методы, запрещенные все время (как в соревновательный, так и во внесоревновательный период): S6. Стимуляторы [Список вступил в силу 1 января 2019 года]. Available from: <http://list.rusada.ru/content/ru/wada2019.html>

15. Zimmerman J.L. Cocaine intoxication. *Critical Care Clinics*. 2012. Vol. 28. № 4. P. 517-526.

Получено/Received 05.02.2020

Рецензировано/Revised 19.02.2020

Принято в печать/Accepted 27.02.2020 ■

Курсов С.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Кокаїнова інтоксикація

Резюме. Гострі отруєння психостимулюючими препаратами — часте явище в сучасному суспільстві. Кокаїн є досить поширеним наркотиком, що чинить потужну стимулюючу дію на центральну нервову систему, а також місцевоанестезуючу дію.

зуючу дію. Дана лекція присвячена проблемі кокаїнової інтоксикації та її лікуванню на догоспітальному і госпітальному етапах.

Ключові слова: кокаїн; отруєння наркотичними речовинами

S.V. Kursov

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Cocaine intoxication

Abstract. Acute poisonings with psychostimulating drugs are frequent in modern society. Cocaine is a fairly common drug that has a powerful stimulating effect on the central nervous system, as well as a local anes-

thetic effect. This lecture is devoted to the problem of cocaine intoxication and its treatment at the prehospital and hospital stages.

Keywords: cocaine; drug poisoning

УДК 615.34+616-005.6-006

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212223

Черній В.І.¹, Смірнова Н.М.², Єгоров О.О.², Колганова К.О.², Босько І.А.²¹ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ, Україна² Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, Україна

Раціональна фармакологічна профілактика беміпарином венозного тромбоемболізму у хворих онкологічного профілю

Резюме. Актуальність. В онкологічних хворих спостерігається багаторазове збільшення ризику виникнення венозного тромбоемболізму порівняно з неонкологічними хворими. **Мета дослідження:** оцінити ефективність і безпеку застосування беміпарину для профілактики венозного тромбоемболізму в деяких галузях оперативної онкології. **Матеріали та методи.** Пропонується проведення в періопераційному періоді профілактичної антикоагулянтної терапії із застосуванням низькомолекулярного гепарину — беміпарину (препарат Цибор) у пацієнтів онкологічного профілю за запропонованою авторами схемою. Дослідження проведені у хворих, оперованих з приводу раку щитоподібної залози, раку легень, раку печінки. Застосування беміпарину згідно з рекомендаціями фірми-виробника (за 2 години до оперативного втручання, через 6 годин після операції) призводило до значного посилення інтраопераційної кровоточивості, розвитку масивних гематом у ділянці післяопераційної рани. Для оцінки ефективності режиму введення беміпарину було зроблено дослідження анти-Ха активності гепарину плазми. **Результати.** Встановлено, що при введенні беміпарину в дозі 2500 МО (при середньому ризику венозного тромбоемболізму) і в дозі 3500 МО (при високому й дуже високому ризику венозного тромбоемболізму за шкалою J. Caprini et al.) підшкірно за 12 годин до операції ми спостерігали зміщення анти-Ха активності гепарину плазми крові пацієнтів під час і після операції в профілактичну ділянку (0,1–0,3 од/мл). Доведено, що застосування транексамової кислоти не приводить до зниження ефективності беміпарину. Значення анти-Ха активності гепарину плазми крові пацієнтів залишаються в межах профілактичного діапазону (0,1–0,3 од/мл) протягом оперативного втручання. **Висновки.** Для проведення ефективної і безпечної періопераційної антитромботичної профілактики в онкологічних хворих доцільне використання низькомолекулярного гепарину (беміпарину). При високому ризику інтраопераційної кровотечі рекомендується фармакологічна профілактика венозного тромбоемболізму беміпарином із передопераційним стартом за 12 год у поєднанні з передопераційним (за 20–40 хв) введенням транексамової кислоти.

Ключові слова: венозний тромбоемболізм; онкологічні хворі; профілактика; низькомолекулярний гепарин

Вступ

Тромбопрофілактика в онкології залишається актуальною проблемою. За даними Міністерства охорони здоров'я України, за відсутності профілактики частота об'єктивно підтвердженого госпітального тромбозу глибоких вен досягає 40 % у загальній хірургії і 60 % в ортопедії. Близько чверті тромбів глибоких вен є небезпечними, як причина тромбоемболії легеневої ар-

терії, яка, у свою чергу, є причиною до 10 % летальних випадків у хірургічних стаціонарах.

Зв'язок між злоякісним процесом і венозним тромбозом відомий з XIX століття. В онкологічних хворих спостерігається багаторазове збільшення ризику виникнення венозного тромбоемболізму (ВТЕ) порівняно з неонкологічними хворими. Наявність злоякісної пухлини може розцінюватися як незалеж-

© «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 кореспонденції: Черній Володимир Ілліч, доктор медичних наук, професор, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014, Україна; e-mail: vladimircherniy3@gmail.com

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) 5824428.

ний предиктор високого ризику розвитку тромботичних ускладнень.

Існує багато систем стратифікації ризику тромботичних ускладнень. У даний час найбільш поширена оцінка за шкалою по J. Caprini et al., що може бути використана і в хірургії, і в терапії.

Мета дослідження: оцінити ефективність і безпеку застосування беміпарину для профілактики венозного тромбоемболізму в деяких галузях оперативної онкології.

Матеріали та методи

Пропонується проведення в періопераційному періоді профілактичної антикоагулянтної терапії із застосуванням низькомолекулярного гепарину (НМГ) — беміпарину (препарат Цибор) у пацієнтів онкологічного профілю за запропонованою авторами схемою.

У хворих, оперованих із приводу раку щитоподібної залози (тиреоедектомія, гемітиреоедектомія), без вихідних змін на коагулограмі застосування беміпарину згідно з рекомендаціями фірми-виробника (за 2 години до оперативного втручання) призводило до значного посилення інтраопераційної кровоточивості й було негативно оцінене оперуючими хірургами [1].

Застосування за рекомендованою виробником схемою післяопераційного старту тромбопрофілактики — через 6 годин після операції — також дало негативний результат: у 3 хворих із 4 розвинулися масивні гематоми в ділянці післяопераційної рани [1].

Активність НМГ стосовно Ха-фактора згортання зберігається через 12 годин після підшкірного введення, у той час як дія на тромбін є набагато коротшою і досягає максимуму через 3 години після введення. Завдяки найбільш тривалому періоду напіввиведення серед усіх низькомолекулярних гепаринів беміпарин демонструє найбільший вплив на Ха-фактор через 12 годин після введення порівняно з іншими НМГ [2].

Одним із напрямків зменшення інтраопераційної кровоточивості, у тому числі на тлі фармакологічної профілактики венозного тромбоемболізму НМГ, є застосування як інгібітору фібринолізу транексамової кислоти [3].

На підставі цих даних, наказу № 329 («Профілактика тромботичних ускладнень у хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології»), а також з урахуванням усіх переваг передопераційного старту фармакологічної тромбопрофілактики було запропоновано починати введення беміпарину за 12 годин до планового оперативного втручання з наступним продовженням терапії через 8–12 годин після операції. При високому ризику інтраопераційної кровотечі застосовується передопераційне (за 20–40 хв) введення транексамової кислоти (сангера) 10 мг/кг в/в.

Для оцінки ефективності даного режиму введення беміпарину було зроблено дослідження анти-Ха активності гепарину плазми як критерію ефективності дії беміпарину при старті за 12 годин до операції в декількох групах онкологічних хворих.

Результати та обговорення

Перша група онкологічних пацієнтів — хворі, які були оперовані з приводу раку щитоподібної залози. Дослідження проводилося в Донецькому обласному територіальному медичному об'єднанні (ДОКТМО) з 2009 по 2011 рік. У дослідження були включені 20 пацієнтів, оперованих із приводу раку щитоподібної залози, без тяжкої супутньої патології (фізичний статус за ASA від 1 до 3). Вік пацієнтів коливався в діапазоні від 32 до 75 років, із них чоловіків — 1, жінок — 19. Обсяг оперативного втручання — від субтотальної резекції щитоподібної залози до тиреоїдектомії. Усі хворі мали середній ступінь ризику венозного тромбоемболізму за J. Caprini et al. Анестезіологічне забезпечення в усіх пацієнтів — інгалаційна анестезія севофлюраном з інтубацією трахеї і штучною вентиляцією легенів.

При введенні беміпарину в дозі 2500 МО підшкірно за 12 годин до операції ми спостерігали зміщення анти-Ха активності гепарину плазми крові пацієнтів під час і після операції в профілактичну ділянку (0,1–0,3 од/мл). До операції — 0,027 (0–0,1) од/мл [медіана (I квартиль, III квартиль)], під час операції — 0,12 (0,08–0,19) од/мл, вранці після операції — 0,13 (0,11–0,23) од/мл. При цьому анти-Ха активність гепарину плазми крові хворих була статистично значимо вища, ніж до введення препарату [2].

Друга група онкологічних пацієнтів — хворі, оперовані з приводу раку легенів. Дослідження проводилося в ДОКТМО з 2010 по 2014 рік. У дослідження були включені 44 пацієнти з раком легенів без тяжкої супутньої патології (фізичний статус за ASA від 1 до 3). Вік пацієнтів — від 35 до 72 років, з них чоловіків — 31, жінок — 13. Обсяг оперативного втручання — лобектомія або пульмонектомія. Анестезіологічне забезпечення в усіх пацієнтів — комбінована інгалаційна анестезія севофлюраном або тотальна внутрішньовенна анестезія з інтубацією трахеї і ШВЛ [4].

У першу підгрупу увійшли 14 пацієнтів із помірним ризиком розвитку ВТЕ, яким не проводилася медикаментозна профілактика. Застосовувалося еластичне бинтування нижніх кінцівок, більш раннє розширення рухового режиму.

У другу підгрупу увійшли 10 осіб із помірним ризиком розвитку ВТЕ, яким проводилася медикаментозна профілактика беміпарином за такою схемою: 0,2 мл (2500 МО анти-Ха активності) підшкірно за 12 годин до операції. Надалі — 1 раз на 24 години до повного відновлення активності хворого (зазвичай 5–7 днів).

У першій підгрупі пацієнтів інтраопераційна анти-Ха активність гепарину плазми крові становила 0,01 (0–0,07) од/мл. У другій підгрупі — 0,12 (0,08–0,19) од/мл. Профілактичний діапазон — 0,1–0,3 од/мл.

Ці дані показують ефективність застосування беміпарину за 12 годин до операції у хворих, оперованих із приводу раку легенів [4].

У післяопераційному періоді в пацієнтів, які отримували середні профілактичні дози беміпарину, анти-Ха активність гепарину плазми крові також залишалася в профілактичному діапазоні: на 3-тю

добу — 0,13 (0,11–0,18) од/мл, на 5-ту добу — 0,15 (0,15–0,16) од/мл.

Третя група онкологічних пацієнтів — хворі, оперовані з приводу раку печінки. Дослідження проводилося в Донецькому обласному протипухлинному центрі у 2010–2014 роках. У дослідження були включені 30 пацієнтів із раком печінки без тяжкої супутньої патології (фізичний статус за ASA від 1 до 3). Вік пацієнтів — від 24 до 77 років, із них чоловіків — 25, жінок — 5. Обсяг оперативного втручання — від резекції частки печінки до гемігепатектомії. Анестезіологічне забезпечення в усіх пацієнтів — поєднана анестезія із застосуванням грудної епідуральної анестезії і тотальної внутрішньовенної анестезії пропофолом з інтубацією трахеї і ШВЛ [5].

При введенні беміпарину в дозі 2500 МО підшкірно за 12 годин до операції ми спостерігали статистично значуще зменшення анти-Ха активності гепарину плазми крові пацієнтів під час і після операції в профілактичну ділянку: інтраопераційно — 0,27 (0,2–0,3) од/мл, на 5-ту добу після операції — 0,3 (0,2–0,4) од/мл, на 7-му добу після операції — 0,27 (0,12–0,3) од/мл [5].

Для вивчення взаємного впливу НМГ і транексамової кислоти були обстежені ще дві групи онкопульмонологічних хворих [3, 4].

У першу групу ввійшов 21 пацієнт із помірним і високим ризиком розвитку ВТЕ (за Caprini et al.), цим хворим проводилася механічна (еластичне бинтування нижніх кінцівок) і фармакологічна профілактика ВТЕ (низькими або високими профілактичними дозами беміпарину відповідно). НМГ вводився за 12 годин до операції. Надалі — 1 раз на 24 години до повного відновлення активності хворого (зазвичай 5–7 днів) [6].

У другу групу ввійшли 18 пацієнтів із помірним і високим ризиком розвитку ВТЕ (за Caprini et al.), яким проводилася механічна (еластичне бинтування нижніх кінцівок) і фармакологічна профілактика ВТЕ (низькими або високими профілактичними дозами беміпарину відповідно). НМГ вводився за 12 годин до операції, як і в першій групі. Поряд з цим за 30 хв до операції вводився препарат транексамової кислоти (сангера) 10 мг/кг внутрішньовенно однократно з метою зменшення інтраопераційної крововтрати [6].

У пацієнтів групи 2, які одержували одночасно беміпарин і транексамову кислоту, час ХІа-залежного

фібринолізу суттєво не відрізнялося від такого в пацієнтів групи 1, однак відразу після операції спостерігалось вірогідне зниження фібринолітичної активності (подовження часу ХІа-залежного фібринолізу) порівняно з передопераційним рівнем. До операції: група 1 — 411 ± 208 с, група 2 — 371 ± 86 с; після операції: група 1 — 435 ± 182 с, група 2 — 433 ± 135 с (у групі 2 $p = 0,037$ порівняно з передопераційним рівнем) [6].

Отже, беміпарин не впливає на ефективність транексамової кислоти. Для того, щоб з'ясувати вплив транексамової кислоти на ефективність беміпарину, була досліджена анти-Ха активність гепарину плазми крові в пацієнтів досліджуваних груп. До операції: група 1 — $0,250 \pm 0,016$ од/мл, група 2 — $0,30 \pm 0,05$ од/мл; після операції: група 1 — $0,220 \pm 0,014$ од/мл, група 2 — $0,270 \pm 0,069$ од/мл.

Застосування транексамової кислоти не приводить до зниження ефективності беміпарину. Значення анти-Ха активності гепарину плазми крові пацієнтів залишаються в межах профілактичного діапазону (0,1–0,3 од/мл) протягом оперативного втручання [6, 8].

У відділенні анестезіології та інтенсивної терапії ДОКТМО введений протокол тромбoproфілактики на основі оцінки ризику й рекомендацій за J. Caprini et al., а також наказу 329 і власних досліджень. Лікар-анестезіолог під час передопераційного огляду хворого визначає ступінь ризику венозного тромбоемболізму й рекомендує необхідні методи тромбoproфілактики, про що інформує лікуючого лікаря й оперуючого хірурга, а також залишає відповідний запис в історії хвороби (табл. 1).

Зважаючи на необхідність поєднання НМГ з виконанням пункції і катетеризації епідурального простору, необхідно використовувати такий алгоритм дій: пункцію і катетеризацію епідурального простору здійснювати за 12 годин до першого введення антикоагулянту (напередодні операції вранці), а видалення катетера — після закінчення 12 годин з моменту скасування призначення НМГ [7].

Висновки

1. Для проведення ефективної і безпечної періопераційної антитромботичної профілактики в онкологічних хворих доцільно використання НМГ (беміпарин) за такою схемою: перше введення профі-

Таблиця 1. Протокол тромбoproфілактики у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії

Сума балів за шкалою J. Caprini et al.	Рівень ризику ВТЕ	Режими профілактики
0–1	Низький	Більш раннє й більш активне розширення рухового режиму
2	Середній	Цибор 2500 МО за 12 год до операції, надалі через 12 год після операції 1 раз на добу + туге еластичне бинтування
3 і більше	Високий і дуже високий	Цибор 3500 МО за 12 год до операції, надалі через 8–12 год після операції 1 раз на добу + туге еластичне бинтування

лактинної дози антикоагулянту (беміпарин 2,5 тис. ОД підшкірно) здійснювати за 12 годин до операції (напередодні ввечері).

2. Наступне введення антикоагулянту планувати через 6–12 годин після закінчення операції залежно від ступеня тромбонебезпечності/кровоточивості. Надалі призначати антикоагулянти до повної фізичної активності пацієнта 1 раз на добу (мінімально — протягом тижня).

3. При високому ризику інтраопераційної кровотечі рекомендується фармакологічна профілактика ВТЕ беміпарином з передопераційним стартом за 12 год у поєднанні з передопераційним (за 20–40 хв) введенням транексамової кислоти (сангера) 10 мг/кг в/в. У разі наявності протипоказань до введення транексамової кислоти — післяопераційний старт тромбопрофілактики беміпарином не раніше ніж через 12 год після операції.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Черний В.И., Егоров А.А., Смирнова Н.Н., Егоров А.Н., Босько И.Л. Порівняння фармакодинаміки низькомолекулярних гепаринів у профілактиці венозного тромбоемболізму під час операцій з приводу раку щитоподібної залози. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2011. № 1(34). С. 14–18.
2. Черний В.И., Смирнова Н.Н., Егоров А.А., Котлова Е.А., Босько И.Л., Егоров А.Н. Профилактика венозного тромбоемболизма при операциях по поводу рака щитовидной железы

(сравнительный анализ различных низкомолекулярных гепаринов). *Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.А. Можаева*. 2013. Т. 14. № 1. С. 110–116.

3. Черний В.И., Смирнова Н.Н., Егоров А.Н., Егоров А.А., Котлова Е.А., Босько И.Л. Фибринолитическая анти-Ха активность плазмы крови у пациентов, подвергшихся резекции легкого. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2013. № 2-д. С. 581–584.

4. Черний В.И., Смирнова Н.Н., Егоров А.А., Егоров А.Н., Босько И.Л. Оптимизация профилактики венозных тромбозов и осложнений в оперативной онкопульмонологии. *Медицина неотложных состояний*. 2014. № 6(61). С. 18–23.

5. Черний В.И., Олейников К.Н., Колганова Е.А., Бубнов С.А., Михаленко А.Г. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии и антитромботической профилактики при обширных резекциях печени в онкохирургии. *Медицина невідкладних станів*. 2013. № 8 (55). С. 85–91.

6. Черний В.И., Колганова К.А., Фрейгофер М.В. Оптимізація анестезії та інтенсивної терапії під час великих резекцій печінки. *Медицина невідкладних станів*. 2016. Т. 78. № 7. С. 22–27.

7. Черний В.И., Колганова К.А., Фрейгофер М.В. Застосування подовженої епідуральної анестезії в періопераційному періоді при великих резекціях печінки. *Медицина невідкладних станів*. 2018. Т. 93. № 6. С. 34–48.

8. Черний В.И. Сучасна концепція інтенсивної терапії коагулопатії, що ускладнює політравму та шок. *Клінічна та профілактична медицина*. 2019. Т. 2. № 8. С. 23–31.

Отримано/Received 02.03.2020

Рецензовано/Revised 13.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2020 ■

Черний В.И.¹, Смирнова Н.Н.², Егоров А.А.², Колганова Е.А.², Босько И.Л.²

¹ ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, г. Киев, Украина

² Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман, Украина

Рациональная фармакологическая профилактика бемипарином венозного тромбоемболизма у больных онкологического профиля

Резюме. Актуальность. У онкологических больных наблюдается многократное увеличение риска возникновения венозного тромбоемболизма по сравнению с неонкологическими больными. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность применения бемипарина для профилактики венозного тромбоемболизма в некоторых областях оперативной онкологии. **Материалы и методы.** Предлагается проведение в периоперационном периоде профилактической антикоагулянтной терапии с применением низкомолекулярного гепарина — бемипарина (препарат Цибор) у пациентов онкологического профиля по предложенной авторами схеме. Исследования проведены у больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, рака легких, рака печени. Применение бемипарина в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя (за 2 часа до оперативного вмешательства, через 6 часов после операции) приводило к усилению интраоперационной кровоточивости, развитию массивных гематом в области послеоперационной раны. Для оценки эффективности режима введения бемипарина было предпринято исследование анти-Ха активности гепарина плазмы. **Результаты.** Установлено, что при введении бемипарина в дозе 2500 МЕ

(при среднем уровне риска венозного тромбоемболизма) и в дозе 3500 МЕ (при высоком и очень высоком риске венозного тромбоемболизма по шкале J. Caprini et al.) возможно за 12 часов до операции мы наблюдали смещение анти-Ха активности гепарина плазмы крови пациентов во время и после операции в профилактическую область (0,1–0,3 ед/мл). Доказано, что применение транексамовой кислоты не приводит к снижению эффективности бемипарина. Значения анти-Ха активности гепарина плазмы крови пациентов остаются в рамках профилактического диапазона (0,1–0,3 ед/мл) в течение оперативного вмешательства. **Выводы.** Для проведения эффективной и безопасной периоперационной антитромботической профилактики у онкологических больных целесообразно использование низкомолекулярного гепарина (бемипарин). При высоком риске интраоперационного кровотечения рекомендуется фармакологическая профилактика венозного тромбоемболизма бемипарином с предоперационным стартом за 12 ч в сочетании с предоперационным (за 20–40 мин) введением транексамовой кислоты.

Ключевые слова: венозный тромбоемболизм; онкологические больные; профилактика; низкомолекулярный гепарин

V.I. Cherniy¹, N.N. Smirnova², A.A. Egorov², E.A. Kolganova², I.L. Bosko²

¹ State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

² Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman, Ukraine

Rational pharmacological bemiparin prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients

Abstract. Background. In cancer patients, there is a multiple increase in the risk of venous thromboembolism compared with non-cancer patients. The purpose was to evaluate the effectiveness and safety of bemiparin for the prevention of venous thromboembolism in some areas of surgical oncology. **Materials and methods.** In the perioperative period, it is proposed to carry out prophylactic anticoagulant therapy using low molecular weight heparin — bemiparin (Zibor) in cancer patients according to the scheme proposed by the authors. Studies were conducted in patients operated for thyroid cancer, lung cancer, and liver cancer. The use of bemiparin in accordance with the manufacturer's recommendations (2 hours before surgery, 6 hours after surgery) led to increased intraoperative bleeding, the development of massive hematomas in the area of the postoperative wound. To evaluate the effectiveness of the regimen of bemiparin administration, the anti-Xa plasma heparin activity study was undertaken. **Results.** It was found that with the introduction of bemiparin at a dose of 2,500 IU (with an average risk of venous thromboembolism) and

at a dose of 3,500 IU (with a high and a very high risk of venous thromboembolism according to the J. Caprini et al. score) subcutaneously 12 hours before surgery, we observed a shift of the anti-Xa activity of heparin in the blood plasma of patients during and after surgery in the prophylactic range (0.1–0.3 units/ml). It has been proven that the use of tranexamic acid does not reduce the effectiveness of bemiparin. The anti-Xa activity of the blood plasma heparin in patients remains within the prophylactic range (0.1–0.3 units/ml) during surgery. **Conclusions.** For the implementation of effective and safe perioperative antithrombotic prophylaxis in cancer patients, the use of low molecular weight heparin (bemiparin) is advisable. With a high risk of intraoperative bleeding, pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism using bemiparin with a preoperative start for 12 hours in combination with preoperative (for 20–40 minutes) administration of tranexamic acid is recommended.

Keywords: venous thromboembolism; cancer patients; prevention; low molecular weight heparin

УДК 616.217.1-085.816.2-053

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212224

Філик О.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Діафрагм-протективна штучна вентиляція легень на етапі відлучення від респіраторної терапії в дітей

Резюме. Актуальність. Штучна вентиляція легень (ШВЛ) у значної частини пацієнтів може спричинити діафрагмальну дисфункцію, яку пов'язують з несприятливими результатами лікування, тривалим відлученням від респіраторної терапії та тривалим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії. **Метою** нашого дослідження було встановити ефективність діафрагм-протективної стратегії на додачу до легенево-протективної стратегії при проведенні відлучення від ШВЛ у дітей. **Робочою** була гіпотеза, що проведення діафрагм-протективної та легенево-протективної стратегій ШВЛ не впливатиме на рівень диспное, тривалість відлучення від ШВЛ, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії. **Матеріали та методи.** Нами проведено проспективне когортне одноцентрове дослідження у відділенні анестезіології з ліжками інтенсивної терапії КНП «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ». До дослідження було включено 89 пацієнтів віком від 1 міс. до 18 років. Всі пацієнти були розподілені випадковим чином на 2 групи (за допомогою сервісу random.org). До I групи увійшли пацієнти, в яких застосовували легенево-протективну стратегію ШВЛ, до II групи — пацієнти, в яких застосовували легенево-протективну та діафрагм-протективну стратегії ШВЛ. До аналізу даних включено 82 пацієнти. Ми вивчали показники функції діафрагми (фракцію її стоншення й амплітуду рухів), показники кислотно-лужної рівноваги крові. Нами було проаналізовано рівень диспное за шкалою D-VAS для пацієнтів 6–18 років, частоту успішного відлучення від ШВЛ (відсутність потреби проводити ШВЛ впродовж понад 48 год від моменту екстубації пацієнта та припинення механічної підтримки його дихання), а також тривалість проведення ШВЛ та тривалість госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії. **Результати.** В нашому дослідженні встановлено, що в I групі успішно відлучилися від ШВЛ 72,1 % пацієнтів, тоді як у II групі — 86,8 % ($p = 0,05$). Тривалість проведення ШВЛ була вищою в II групі пацієнтів порівняно з I групою і становила $19,4 \pm 2,6$ та $23,1 \pm 2,2$ дня відповідно ($p = 0,12$). Таке збільшення тривалості ШВЛ серед пацієнтів II групи варто інтерпретувати разом з показником успішності відлучення від ШВЛ, що був вищим у даній групі хворих. Можна припустити, що більшу клінічну цінність для пацієнта мала успішність відлучення, аніж власне тривалість ШВЛ, проте таке трактування потребує подальших досліджень. Тривалість госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії була вищою серед пацієнтів I групи порівняно з II групою та становила $29,2 \pm 3,1$ та $26,5 \pm 3,6$ дня відповідно ($p = 0,06$). **Висновки.** Комплексний підхід на етапі відлучення від ШВЛ, що включає проведення діафрагм-протективної стратегії на додачу до легенево-протективної, дозволяє зменшити частоту диспное у пацієнтів, підвищити ймовірність успішного відлучення від штучної вентиляції легень та зменшити час перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії.

Ключові слова: діафрагм-протективна штучна вентиляція легень; відлучення від штучної вентиляції легень; діти

© «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: Філик Ольга Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: fylk_olha@meduniv.lviv.ua

For correspondence: Olha Filyk, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: fylk_olha@meduniv.lviv.ua

Вступ

Штучна вентиляція легень (ШВЛ) у значній частині пацієнтів може спричинити діафрагмальну дисфункцію, будучи водночас і компонентом її патогенезу. Вентилятор-асоційоване ушкодження діафрагми пов'язують з несприятливими результатами лікування, тривалим відлученням від респіраторної терапії та тривалим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) [1, 2]. Встановити, як працює діафрагма, можна різними методами, проте ультразвукове дослідження є найбільш легким і безпечним способом, що не потребує транспортування пацієнта за межі ВІТ [1, 4, 5]. Окрім того, моніторинг функції діафрагми є необхідним з огляду на дві важливі позиції: по-перше, можливе порушення функції діафрагми внаслідок надмірних параметрів підтримки ШВЛ, що веде до зниження роботи дихальних м'язів та їх поступової атрофії; по-друге, внаслідок недостатніх параметрів підтримки ШВЛ у пацієнта може спостерігатися висока робота дихання та розвинутиися самоушкодження діафрагми, що призведе до її дисфункції.

Метою нашого дослідження було встановити ефективність діафрагм-протективної стратегії на додачу до легенево-протективної при проведенні відлучення від ШВЛ у дітей. Робочою була гіпотеза, що проведення діафрагм-протективної та легенево-протективної стратегій ШВЛ не впливатиме на рівень диспное, тривалість відлучення від ШВЛ та тривалість перебування у ВІТ.

Матеріали та методи

Нами проведено проспективне когортне одноцентрове дослідження у відділенні анестезіології з ліжками інтенсивної терапії КНП «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», що є клінічною базою кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з травня 2017 по квітень 2020 року. Протокол висновку біоетичної комісії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького № 1 від 30.01.2018 року. До дослідження включали пацієнтів з гострою дихальною недостатністю, які потребували проведення ШВЛ через ендотрахеальну трубку протягом понад 3 доби. Критеріями виключення з дослідження були: відмова законних представників пацієнта від участі у дослідженні на будь-якому з його етапів, агоніальний стан пацієнта при надходженні на лікування та початок ШВЛ через менше ніж 48 год після попереднього відлучення.

До дослідження були включені 89 пацієнтів віком від 1 міс. до 18 років. Всі пацієнти були розподілені випадковим чином на 2 групи (за допомогою сервісу random.org). У 3 пацієнтів виконати весь перелік запропонованих нами методів обстеження було неможливо, тому до аналізу даних вони не увійшли, ще в 5 пацієнтів було неможливо досягнути усіх запропонованих нами критеріїв діафрагм-протективної стратегії ШВЛ, їх було виключено з аналізу даних.

Таким чином, до I групи ($n = 43$) увійшли діти, яким проводили відлучення згідно з прийнятими у відділенні стандартами легенево-протективної стра-

тегії (дихальний об'єм 4–6 мл/кг маси тіла, обмеження тиску плато менше 28 см вод.ст., дельта тиску менше 10 см вод.ст.) та з оцінюванням готовності до відлучення за допомогою рутинного клінічного огляду з урахуванням досягнення мінімальних параметрів підтримки ШВЛ та нормалізацією частоти спонтанного дихання пацієнта. У II групі пацієнтів ($n = 38$) на додачу до легенево-протективної стратегії та рутинного оцінювання готовності до відлучення від ШВЛ ми оцінювали в динаміці функцію діафрагми (амплітуду її рухів і фракцію стоншення) та корегували параметри ШВЛ таким чином, щоб вони не виходили за межі легенево-протективних, і водночас допомагали пацієнту досягати амплітуди рухів правого купола діафрагми не менше 10 мм та фракції стоншення діафрагми в межах 25–35 % при мінімально можливих параметрах підтримки ШВЛ в режимі PSV (PEEP не більше 5 см вод.ст. та PS не більше 10–11 см вод.ст.) без наростання роботи дихання. Окрім того, відлучення від ШВЛ в обох групах починалося, коли стан пацієнта було стабілізовано, досягнуто регресування синдрому загальної відповіді організму на запалення, відбулося відновлення патерну спонтанного дихання, а також при наявності ковтального та кашльового рефлексів. У II групі пацієнтів підбір параметрів ШВЛ проводили з урахуванням функціонування діафрагми для підтримання її спонтанної активності та досягнення оптимальної амплітуди рухів і фракції стоншення без наростання в пацієнта роботи дихання, яку оцінювали за показниками хвилинної вентиляції легень. При проведенні відлучення ми оцінювали показники кислотно-лужної рівноваги з розрахунком співвідношення pO_2/FiO_2 , різниці $\text{pCO}_2 - \text{pvCO}_2$ як маркера серцевого викиду, рівня pCO_2 , а також SvO_2 . Оцінювані показники аналізували на етапах дослідження d_1 (1-ша доба), d_3 (3-тя доба), d_5 (5-та доба), d_7 (7-ма доба), d_9 (9-та доба) та надалі кожні 5 діб до моменту успішного відлучення від ШВЛ, що верифікувалося як самостійне дихання пацієнта без респіраторної підтримки за допомогою апарата ШВЛ.

Ми аналізували тривалість відлучення від ШВЛ, частоту успішного відлучення від ШВЛ (відсутність потреби проводити ШВЛ впродовж понад 48 год від моменту екстубації пацієнта та припинення механічної підтримки його дихання), рівень диспное за шкалою D-VAS на всіх етапах дослідження, а також оцінювали тривалість проведення ШВЛ і тривалість перебування у ВІТ.

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

Результати та обговорення

Ультразвукове дослідження діафрагми для визначення її структури (товщини та фракції стоншення), а також рухомості (амплітуди рухів) дозволяє отримати легко відтворювані показники, які можна оцінювати

рутинно. Також дане обстеження можна використувати для визначення м'язової щільності за допомогою еластографії та напруження діафрагми, що корелюють з функцією діафрагми у здорових пацієнтів. Електрична активність діафрагми корелює з функціонуванням діафрагми при короткочасній оклюзії дихальних шляхів, проте відтворюваність даних вимірювань показує високу міжіндивідуальну варіабельність. У багатьох дослідженнях продемонстровано, що на момент проведення першої спроби відлучення від ШВЛ у понад 2/3 пацієнтів спостерігалася дисфункція діафрагми [1].

Основною метою дослідження функції діафрагми повинен бути точний підбір параметрів ШВЛ для досягнення потреб і респіраторного комфорту пацієнта. Ще однією нішею, де може бути використано УЗД функції діафрагми, є процес відлучення від ШВЛ. Таке дослідження буде корисним у пацієнтів зі складним або тривалим відлученням від ШВЛ, оскільки допоможе діагностувати гіпотетичну діафрагмальну дисфункцію та її вплив на процес відлучення, а отримані результати можуть бути використані як предиктор невдалого відлучення та екстубації для імплементації належного алгоритму профілактики цієї проблеми. Також УЗД діафрагми є корисним інструментом при оцінюванні інспіраторних зусиль пацієнта та титруванні параметрів підтримки ШВЛ [1].

Ми встановили, що у пацієнтів I та II груп не було вірогідних відмінностей на всіх етапах дослідження у показниках співвідношення PaO_2/FiO_2 , різниці

$PaCO_2 - PvCO_2$ (табл. 1), проте в пацієнтів I групи показник $PaCO_2$ був нижчим на всіх етапах дослідження порівняно з пацієнтами II групи. Зокрема, на етапі дослідження d_1 парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові становив 28,1 [24,3; 31,2] мм рт.ст. в I групі пацієнтів порівняно з 34,9 [28,8; 37,1] мм рт.ст. у II групі ($p = 0,11$); на етапі дослідження $d_3 - 29,6$ [25,4; 31,8] в I групі порівняно з 41,2 [39,1; 42,3] у II групі пацієнтів ($p = 0,04$); на етапі дослідження $d_5 - 31,8$ [28,7; 34,5] мм рт.ст. в I групі пацієнтів та до 44,6 [37,4; 46,7] мм рт.ст. у II групі пацієнтів ($p = 0,05$); а на етапі дослідження d_7 становив 32,1 [31,2; 35,4] мм рт.ст. в I групі та 38,9 [36,3; 41,2] мм рт.ст. у II групі пацієнтів ($p = 0,08$).

Не встановлено вірогідних відмінностей у SvO_2 в пацієнтів обох груп на всіх етапах дослідження (табл. 1). Водночас середній час потреби в інотропних препаратах для пацієнтів I та II груп відрізнявся: у I групі він становив $7,2 \pm 1,4$ доби, в II групі — $4,9 \pm 1,4$ доби ($p = 0,14$). Така динаміка може відображати нормалізацію кардіореспіраторної взаємодії в тих випадках, коли абсолютно точно відомо, що немає високої роботи дихання, а робота діафрагми оптимально збалансована з підтримкою апаратом ШВЛ під час проведення ШВЛ. Аналогічні висновки можна знайти і в роботах S. Mahmood та M. Pinsky (2018) [8], автори яких стверджують, що зміни дихального об'єму (зокрема, його зростання) у пацієнтів, які потребують ШВЛ, можуть пригнічувати функцію лівих камер серця та знижувати ударний об'єм лівого шлуночка. В нашому

Таблиця 1. Показники кислотно-лужної рівноваги, PaO_2/FiO_2 , $PaCO_2 - PvCO_2$ у пацієнтів I та II груп впродовж відлучення від ШВЛ

Показник	Етап дослідження	I група	II група	P
$PaCO_2$, мм рт.ст.	d_1	28,1 [24,3; 31,2]	34,9 [28,8; 37,1]	0,11
	d_3	29,6 [25,4; 31,8]	41,2 [39,1; 42,3]	0,04
	d_5	31,8 [28,7; 34,5]	44,6 [37,4; 46,7]	0,05
	d_7	32,1 [31,2; 35,4]	38,9 [36,3; 41,2]	0,08
SvO_2 , %	d_1	$74,3 \pm 2,9$	$77,5 \pm 4,1$	0,54
	d_3	$75,1 \pm 3,4$	$77,1 \pm 5,2$	0,68
	d_5	$73,8 \pm 2,1$	$75,6 \pm 4,8$	0,75
	d_7	$75,2 \pm 3,5$	$77,3 \pm 2,9$	0,62
PaO_2/FiO_2	d_1	212 [188; 231]	223 [201; 230]	0,21
	d_3	225 [196; 245]	230 [204; 248]	0,38
	d_5	264 [223; 271]	259 [211; 282]	0,36
	d_7	282 [265; 302]	291 [276; 337]	0,31
$PaCO_2 - PvCO_2$, мм рт.ст.	d_1	6,3 [4,7; 6,9]	6,7 [5,1; 7,1]	0,21
	d_3	5,8 [3,9; 6,1]	6,1 [4,3; 6,8]	0,18
	d_5	3,2 [2,6; 4,1]	4,4 [3,1; 5,2]	0,23
	d_7	3,5 [2,8; 3,9]	3,8 [2,7; 4,1]	0,41

ж дослідженні еквівалентом такого феномену можна вважати довшу потребу в інотропних препаратах у пацієнтів I групи. Разом з тим при проведенні ШВЛ без оптимального підтримання власної скоротливої функції діафрагми при перевищенні різниці тисків у нижніх дихальних шляхах і внутрішньоплеврального над тиском у легеневій артерії формується легенева гіпертензія, що призводить до вторинної дисфункції правих камер серця, що, в свою чергу, також підвищує потребу в інотропних препаратах [8].

Нами було проаналізовано частоту диспное у пацієнтів віком 6–18 років за шкалою D-VAS та встановлено, що на етапі дослідження d_3 рівень диспное в I групі пацієнтів ($n = 12$ для осіб віком 6–18 років) становив 7 [6; 8] балів порівняно з 5 [4; 6] балами в II групі пацієнтів ($n = 14$ для осіб віком 6–18 років) ($p = 0,09$); на етапі дослідження d_5 рівень диспное продовжував знижуватися в II групі пацієнтів і становив 4 [3; 5] бали, тоді як у пацієнтів I групи залишався на рівні 7 [6; 8] балів ($p = 0,03$) (рис. 1). На етапі d_7 рівень диспное в I групі пацієнтів становив 6 [5; 7] балів, в II групі — продовжував знижуватися і становив 2 [1; 3] бали ($p = 0,001$). На етапі d_9 рівень диспное в II групі пацієнтів був незмінним порівняно з етапом d_7 і становив 2 [1; 3] бали, тоді як в I групі пацієнтів він знижувався до 5 [4; 6] балів ($p = 0,03$).

Дослідниками М. Schmidt, A. Demoule та ін. [9] встановлено, що рівень диспное має сильний зв'язок з рівнем тривожності пацієнтів на ШВЛ, а також те, що ці взаємозв'язки мають рівноцінну двосторонню спрямованість. Водночас відомо про те, що рівень диспное, а разом з ним і рівень тривожності знижувався у пацієнтів після оптимізації налаштувань параметрів апарату ШВЛ. Також відомо, що персистуюче диспное в інтубованих пацієнтів на ШВЛ асоційоване з відтермінуванням часу екстубації таких хворих [9]. Тому виконання УЗД діафрагми разом з моніторингом патерну дихання можуть допомогти як верифікувати пацієнт-апаратну асинхронію, що призводить до дискомфорту та розвитку диспное, так і підібрати

фізіологічні параметри ШВЛ, які б дозволяли оптимізувати роботу діафрагми на етапі відлучення від ШВЛ [3, 4].

Дисфункція діафрагми, безперечно, підвищує ризик невдалого відлучення від ШВЛ та її тривалість [1, 4, 11]. Цікавим є те, що функція діафрагми — це переважно ключова детермінанта результату тесту спонтанного дихання, аніж власне результату екстубації [4], адже причини невдалої екстубації можуть бути дуже різними. Відомо, що частою причиною реінтубації серед дітей є підзв'язковий набряк дихальних шляхів, що не піддається консервативному лікуванню і потребує повторної інтубації трахеї. Проведення ШВЛ у дітей протягом понад 72 год у 8 разів підвищує ризик розвитку постінтубаційного стридору, тоді як застосування ендотрахеальної трубки з манжеткою не змінює шансів його розвитку [10]. Також діафрагмальна дисфункція асоціюється з такими ускладненнями, як реінтубація, трахеостомія, пролонгована ШВЛ і постопераційні ускладнення, а також з рівнем летальності у ВІТ.

Відомо, що у здорових осіб відзначається помірна кореляція між екскурсією діафрагми та маркерами тиск-генеруючих властивостей органів дихання [4], тоді як у пацієнтів на ШВЛ екскурсія діафрагми погано корелює з показниками тиск-генеруючих можливостей (показники «тиск — час» у трансдіафрагмальному тиску, трансдіафрагмального тиску, тиску скорочення діафрагми), проте асоціюється з результатом відлучення від ШВЛ (чим більша екскурсія, тим кращий результат відлучення) [5]. Але показники абсолютної товщини діафрагми не корелюють ні з показниками тиск-генеруючих можливостей органів дихання, ні з результатами відлучення від ШВЛ [5]. Тому УЗД діафрагми може верифікувати зниження або підвищення товщини діафрагми, припустити наявність атрофії діафрагми, проте клінічне значення даного показника поки що невідоме. Встановлений взаємозв'язок між гістологічними маркерами атрофії діафрагми та результатами функції легень у пацієнтів з бічним аміотрофічним склерозом, але не було продемонстровано жодних вірогідних кореляційних зв'язків між тиск-генеруючими можливостями системи органів дихання для цієї категорії пацієнтів і тяжкістю діафрагмальної дисфункції [6]. Ці дані свідчать про те, що атрофія є лише одним із багатьох маркерів діафрагмальної дисфункції. Існують середньої сили, проте нелінійні, кореляційні зв'язки між фракцією стоншення діафрагми та функцією діафрагми, оскільки скорочення діафрагми є результатом активної тривимірної зміни об'єму цього м'яза [7].

У нашому дослідженні було встановлено, що в I групі успішно відлучилися від ШВЛ 72,1 % пацієнтів, тоді як у II групі — 86,8 % ($p = 0,05$). Тривалість проведення ШВЛ була вищою в II групі пацієнтів порівняно з I групою і становила $23,1 \pm 2,2$ та $19,4 \pm 2,6$ днів відповідно ($p = 0,12$). Збільшення тривалості ШВЛ серед пацієнтів II групи варто інтерпретувати разом з показником успішності відлучення від ШВЛ, що був вищим у даній групі пацієнтів. Можна припустити, що більшу клініч-

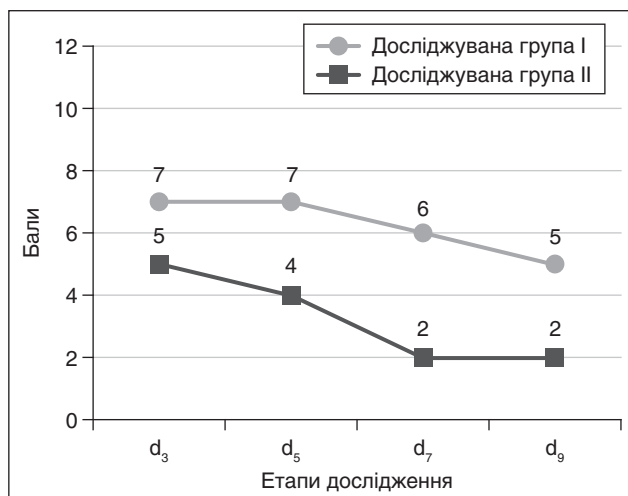


Рисунок 1. Динаміка рівня диспное у пацієнтів I та II груп (віком 6–18 років) під час проведення відлучення від ШВЛ

ну цінність для пацієнта мала успішність відлучення, аніж власне тривалість ШВЛ, проте таке трактування потребує подальших досліджень.

Тривалість госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії була вищою серед пацієнтів І групи порівняно з ІІ групою та становила $29,2 \pm 3,1$ та $26,5 \pm 3,6$ дня відповідно ($p = 0,06$).

Висновки

Комплексний підхід на етапі відлучення від ШВЛ, що включає проведення діафрагм-протективної стратегії на додачу до легенево-протективної, дозволяє зменшити частоту диспное у пацієнтів, підвищити ймовірність успішного відлучення від штучної вентиляції легень і зменшити час перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії.

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

Список літератури

1. Dres M., Demoule A. Monitoring diaphragm function in the ICU. *Current Opinion in Critical Care*. 2020. 26 (1). 18-25. doi: 10.1097/MCC.0000000000000682.
2. Vaporidi K. NAVA and PAV+ for lung and diaphragm protection. *Current Opinion in Critical Care*. 2020. 26 (1). 41-46. doi: 10.1097/MCC.0000000000000684.
3. Khemani R.G., Hotz J.C., Sward K.A., Newth C.J.L. The role of computer-based clinical decision support systems to deliver protective mechanical ventilation. *Current Opinion in Critical Care*. 2020. 26 (1). 73-81. doi: 10.1097/MCC.0000000000000688.
4. Spiesshoefer J., Henke C., Herkenrath S.D. Noninvasive prediction of twitch transdiaphragmatic pressure: insights from spirometry, diaphragm ultrasound, and phrenic nerve stimulation studies. *Respiration*. 2019. 98. 301-311.
5. Dres M., Demoule A. Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit. Care*. 2018. 22. 73.
6. Guimarães-Costa R., Similowski T., Rivals I. et al. Human diaphragm atrophy in amyotrophic lateral sclerosis is not predicted by routine respiratory measures. *Eur. Respir. J.* 2019. 53. pii: 1801749. doi: 10.1183/13993003.01749-2018.
7. Laveneziana P., Albuquerque A., Aliverti A. et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur. Respir. J.* 2019. 53. 1801214.
8. Mahmood S., Pinsky M. Heart-lung interactions during mechanical ventilation: the basics. *Annals of Translational Medicine*. 2018. 6 (18). 349. doi: 10.21037/atm.2018.04.29.
9. Schmidt M., Demoule A., Polito A. et al. Dyspnea in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2011. 39. 2059-2065.
10. Nascimento M.S., Prado C., Troster E.J. et al. Risk factors for post-extubation stridor in children: the role of orotracheal cannula. *Einstein (São Paulo) [Internet]*. 2015 June [cited 2020 May 10]. 13 (2). 226-231. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082015000200010&lng=en. Epub June 09, 2015. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015AO3255>
11. Pidhirniy J., Filyk O. Diaphragm ultrasound as a method to predict ventilation outcome in children: the prospective observational cohort study. *European Journal of Anesthesiology*. 2018. e-suppl. 54. 272.

Отримано/Received 20.02.2020

Рецензовано/Revised 12.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.03.2020 ■

Филык О.В.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Диафрагм-протективная искусственная вентиляция легких на этапе отлучения от респираторной терапии у детей

Резюме. Актуальность. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) у значительной части пациентов может вызывать диафрагмальную дисфункцию, которую связывают с неблагоприятными результатами лечения, длительным отлучением от респираторной терапии и длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии. **Целью** исследования было установить эффективность диафрагм-протективной стратегии в дополнение к легочно-протективной стратегии при проведении отлучения от ИВЛ у детей. Рабочей была гипотеза, что проведение диафрагм-протективной и легочно-протективной стратегий ИВЛ не будет влиять на уровень диспноэ, продолжительность отлучения от ИВЛ, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии. **Материалы и методы.** Нами проведено проспективное когортное одноцентровое исследование в отделении анестезиологии с койками интенсивной терапии КНП «Львовская областная детская клиническая больница «ОХМАТДЕТ». В исследование было включено 89 пациентов в возрасте от 1 мес. до 18 лет. Все пациенты были разделены случайным образом на 2 группы (с помощью сервиса random.org). В I группу вошли пациенты, у которых применяли легочно-протективную стратегию ИВЛ, во II группу — пациенты, у которых применяли легочно-про-

тективную и диафрагм-протективную стратегии ИВЛ. В анализ данных включены 82 пациента. Мы изучали показатели функции диафрагмы (фракцию ее истончения и амплитуду движений), показатели кислотно-щелочного равновесия крови. Нами были проанализированы уровень диспноэ по шкале D-VAS для пациентов 6—18 лет, частота успешного отлучения от ИВЛ (отсутствие необходимости проводить ИВЛ в течение более 48 часов с момента экстубации пациента и прекращение механической поддержки его дыхания), а также длительность проведения ИВЛ и длительность госпитализации в отделении интенсивной терапии. **Результаты.** В нашем исследовании установлено, что в I группе были успешно отлучены от ИВЛ 72,1 % пациентов, тогда как во II группе — 86,8 % ($p = 0,05$). Продолжительность проведения ИВЛ была большей во II группе пациентов по сравнению с I группой и составила $19,4 \pm 2,6$ и $23,1 \pm 2,2$ дня соответственно ($p = 0,12$). Такое увеличение продолжительности ИВЛ у пациентов II группы следует интерпретировать вместе с показателем успешности отлучения от ИВЛ, который был выше в данной группе больных. Можно предположить, что большую клиническую ценность для пациента имел факт успешного отлучения, чем собственно длительность ИВЛ, однако такая

трактовка результатов исследования требует дальнейшего изучения. Продолжительность госпитализации в отделении интенсивной терапии была выше среди пациентов I группы по сравнению со II группой и составила $29,2 \pm 3,1$ и $26,5 \pm 3,6$ дня соответственно ($p = 0,06$). **Выводы.** Комплексный подход на этапе отлучения от ИВЛ, включая проведение диафрагм-протективной стратегии в дополнение к легочно-протектив-

ной, позволяет уменьшить частоту диспноэ у пациентов, повысить вероятность успешного отлучения от искусственной вентиляции легких и сократить время пребывания пациента в отделении интенсивной терапии.

Ключевые слова: диафрагм-протективная искусственная вентиляция легких; отлучение от искусственной вентиляции легких; дети

O.V. Filyk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diaphragm-protective mechanical ventilation in children during weaning from respiratory support

Abstract. Background. Mechanical ventilation (MV) can cause diaphragm dysfunction in a significant proportion of patients, which is associated with adverse outcomes, prolonged weaning from MV, and prolonged stay at the intensive care unit (ICU). The purpose of the study was to determine the effectiveness of the diaphragm-protective strategy in addition to the lung-protective strategy during weaning from MV in children. The study hypothesis was that the implementation of diaphragm-protective strategy in addition to lung-protective strategy will not affect the level of dyspnea, the duration of weaning from MV, the length of stay in the ICU. **Materials and methods.** We conducted a prospective cohort single-center study at the Department of Anesthesiology and Intensive Care at Lviv Regional Children's Clinical Hospital "OHMATDYT". The study included 89 patients aged 1 month — 18 years. All patients were randomly divided into 2 groups (using random.org). Group I included people who received lung-protective ventilation strategy, group II — those who received diaphragm-protective in addition to lung-protective ventilation strategy. Eighty-two patients were included in the data analysis. We studied indicators of diaphragm function (thickening fraction and amplitude of movements), parameters of acid-base balance. We analyzed the level of dyspnea according to the visual analogue scale for dyspnea in patients aged 6—18 years, frequency of suc-

cessful weaning from MV (no need in MV for more than 48 h from the time of patient's extubation and stopping any ventilation support), as well as the duration of MV and duration of stay in the ICU. **Results.** Our study found that 72.1 % of patients in the group I were successfully weaned from MV, while in the group II only 86.8 % were weaned ($p = 0.05$). The duration of MV was higher in group II compared to group I and was 19.4 ± 2.6 days and 23.1 ± 2.2 days, respectively ($p = 0.12$). Such an increase in the duration of MV in patients of group II should be interpreted together with the rate of successful weaning from MV, which was higher in this group of patients. It can be assumed that the fact of successful weaning is more clinically valuable for the patient than the duration of MV itself; however, such interpretation of the research results requires further studies. The duration of stay in the ICU was higher in group I compared to group II and was 29.2 ± 3.1 days and 26.5 ± 3.6 days, respectively ($p = 0.06$). **Conclusions.** A comprehensive approach at the stage of weaning from MV, which includes the diaphragm-protective strategy in addition to the lung-protective strategy, might reduce the incidence of dyspnea in patients, increase the likelihood of successful weaning and reduce the length of stay in the ICU.

Keywords: diaphragm-protective mechanical ventilation; weaning from mechanical ventilation; children

УДК 616.381-001.4:615.281.9.015.8](045)

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212225

Кришевський Ю.П.¹, Горошко В.Р.²¹ Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна² Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

Антибіотикорезистентність та чутливість мікроорганізмів, виділених у хворих із пораненнями черевної порожнини

Резюме. *Актуальність.* Від початку збройного конфлікту на Сході України значно збільшилась актуальність лікування військовослужбовців із різноманітними пораненнями, зокрема з ушкодженнями черевної порожнини. Поранення, отримані в умовах ведення бою, — забруднені й інфіковані з моменту поранення. Під час перебування хворого у стаціонарі та відділеннях інтенсивної терапії понад 10 діб на 50 % збільшується ймовірність приєднання внутрішньолікарняних штамів та можливий процес динамічної зміни збудників і їх антибіотикорезистентності під час лікування. **Мета:** вивчення антибіотикорезистентності та чутливості мікроорганізмів при пораненнях черевної порожнини. **Матеріали та методи.** Виконано ретроспективний аналіз 15 історій хвороб хворих із пораненнями черевної порожнини і не менш як двома мікробіологічними посівами. Досліджувалися результати посівів та чутливості з рани черевної порожнини, мокроти та сечі, які було розділено на 2 групи: перший посів та наступні з кожного середовища. **Результати.** Всі поранені були чоловічої статі, середній вік яких становив $31,9 \pm 10,4$ року, середня тривалість стаціонарного лікування — $48,6 \pm 31,4$ ліжко-дня. В усіх хворих відзначалося поранення порожнистих органів черевної порожнини. Летальність становила 33 %. Виділено 106 культур мікроорганізмів. Отримані результати показали зміну видового та кількісного складу бактерій між першою та другою групами з кожного біологічного матеріалу. Наявне кількісне переважання грамнегативної флори над грампозитивною. Під час дослідження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків спостерігалось переважання резистентності грамнегативних штамів над грампозитивними. Характерною є значна стійкість відносно пеніцилінів серед грамнегативних мікроорганізмів і переважне збереження чутливості до цієї групи препаратів для грампозитивних. У подальшому спостерігалась тенденція до розширення резистентності в обох групах дослідження, грамнегативні та грампозитивні бактерії залишаються чутливими переважно до антибіотиків резерву. **Висновки.** З мікробіологічної структури впливає зміна видового складу та збільшення кількості мікроорганізмів у бік превалювання грамнегативної флори. Під час тривалого лікування в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії відбувається приєднання нозокоміальних мікроорганізмів із розширеною резистентністю, зокрема до резервних препаратів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність; антибіотикотерапія; поранення живота

Вступ

За останні декілька років значно збільшилась актуальність лікування військовослужбовців з різноманітними пораненнями, зокрема органів черевної порожнини, що зумовлено значною кількістю постраждалих, складністю і тривалістю лікування, великою кількістю ускладнень [1]. За даними І.А. Eriukhin, Р.Г. Alisov

(1998), летальність після таких поранень становить близько 31 %. Останніми десятиріччями під час локальних військових конфліктів відзначається зростання кількості хірургічної патології, спричиненої мінно-вибуховими пристроями. Бойові мінно-вибухові поранення відрізняються тяжкістю уражень, поєднаннями і поліорганными ураженнями, інфекційними усклад-

© «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: Кришевський Юрій Петрович, лейтенант медичної служби, Українська військово-медична академія, вул. Мельникова, 24, м. Київ, 04665, Україна; e-mail: kryshevskiy@gmail.com; контактний тел.: +38 (066) 507 50 82.

For correspondence: Yuriy Kryshevskiy, Lieutenant Medical Service, Ukrainian Military Medical Academy, Melnikova st., 24, Kyiv, 04655, Ukraine; e-mail: kryshevskiy@gmail.com; phone: +38 (066) 507 50 82.

неннями, з більшою часткою летальних кінцевих результатів лікування [2]. Поранення, нанесені сучасною бойовою зброєю, — це високоенергетичні поранення з особливою будовою ранового каналу та специфічним перебігом ранового процесу. За таких поранень неможливо одномоментно виконати повну хірургічну обробку рани і видалити всі нежиттєздатні та забруднені тканини, що призводить до вторинних гнійних ускладнень [3]. У черевній порожнині знаходяться життєво важливі органи, специфіка їх анатомічної будови, безпосередня близькість кишкового вмісту, багатого на умовно-патогенну флору, наявність органів, які продукують надзвичайно активні ферменти, — все це при пораненні призводить до швидкого розвитку абдомінального сепсису [4].

Гнійно-септичні ускладнення вогнепальних поранень розвиваються у 50–75 % випадків, потребують тривалої інтенсивної терапії, багатоетапного виснажливого лікування як для хворого, так і для медичного персоналу, спрямованого на боротьбу з наслідками поранення, та супроводжуються тяжкими ускладненнями [5–7]. Основну роль як провідного етіологічного фактора в розвитку інфекційних ускладнень у ранньому та пізньому післяопераційному періоді при пораненнях черевної порожнини відіграють інфекційні збудники, превалювання яких може змінюватись [8].

Під час перебування хворого у стаціонарі та відділеннях інтенсивної терапії понад 10 діб на 50 % збільшується ймовірність приєднання нозокоміальних штамів із резистентністю до антибактеріальних препаратів [9]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до антибіотиків загрожує зруйнувати основи охорони здоров'я, створені медициною впродовж останніх 50 років. Як результат, ВООЗ оголосила ан-

тибіотикорезистентність однією з головних загроз для людства [10].

Мета дослідження: вивчити антибіотикорезистентність та чутливість мікроорганізмів при пораненнях черевної порожнини.

Матеріали та методи

Виконано ретроспективний аналіз 15 історій хвороб хворих із пораненнями черевної порожнини, отриманими внаслідок бойових дій, доставленими на лікування у відділення реанімації та інтенсивної терапії для хірургічних хворих ВМКЦ «ГВКГ» у період з 2014 по 2018 рік. До аналізу взято медичні карти стаціонарних хворих з пораненнями черевної порожнини, в яких проведено не менше двох мікробіологічних посівів.

Досліджувалися результати посівів із рани черевної порожнини, мокроти та сечі, поділені на 2 групи: перший посів та наступні з кожного середовища. Усім хворим призначалося етіотропне, патогенетичне та симптоматичне медикаментозне і хірургічне лікування, спрямоване на компенсацію порушень гомеостазу, викликаного пораненням й наявними ускладненнями. Антибіотики призначалися емпірично, до отримання чутливості висіяних культур збудників; у подальшому прийом антибіотиків коректувався згідно з результатами бактеріологічних посівів.

Бактеріологічне дослідження біологічного матеріалу, забраного з кожного середовища, проводили на автоматизованій системі ідентифікації мікроорганізмів Vitek 2 Biomerieux. Після видової верифікації визначали їх чутливість дискодифузійним методом з урахуванням госпітальної політики застосування антибактеріальних препаратів виділених штамів, відповідно до рекомендацій EUCAST (Європейського комітету з тестування антимікробної чутливості). Видовий склад

Таблиця 1. Результати мікробіологічних посівів, розподілені на групи (I — перший посів, II — наступні посіви)

Збудник		Черевна порожнина, n		Мокрота, n		Сеча, n		Кров, n	
		I	II	I	II	I	II	I	II
Гр–	<i>Ps. aeruginosa</i>	–	7	3	7	1	4	–	–
	<i>E. coli</i>	3	4	–	–	1	2	–	–
	<i>Acinetobacter spp.</i>	1	3	2	3	–	2	–	1
	<i>Kl. pneumoniae</i>	–	3	–	4	1	–	–	2
	<i>Kl. oxytoca</i>	1	2	–	1	–	1	–	–
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	–	–	1	–	–	–
	<i>Citrobacter freundii</i>	–	–	–	–	1	–	–	–
Гр+	<i>Enterococcus spp.</i>	–	5	–	3	–	4	1	3
	<i>S. saprophyticus</i>	1	1	1	1	–	1	–	1
	<i>S. epidermidis</i>	–	1	–	–	–	–	1	3
	<i>S. aureus</i>	–	–	–	1	–	–	–	–
	<i>St. anhaemolyticus</i>	–	1	–	–	–	–	–	–
	<i>St. mitis</i>	–	–	–	4	–	–	–	–
	<i>Candida albicans</i>	1	1	–	5	–	1	1	1

бактерій визначали у різні проміжки часу від моменту поранення.

Статистичну обробку проведено за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel.

Результати та обговорення

Усі поранені були чоловічої статі, середній вік — $31,9 \pm 10,4$ року, середня тривалість стаціонарного лікування — $48,6 \pm 31,4$ ліжко-дня. Час між отриманням поранення та евакуацією до ВМКЦ «ГВКГ» у середньому становив $9,2 \pm 15,0$ дня. У 3 хворих причиною поранення була мінно-вибухова травма, у 4 — вогнепальне кульове ушкодження і у 8 хворих — вогнепальне осколкове поранення. В усіх хворих відзначалося ураження порожнистих органів черевної порожнини. Летальність становила 33,3 %, основними причинами смерті хворих із пораненнями черевної порожнини стали інфекційні ускладнення, розвиток сепсису та поліорганної недостатності.

Проаналізовано результати 121 зразка біологічного матеріалу, виділено 106 культур мікроорганізмів, які були розподілені на групи із занесенням результатів до табл. 1.

Збудники, виділені з кожного середовища першої та другої групи, для зручності розподілено на грампозитивні (Гр+) і грамнегативні (Гр-). Виконаний аналіз чутливості та резистентності до антибіотика (АБ), що відображено графічно у вигляді об'ємної стовпчастої діаграми (рис. 1). Чутливість грибків не вивчалася. На осі абсцис позначено два параметри — вид мікроорганізму та літерами латинського алфавіту: R — резистентність, S — чутливість. На осі ординат у відсотках відповідно резистентність або стійкість виділених бактерій до групи АБ чи конкретного препарату. Відсоток резистентності або стійкості визначався від загальної кількості досліджень даного мікроорганізму до групи обстежуваних АБ чи конкретного препарату. Серед пеніцилінів досліджувалася чутливість до ампіциліну, ампіцилін-сульбактаму, амоксицилін-клавуланової кислоти (для стафілококів та стрептококів у цю групу антибіотиків додатково входив оксацилін). Серед цефалоспоринів досліджувалася чутливість до цефазоліну, цефуроксиму, цефотаксиму, цефтріаксону, цефтазидиму, цефоперазону, цефепіму, цефоперазон-сульбактаму; серед фторхінолонів — до ципрофлоксацину, офлоксацину, моксифлоксацину; серед макролідів — до еритроміцину, азитроміцину.

На рис. 1 відображено розподіл за рівнем чутливості до АБ Гр- і на рис. 2 — Гр+ бактерій, які належать до першої групи та виділені з черевної порожнини.

Серед Гр- ізолятів *Acinetobacter* spp. чутливий до фосфоміцину, колістину і тайгецикліну, 100% стійкий щодо цефалоспоринів, меропенему, піперацилін-тазобактаму, амікацину, фторхінолонів. *E. coli* чутлива до меропенему у 67 % досліджень і 33 % відносно амікацину, фосфоміцину і тайгецикліну, резистентність спостерігалася у 100 % до пеніцилінів, цефалоспоринів, фторхінолонів, піперацилін-тазобактаму, у 67 % — до амікацину й 33 % — меропенему. *Kl. oxytoca* сприйнятлива до меропенему, фосфоміцину, тайгецикліну в 100 % досліджень, резистентна повністю щодо пе-

ніцилінів, цефалоспоринів, піперацилін-тазобактаму, амікацину і фторхінолонів. *Proteus mirabilis* у 100 % випадків досліджень чутливий до меропенему, амікацину, фторхінолонів, фосфоміцину. 100% нечутливість відносно пеніцилінів, цефалоспоринів, піперацилін-тазобактаму.

S. saprophyticus — єдиний Гр+ збудник, виділений у першій групі посіву черевної порожнини, чутливий щодо ванкомицину і тайгецикліну та стійкий до пеніцилінів, цефалоспоринів, макролідів.

На рис. 3, 4 відображено результати антибіотикограми Гр- та Гр+ ізолятів другої групи з рани черевної порожнини.

Acinetobacter spp. виявив чутливість до піперацилін-тазобактаму і амікацину в 67 % досліджень та 100-відсоткову стійкість щодо цефалоспоринів і меропенему, фосфоміцину — 67 %, піперацилін-тазобактаму — 33 %. *E. coli* сприйнятлива до тайгецикліну й амікацину в 50 % та до амікацину в 25 % досліджень; резистентність до фосфоміцину, амікацину — 75 % і 50 % відповідно, 100% нечутливість щодо впливу пеніцилінів, цефалоспоринів, меропенему, піперацилін-тазобактаму, фторхінолонів. *Klebsiella* spp. в 60 % досліджень показала сприйнятливості до меропенему, амікацину, фосфоміцину і в 40 % відносно тайгецикліну; 100-відсоткова резистентність до пеніцилінів, цефалоспоринів, піперацилін-тазобактаму, фторхінолонів та 40-відсоткова щодо меропенему, амікацину, фосфоміцину. *Proteus mirabilis* резистентний відносно всіх досліджуваних антибіотиків. *Ps. aeruginosa* чутлива щодо амікацину в 72 %, меропенему, фосфоміцину, колістину — в 29 %, цефалоспоринів — в 4 % досліджень. Стійкість до піперацилін-тазобактаму, фторхінолонів — 100 %, цефалоспоринів — 96 %, меропенему і фосфоміцину — 72 %, амікацину — 29 %.

Enterococcus spp. сприйнятливий щодо пеніцилінів у 53 %, фторхінолонів — 80 %, фосфоміцину — 60 %, ванкомицину — в 20 % дослідів. Несприйнятливий у 47 % відносно пеніцилінів, 20 % — фторхінолонів і фосфоміцину. *St. anhaemolyticus* чутливий до всіх досліджуваних антибіотиків. *Staphylococcus* spp. сприйнятливий щодо пеніцилінів і макролідів у 100 % дослідів, цефалоспоринів — 80 %, фторхінолонів — у 50 %. Спостерігалася 20-відсоткова стійкість до цефалоспоринів.

Графічне відображення результатів антибіотикограми мокроти першої групи — на рис. 5 для Гр- мікроорганізмів та на рис. 6 — для Гр+.

Acinetobacter spp. чутливий щодо меропенему і фосфоміцину в 100 % досліджень; щодо амікацину, тайгецикліну — в 50 %. Стійкість до цефалоспоринів і піперацилін-тазобактаму — 100 %, амікацину — 50 %. *Ps. aeruginosa* сприйнятлива відносно колістину в 67 % дослідів; резистентна в 100 % до цефалоспоринів, меропенему, амікацину, фосфоміцину та в 33 % до колістину.

Єдиний Гр+ збудник першої групи, виділений із мокроти, — *S. saprophyticus*, чутливий до всіх досліджуваних АБ.

Результати антибіотикограми мікроорганізмів другої групи, виділених із мокроти, — на рис. 7 для Гр- збудників і на рис. 8. — для Гр+.

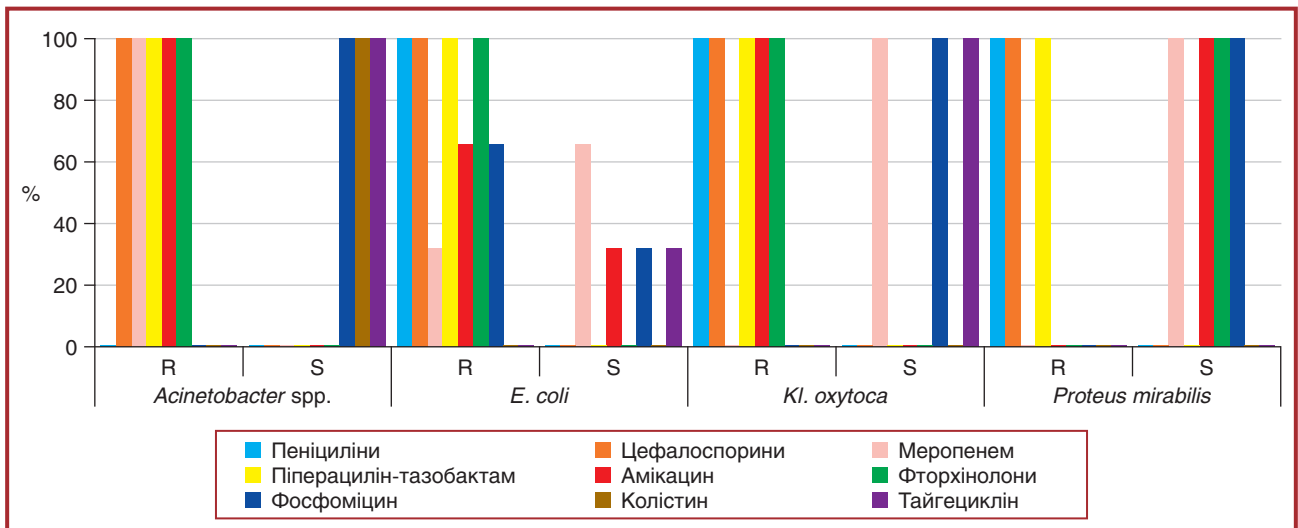


Рисунок 1. Розподіл Гр– збудників за рівнем чутливості до АБ з першої групи, виділених із черевної порожнини

Acinetobacter spp. чутливий до піперацилін-тазобактаму, амікацину, фосфоміцину, тайгецикліну в 33 % і щодо цефалоспоринів — 8 %. Резистентний у 100 % до меропенему, у 92 % — до цефалоспоринів і піперацилін-тазобактаму, в 67 % — до амікацину. *Kl. oxytoca* сприйнятлива відносно фосфоміцину — 100 %, фторхінолонів — 50 %. До пеніцилінів, цефалоспоринів, меропенему, піперацилін-тазобактаму, амікацину стійкість 100 %, фторхінолонів — 50 %. *Kl. pneumoniae* чутлива щодо меропенему і фосфоміцину в 75 % дослідів, амікацину — в 50 %. Резистентність до пеніцилінів, цефалоспоринів, піперацилін-тазобактаму, фторхінолонів — 100 %, до амікацину і меропенему — 50 і 25 % відповідно. *Ps. aeruginosa* чутлива до колістину в 86 % досліджень, амікацину — 57 %, меропенему — 14 %, пеніцилінів — в 7 %. Стійкість відносно пеніцилінів становить 93 %, меропенему — 86 %, фосфоміцину — 57 %, амікацину — 43 %.

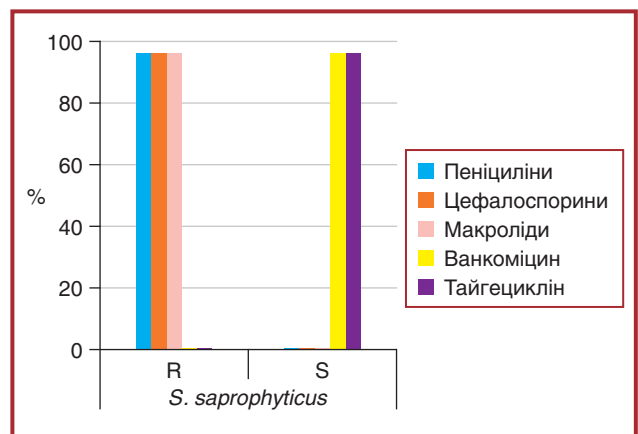


Рисунок 2. Розподіл Гр+ збудників за рівнем чутливості до АБ з першої групи, виділених із черевної порожнини

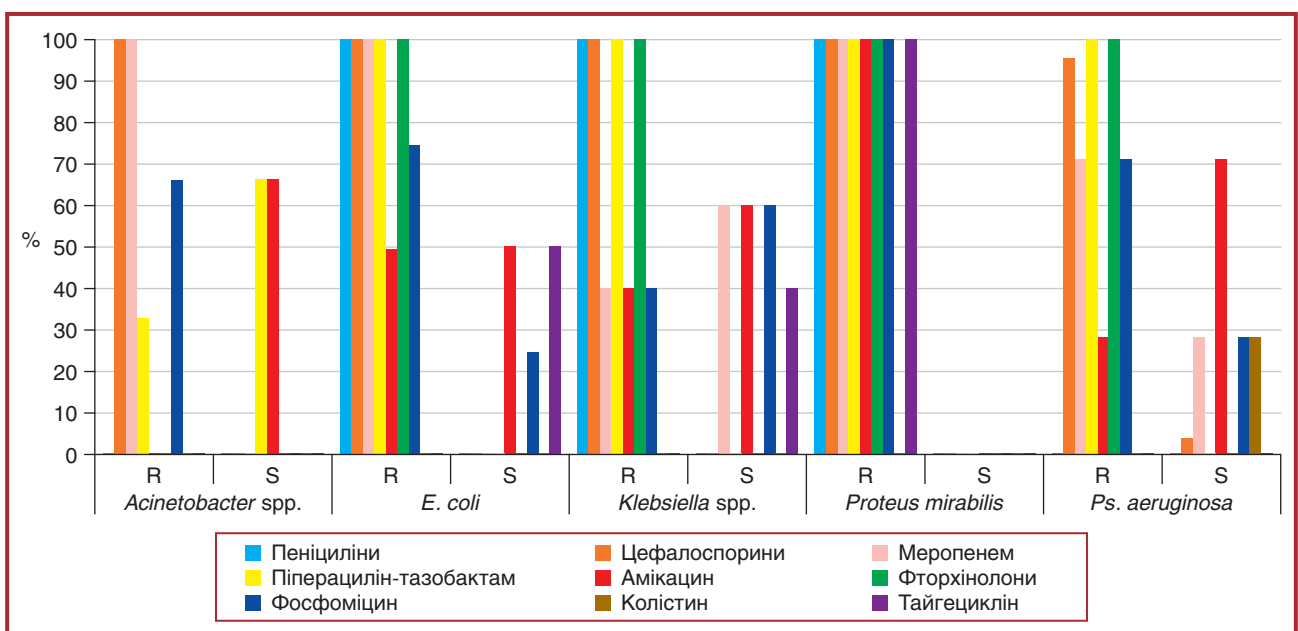


Рисунок 3. Розподіл Гр– збудників за рівнем чутливості до АБ з другої групи, виділених із черевної порожнини

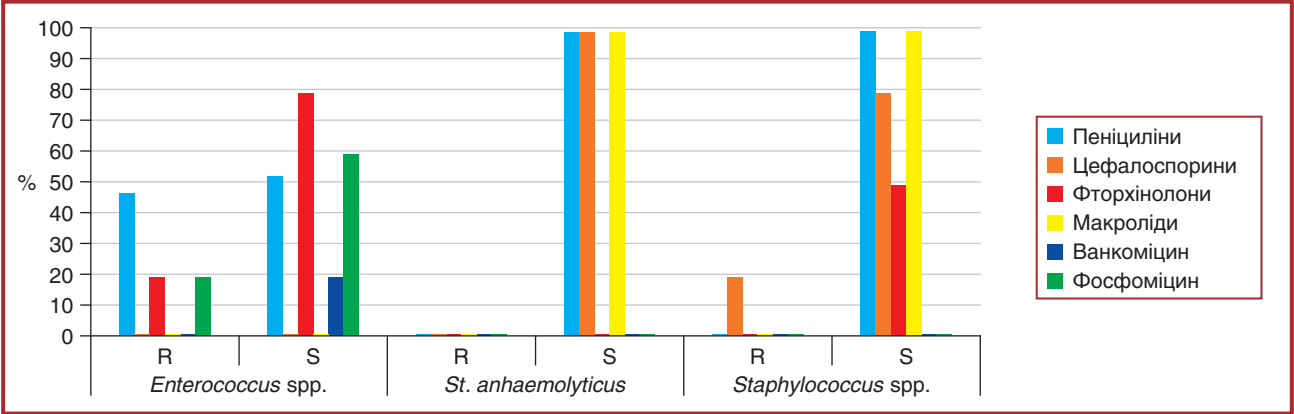


Рисунок 4. Розподіл Гр+ збудників за рівнем чутливості до АБ з другої групи, виділених із черевної порожнини

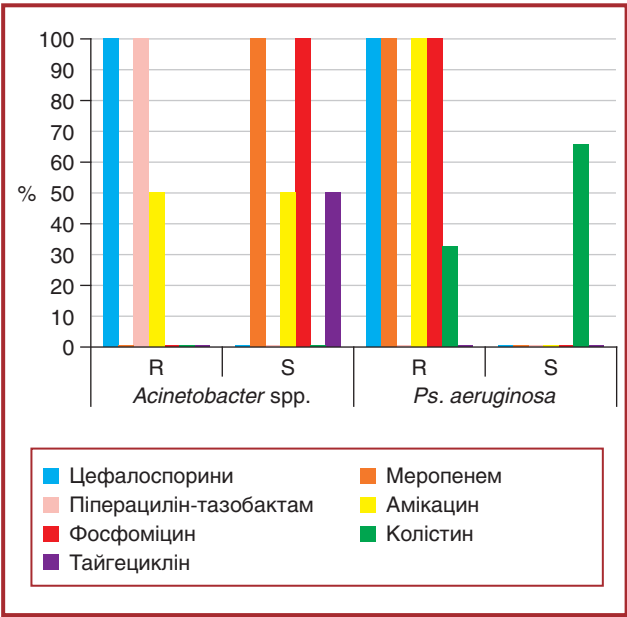


Рисунок 5. Розподіл Гр- збудників за рівнем чутливості до АБ з першої групи, виділених із мокроти

Enterobacter spp. чутливий в 67 % досліджень до колістину, фосфоміцину, амікацину та в 33 % до пеніцилінів, меропенему, піперацилін-тазобактаму. Резистентність 67 % відносно пеніцилінів, цефалоспоринов, фторхінолонів, 33 % до меропенему, піперацилін-тазобактаму, фосфоміцину. *S. aureus* сприйнятливий до фторхінолонів, ванкоміцину, лінезоліду, стійкий до пеніцилінів, цефалоспоринов, макролідів. *S. saprophyticus* чутливий до ванкоміцину, стійкий щодо пеніцилінів, цефалоспоринов, фторхінолонів, макролідів. *St. mitis* сприйнятливий до пеніцилінів і фторхінолонів у 50 %

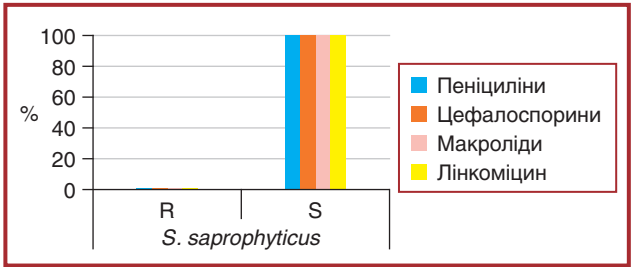


Рисунок 6. Розподіл чутливості Гр+ збудника до АБ з першої групи, виділеного із мокроти

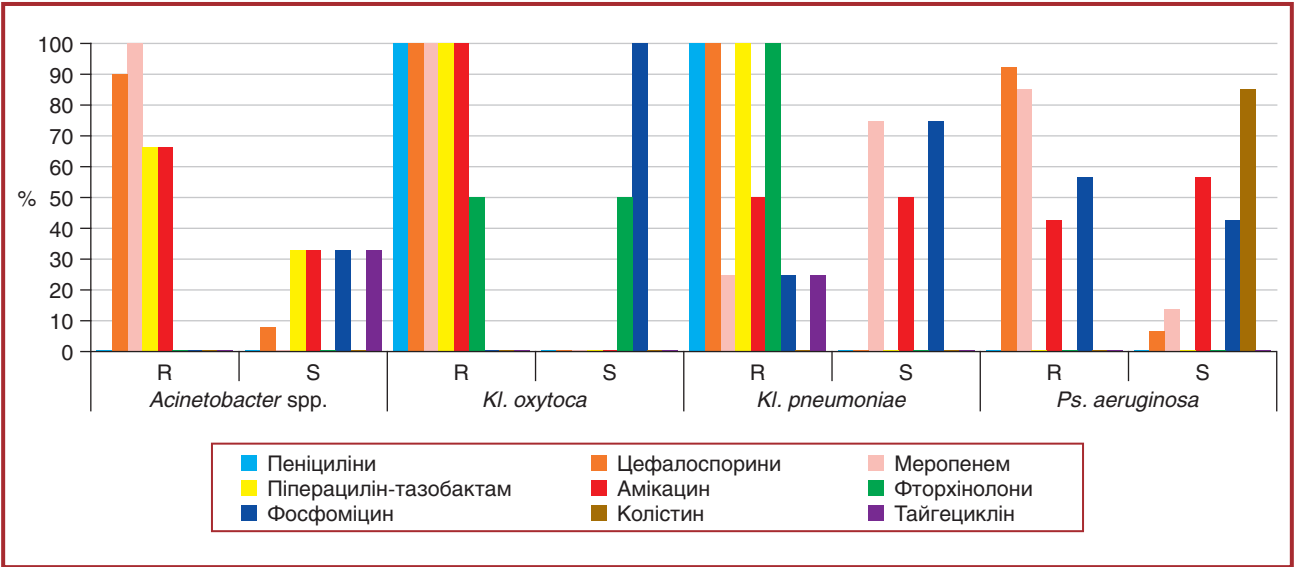


Рисунок 7. Розподіл Гр- збудників за рівнем чутливості до АБ з другої групи, виділених із мокроти

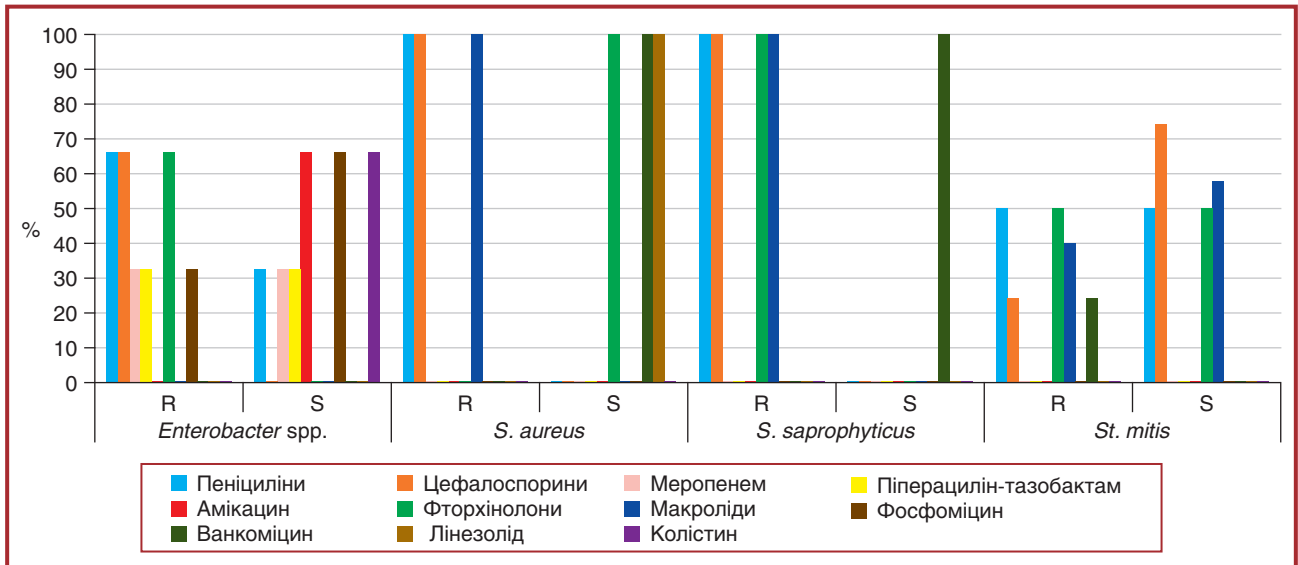


Рисунок 8. Розподіл Gr+ збудників за рівнем чутливості до АБ з другої групи, виділених із мокроти

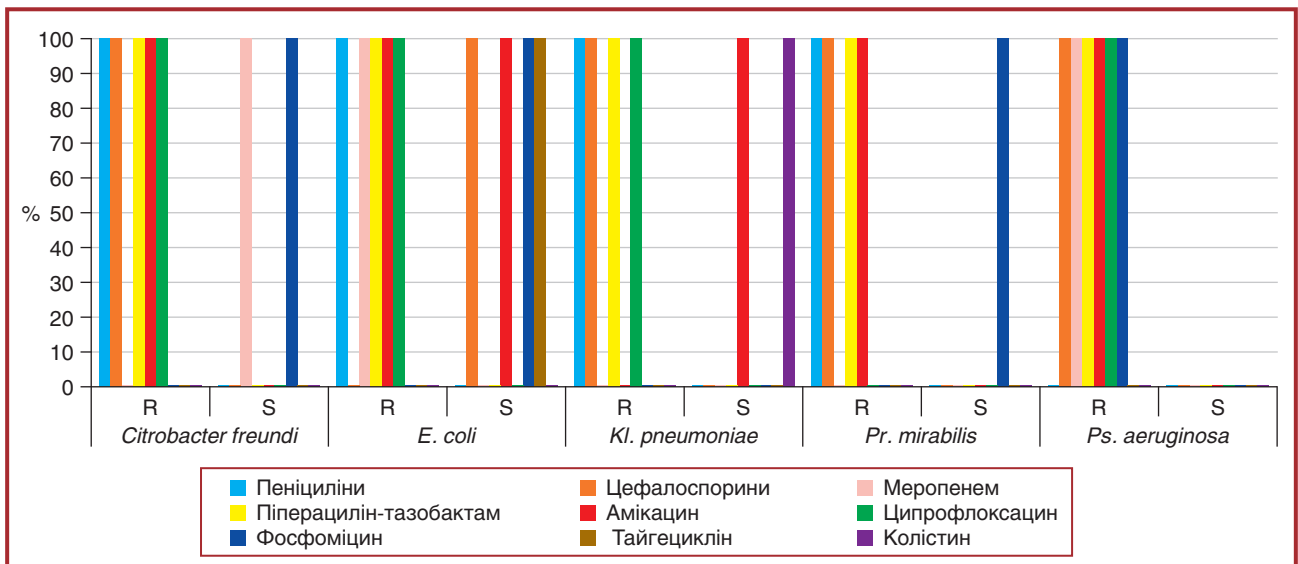


Рисунок 9. Розподіл Gr- збудників за рівнем чутливості до АБ з першої групи, виділених із сечі

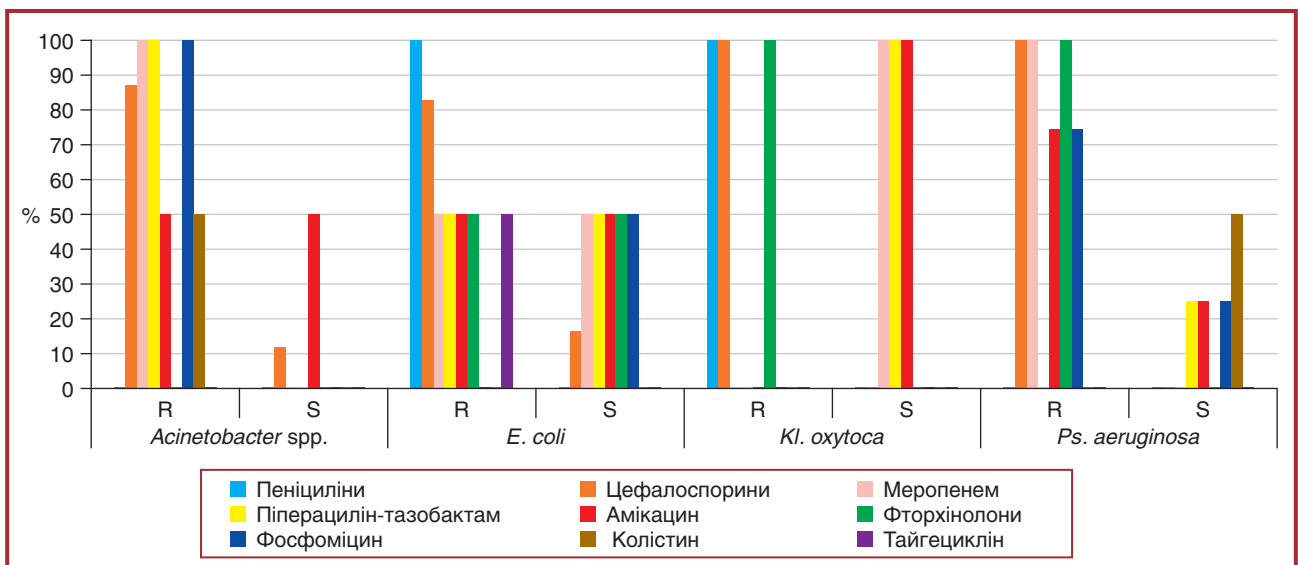


Рисунок 10. Розподіл Gr- збудників за рівнем чутливості до АБ з другої групи, виділених із сечі

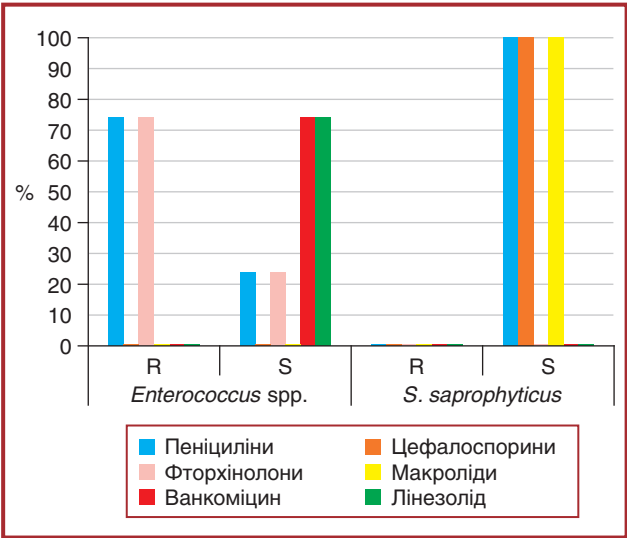


Рисунок 11. Розподіл Гр+ збудників за рівнем чутливості до АБ з другої групи, виділених із сечі

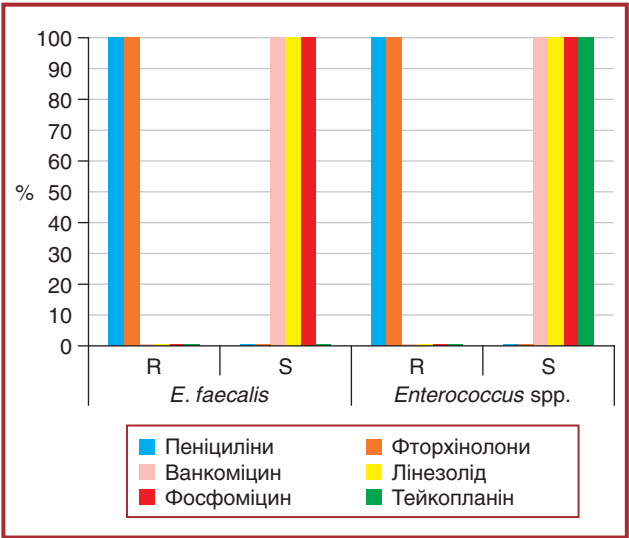


Рисунок 12. Розподіл Гр+ збудників за рівнем чутливості до АБ з першої групи, виділених із крові

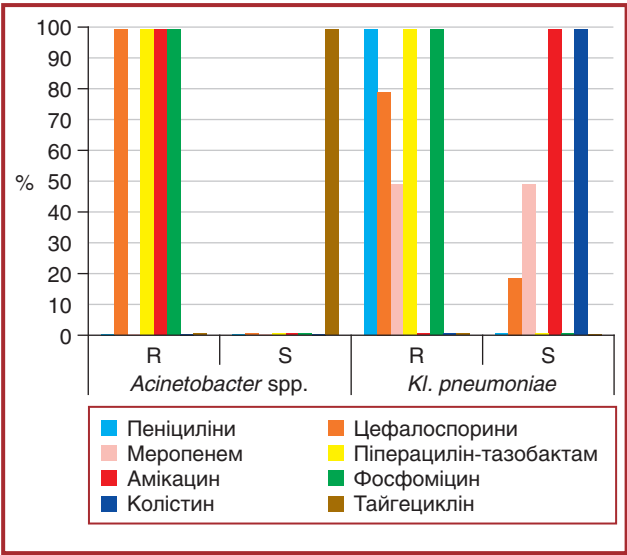


Рисунок 13. Розподіл Гр- збудників за рівнем чутливості до АБ з другої групи, виділених із крові

досліджень, цефалоспоринів і макролідів — 75 та 58 % відповідно. Резистентність 50 % до пеніцилінів, фторхінолонів, відносно макролідів — 42 %, цефалоспоринів, ванкоміцину — 25 %.

Із сечі в першій групі виділені лише Гр- мікроорганізми, розподіл чутливості яких подано на рис. 9. Антибіотикограма Гр- збудників, зарахованих до другої групи, — на рис. 10, а Гр+ — на рис. 11.

Citrobacter freundii чутливий до меропенему і фосфоміцину, стійкий щодо пеніцилінів, цефалоспоринів, піперацилін-тазобактаму, амікацину і ципрофлоксацину. *E. coli* сприйнятлива до цефалоспоринів, фосфоміцину, тайгецикліну, резистентна відносно інших антибіотиків, які тестувалися. *Kl. pneumoniae*, згідно з результатами посіву, чутлива щодо амікацину і колістину, резистентна до решти препаратів, які перевірялися. *Pr. mirabilis* виявив чутливість щодо фосфоміцину і стійкість до інших антибіотиків, які перевірялися. *Ps. aeruginosa* була резистентною щодо всіх досліджуваних препаратів.

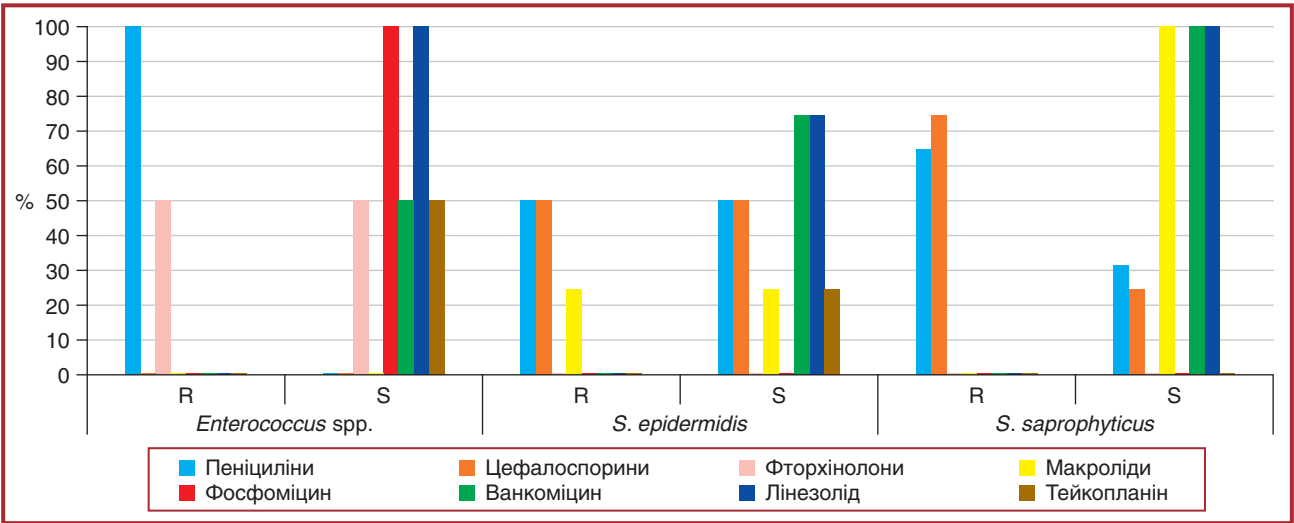


Рисунок 14. Розподіл Гр+ збудників за рівнем чутливості до АБ з другої групи, виділених із крові

У другій групі серед Гр– мікроорганізмів, виділених із сечі, чутливість *Acinetobacter* spp. до цефалоспоринов та амікацину становила 12 і 50 % відповідно. Резистентність відносно цефалоспоринов — 88 %, амікацину та колістину — 50 %, меропенему, піперацилін-тазобактаму, фосфоміцину — 100 %. *E. coli* виявила чутливість та стійкість в 50 % до таких антибіотиків: меропенему, піперацилін-тазобактаму, амікацину, фторхінолонів. 100- і 50-відсоткова резистентність спостерігалася щодо пеніцилінів, тайгецикліну. *Kl. oxytoca* сприйнятлива до меропенему, піперацилін-тазобактаму, амікацину та стійка до пеніцилінів, цефалоспоринов, фторхінолонів. *Ps. aeruginosa* чутлива в 50 % випадків дослідження до колістину і 25 % щодо піперацилін-тазобактаму, амікацину, фосфоміцину. 100% резистентність виявлена відносно цефалоспоринов, меропенему, фторхінолонів, 75% — до амікацину та фосфоміцину.

У другій групі Гр+ збудників, виділених із сечі, *Enterococcus* spp. чутливий у 25 % випадків дослідів щодо пеніцилінів і фторхінолонів та в 75 % до ванкоміцину й лінезоліду. Стійкість в 75 % збудників була щодо пеніцилінів та фторхінолонів. *S. saprophyticus* сприйнятливий до всіх досліджуваних антибіотиків.

Із крові в першій групі ізольовано тільки Гр+ збудники, розподіл яких за рівнем сприйнятливості до антибіотиків відображений на рис. 12. Спектр чутливості збудників, виділених із крові хворих другої групи, подано на рис. 13 для Гр– і на рис. 14 — для Гр+.

У першій групі Гр+ збудників, виділених із крові, *E. faecalis* чутливий до ванкоміцину, лінезоліду і фосфоміцину; резистентний до пеніцилінів та фторхінолонів, як і *Enterococcus* spp., що виявив чутливість відносно таких антибіотиків, як ванкоміцин, лінезолід, фосфоміцин, тейкопланін.

У другій групі Гр– мікроорганізмів із крові виділено *Acinetobacter* spp., чутливий до тайгецикліну і стійкий до решти препаратів, щодо яких проводилася перевірка. *Kl. pneumoniae* сприйнятлива у 100 % випадків досліджень до амікацину і колістину, в 50 % та 20 % щодо меропенему і цефалоспоринов відповідно. Резистентність відзначена у 100 % випадків до пеніцилінів, піперацилін-тазобактаму, фосфоміцину, у 80 та 50 % щодо пеніцилінів і меропенему відповідно.

У другій групі Гр+ збудників, виділених із крові, *Enterococcus* spp. в 100 % випадків досліджень чутливий до фосфоміцину і лінезоліду, 50 % — до фторхінолонів, ванкоміцину, тейкопланіну. Резистентність була 100 % щодо пеніцилінів і 50 % до фторхінолонів. *S. epidermidis* в 75 % сприйнятливий відносно ванкоміцину, лінезоліду, 50 % — до цефалоспоринов, пеніцилінів, 25 % — макролідів, тейкопланіну. Стійкість в 50 % випадків спостерігалася щодо пеніцилінів і цефалоспоринов, 25 % макролідів. *S. saprophyticus* показав 100-відсоткову чутливість до макролідів, ванкоміцину, лінезоліду, 33 і 25 % відповідно для пеніцилінів, цефалоспоринов. Резистентність в 67 % виявлена до пеніцилінів та в 75 % щодо цефалоспоринов.

Висновки

Проведено аналіз мікробіологічної структури виділень із рани черевної порожнини, мокроти, сечі та крові хворих із пораненнями черевної порожнини, який показав, що запальний процес ініціюється переважно Гр– паличками, в меншій кількості — Гр+ коками. В подальшому відбувається приєднання нозокоміальних збудників, в основному через Гр– флору.

Штами, виділені при першому посіві середовища, мають значну резистентність до антибактеріальних препаратів, яка не зменшується у подальших дослідженнях, після приєднання внутрішньолікарняних збудників, що вказує на необхідність постійного періодичного контролю антимікробної терапії.

Порівняння антибіотикограм показали переважання резистентності Гр– штамів, збільшення необхідності частішого використання АБ резерву, що у поєднанні з тривалістю захворювання сприяє формуванню резистентності до останніх. Відмічена значна стійкість відносно пеніцилінів серед грамнегативних мікроорганізмів і переважне збереження чутливості до цієї групи препаратів для грампозитивних. У подальшому спостерігається тенденція до розширення резистентності в обох групах дослідження, Гр– і Гр+ бактерії залишаються чутливими переважно до антибіотиків резерву.

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

Внесок авторів у підготовку статті: Горошко В.Р. — концепція і дизайн дослідження; Кришевський Ю.П. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту, оформлення таблиць, діаграм.

Список літератури

1. Хоменко І.П., Біленький В.А., Шипілов С.А., Михайлухов Р.М., Негодуйко В.В. Хірургічна тактика у постраждалих з вогнепальними пораненнями діафрагми на спеціалізованому етапі надання медичної допомоги в умовах сучасного збройного конфлікту. *Фотобіологія та фотомедицина*. 2019. № 27. С. 15-22. doi: 10.26565/2076-0612-2019-27-02.
2. Трихліб В.І., Дуда О.К., Майданюк В.П., Ткачук С.І., Завроцький О.І. Особливості вогнепальних і мінно-вибухових поранень (огляд літератури). *Здоров'я суспільства*. 2015. № 4(1–2). С. 48–58.
3. Трутяк І.Р., Філь А.Ю., Медзин В.І., Трутяк Р.І. Хірургічне лікування наслідків сучасної бойової травми. *Травма*. 2017. № 4. С. 58–62. doi: 10.22141/1608-1706.4.18.2017.109345.
4. Полянський І.Ю., Гринчук Ф.В., Білоокій В.В. та ін. Гострий перитоніт на сучасному етапі — проблеми, здобутки і перспективи. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2014. № 13. С. 83–87. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.13.1.2014.21>.
5. Криштафор Д.А., Клизуненко Е.Н., Криштафор А.А. Сравнительная характеристика политравмы мирного времени и боевой травмы в стационаре III уровня. *Медицина неотложных состояний*. 2019. № 3(98). С. 127–133. doi: 10.22141/2224-0586.3.98.2019.165490.

6. Хоменко І.П., Герасименко О.С., Єнін Р.В., Галушка А.М., Казмірчук А.П. Особливості хірургічного лікування вогнепальних поранень живота. *Клінічна хірургія*. 2018. № 9. С. 71–74. doi: 10.26779/2522-1396.2018.09.71.

7. Хоменко І.П., Цема Є.А., Тertiшній С.В., Шклярович П.О. Динаміка мікробної контамінації вогнепальної рани під час комплексного хірургічного лікування. *Хірургія України*. 2018. № 1. С. 7–13.

8. Саволок С.І., Гудзь М.А., Жмур А.А. Динаміка імунного статусу хворих на гнійний перитоніт. *Галицький лікарський вісник*. 2016. № 3(23). С. 31–34. doi: 10.21802/gmj.2016.3.40.

9. Роцин Г.Г., Іванов В.І., Дорош В.М. Ризик розвитку нозокоміальної інфекції в постраждалих із тяжкою поєднаною абдомінальною травмою. *Травма*. 2015. № 4. С. 41–46.

10. Устойчивость к противомикробным препаратам [Електронний ресурс]. URL: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/ru/> (дата звернення: 10.05.2020).

Отримано/Received 25.01.2020

Рецензовано/Revised 17.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 05.03.2020 ■

Кришевский Ю.П.¹, Горошко В.Р.²

¹ Українська військово-медична академія, г. Київ, Україна

² Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», г. Київ, Україна

Антибиотикорезистентность и чувствительность микроорганизмов, выделенных у больных с ранениями брюшной полости

Резюме. *Актуальность.* С начала вооруженного конфликта на Востоке Украины значительно увеличилась актуальность лечения военнослужащих с огнестрельными ранениями брюшной полости. Летальность после таких повреждений составляет около 31 %. Ранения, полученные в ходе боевых действий, — загрязненные и инфицированные с момента ранения. Во время пребывания больного в стационаре и отделениях интенсивной терапии более 10 суток на 50 % увеличивается вероятность присоединения нозокомиальных штаммов и возможного процесса динамического изменения возбудителей заболевания. *Цель:* изучить изменение чувствительности и резистентности микроорганизмов при ранениях брюшной полости. *Материалы и методы.* Выполнен ретроспективный анализ 15 медицинских карт стационарных больных с ранениями брюшной полости и не менее чем двумя микробиологическими посевами. Исследовались результаты посевов и чувствительности из раны брюшной полости, мокроты и мочи, которые были разделены на 2 группы: первый посев и последующие с каждой среды. *Результаты.* Все раненые были мужского пола, средний возраст которых составил $31,9 \pm 10,4$ года, средняя продолжительность стационарного лечения — $48,6 \pm 31,4$ койко-дня. У всех больных отмечались ранения полых органов брюшной полости. Летальность составила 33 %. Выделено 106 культур микроорганизмов.

Полученные результаты показали изменение видового и количественного состава бактерий между первой и второй группами по каждому биологическому материалу. Имеется количественное преобладание грамотрицательной флоры над грамположительной. Во время исследования чувствительности микроорганизмов к антибиотикам наблюдается преобладание устойчивости грамотрицательных штаммов над грамположительными. Характерна значительная устойчивость к пенициллинам среди грамотрицательных микроорганизмов и преимущественное сохранение чувствительности к данной группе препаратов для грамположительных. В дальнейшем наблюдалась тенденция к расширению резистентности в обеих группах исследования, грамотрицательные и грамположительные бактерии остаются чувствительными преимущественно к антибиотикам резерва. *Выводы.* Из микробиологической структуры следует изменение видового состава и увеличение количества микроорганизмов в сторону превалирования грамотрицательной флоры. Во время длительного лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии происходит присоединение нозокомиальных микроорганизмов с расширенной резистентностью, в том числе к резервным препаратам.

Ключевые слова: ранения брюшной полости; антибиотикорезистентность; антибиотикотерапия

Yu. P. Kryshevskiy¹, V. R. Horoshko²

¹ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

² National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

Antibiotic resistance and sensitivity of microorganisms isolated in patients with abdominal injuries

Abstract. *Background.* Since the beginning of the armed conflict in the Eastern Ukraine, the urgency of treating servicemen with various injuries has significantly increased, in particular those with penetrating abdominal injuries. Wounds received in combat conditions are contaminated and infected from the moment of injury. During the patient's stay in the hospital and intensive care units for more than 10 days, the risk of nosocomial infection increases by 50 %, and the process of dynamic change of pathogens and their antibiotic resistance during treatment is possible. Objective: to study the antibiotic resistance and susceptibility of microorganisms in abdominal injuries. *Materials and methods.* A retrospective analysis was performed of medical histories of 15 inpatients with abdominal injuries and no less than two microbiological cultures. The results of cultures and sensitivity from the wound of the abdominal cavity, sputum and urine were studied, which were divided into 2 groups: the first culture and the next ones of each biological material. *Results.* All the wounded people were males. Their average age was 31.9 ± 10.4 years, the average duration of inpatient treatment was 48.6 ± 31.4 bed-days. All patients had injuries to the hollow organs of the abdominal cavity. The mortality rate was

33 %. We have isolated 106 cultures of microorganisms. The obtained results showed a change in the species and quantitative composition of bacteria between the first and second groups from each biological material. There is a quantitative predominance of Gram-negative flora over Gram-positive. During the study of the sensitivity of bacteria to antibiotics, there was a predominance of resistance of Gram-negative strains over Gram-positive ones. A significant resistance to penicillins is typical for Gram-negative microorganisms and the predominant preservation of sensitivity to this group of drugs — for Gram-positive. Subsequently, there is a tendency to increased resistance in both study groups, Gram-negative and Gram-positive bacteria remain sensitive mainly to reserve antibiotics. *Conclusions.* A change in the species composition and an increase in the number of microorganisms towards the prevalence of Gram-negative flora follow from the microbiological structure. During long-term treatment in the intensive care unit, there is the accession of nosocomial microorganisms with extended resistance, in particular to reserve antibiotics.

Keywords: antibiotic resistance; antibiotic therapy; abdominal injuries

УДК 616.132.2-008.6-07-08 (075.8)

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212226

Загуровський В.М., Калайтан Н.Л.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Національний аерокосмічний університет ім. М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут»,
м. Харків, Україна

Психологічна дезадаптація при гострих коронарних станах

Резюме. Актуальність. Гострі порушення коронарного кровообігу займають значне місце серед патології серцево-судинної системи. Зараз є можливості в нагальному часі позбутися їх фатального впливу. Такі маніпуляції, як аортокоронарне шунтування, стентування, тромболітична терапія, дозволяють деякою мірою назавжди вирішити проблему порушення коронарного кровообігу. Але як самі невідкладні стани, так і їх лікування залишають сліди на психічній сфері хворого, викликаючи психічні порушення, вплив реальних і надуманих подальших загроз для хворого, розвиток різних обмежень в сферах життя. В подальшому досить часто виникають грізні рецидиви та ускладнення, що пов'язані з порушеннями коронарного кровообігу. **Мета дослідження:** наведене дослідження спрямоване на вивчення характеристик впливу стресового стану під час перенесених гострих порушень коронарного кровообігу на подальший стан психічної сфери особистості хворих. **Матеріали та методи.** В дослідженні брали участь 168 хворих на ішемічну хворобу серця віком 55–65 років, з яких 64 перенесли екстрено проведене аортокоронарне шунтування з приводу оклюзії коронарної артерії, 54 — стентування коронарних артерій, 50 — тромболітичну терапію. До групи порівняння увійшло 56 хворих з неускладненою формою ішемічної хвороби серця. Дослідження проведено в амбулаторних умовах через 30–45 днів після виписки з лікарні. Для обстеження застосовували клініко-патологічне дослідження, психодіагностичне з використанням методик: шкала Спілбергера — Ханіна для визначення особистісної й ситуативної тривожності, тест «Діагностика копінг-стратегій Хайма», опитувальник якості життя Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗЯЖ-100). Результати оброблялись статистичними методами з врахуванням вірогідності. **Результати.** Після проведення терапії гострого порушення коронарного кровообігу з застосуванням аортокоронарного шунтування, стентування та тромболітизму хворі перебувають у стресовому стані. Це зумовлено як гострою психічною травмою при розвитку гострого порушення коронарного кровообігу, так і самим процесом терапії. Крім того, у них виявляються прояви хронічного стресового стану. Це зумовлено наявністю загроз повторних гострих порушень коронарного кровообігу та ускладнень. Найбільш виражені стресові стани виявлені при проведенні тромболітичної терапії. Після терапії гострого порушення коронарного кровообігу у пацієнтів встановлено наявність явищ дезадаптації, які найбільш виражені після тромболітичної терапії. Це зумовлено наявністю стресового стану, необхідністю відмови від звичних копінг-стратегій та освоєння нових (адаптивних, компенсаторних) стратегій. Наявність стресового стану та явища дезадаптації значно погіршують якість життя після терапії та змінюють значимість для особистості сфер життя. Наявність психічних змін після терапії свідчить про необхідність проведення психокорекції. Наведена орієнтовна схема психокорекції з урахуванням індивідуальних особистісних характеристик та проявів дозволила значно нівелювати психічні зміни. **Висновки.** Подальші дослідження слід спрямовувати на індивідуалізацію методів психокорекції психічного стану після терапії гострого порушення коронарного кровообігу.

Ключові слова: гостре порушення коронарного кровообігу; реперфузія; психічні зміни; стрес; дезадаптація; якість життя; психокорекція

© «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: Загуровський Володимир Михайлович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, професор кафедри медицини невідкладних станів і медицини катастроф, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: zagvl@ukr.net; контактний тел.: +38 (050) 954-55-61.

For correspondence: Vladimir Zagurovsky, MD, PhD, Senior Research Fellow, Professor at the Department of emergency medicine and medicine of disasters, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: zagvl@ukr.net; contact tel.: +38 (050) 954-55-61.

Вступ

Порушення коронарного кровообігу займають значне місце серед патологій серцево-судинної системи. На сьогодні технології дозволяють на ранніх етапах патологічного процесу позбутися фатального впливу порушення коронарного кровообігу. Звичайно, це стосується нагального часу розвитку порушень. Такі маніпуляції, як аортокоронарне шунтування (АКШ), стентування, тромболітична терапія, дозволяють деякою мірою назавжди вирішити проблему порушення коронарного кровообігу [1–3]. Але як самі невідкладні стани, так і їх лікування залишають досить глибокі сліди на психічній сфері хворого. Не слід скидати з рахунку впливи реальних і надуманих подальших загроз для здоров'я та життя хворого [4–8]. Вони призводять до розвитку різних обмежень в сферах життя. Досить часто виникають грізні рецидиви та ускладнення, що пов'язані з порушеннями коронарного кровообігу.

Мета дослідження: наведене дослідження спрямоване на вивчення характеристик впливу стресового стану під час перенесених гострих порушень коронарного кровообігу на подальший стан психічної сфери особистості хворих.

Матеріали та методи

В дослідженні брали участь 168 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) від 55 до 65 років, з яких 64 перенесли екстрено проведене з приводу оклюзії коронарної артерії АКШ (ГД1); 54 — стентування коронарних артерій (ГД2); 50 — тромболітичну терапію (ГД3). Групу порівняння становили 56 хворих з неускладненою формою ІХС (ГП). Перед дослідженням хворі надавали інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболювання (форма № 003-6/о) та інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних, згідно з Наказом МОЗ України № 110 від 14.02.2012 року. Протокол дослідження було складено відповідно до Гельсінської декларації. Дослідження проведено в амбулаторних умовах через 30–45 днів після виписки з лікарні. Для обстеження застосовували клініко-патологічне дослідження, психодіагностичне з використанням методик: шкала Спілбергера — Ханіна для визначення особистісної й ситуативної тривожності [9], тест «Діагностика копінг-стратегій Хайма» [10], опитувальник якості життя Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗЯЖ-100) [11]. Результати оброблялись статистичними методами з вирахуванням вірогідності.

Результати та обговорення

Після проведення й закінчення відповідного лікування пацієнти відправлялись для продовження необхідної терапії в амбулаторних умовах. Однак це стосувалось соматичного статусу членів груп дослідження. На тлі цього проводилось дослідження стану психічної сфери.

Усі учасники тою чи іншою мірою відзначали у себе наявність стресового стану в вигляді занепокоєння, напруги, тривоги, страху, зниження настрою, працездатності, зниження та звуження інтересів у різних сферах життя, падіння суб'єктивного почуття якості

та повноти життя. Дослідження рівнів реактивної та особистісної тривожності виявило підтвердження наявності у пацієнтів стресового стану (табл. 1). В учасників усіх груп дослідження рівні реактивної та особистісної тривожності були вірогідно вищі, ніж у ГП. Це підтверджувало наявність у них стресового стану. При порівнянні між групами дослідження встановлено більшу вираженість стресу в учасників ГД1, що пояснюється післяопераційним станом і перенесеними загрозами гострого порушення коронарного кровообігу. Менш виражена картина спостерігалась в учасників ГД3, що пов'язувалось з невідкладним станом та лікуванням після тромболізу. Найменш виражені прояви виявлялись після проведеного стентування. Можливо, це пояснювалось мінімальною травматичністю стентування та значним покращенням соматичного стану без подальшого навантаження на психічну сферу.

Однак у всіх учасників ГД були присутні прояви стресового стану, що пов'язувалось з наявністю загрози повторного розвитку гострого порушення коронарного кровообігу, особливо після тромболітичної терапії. Група стентування займала проміжне положення через загрозу облітерації стента та необхідність його повторного проведення або АКШ. У групі після АКШ тривога з приводу подальшого погіршення була значно нижчою.

Звичайно, розвиток гострого порушення коронарного кровообігу з подальшим його лікуванням та необхідністю зміни способів поведінки, підтримуючої терапії та слідові прояви стресового стану й загрози в перспективі не можуть не впливати на копінг-стратегії особистості. Нами для їх дослідження було застосовано методику діагностики копінг-стратегій Хайма. Проаналізовано стан когнітивних, емоційних і поведінкових копінг-стратегій особистості хворих (табл. 2). Встановлена суттєва різниця як між категоріями стратегій, так і залежно від проведеного лікування невідкладного стану. У хворих після АКШ серед когнітивних стратегій значно почастишали стратегії самоконтролю, розгубленості та установки самооцінки. Відсутні стратегії набуття сенсу, дисимуляції та релігійності. Усі вони є відносно продуктивними, за виключенням непродуктивної розгубленості та покори. Відсутня продуктивна стратегія аналізу проблем. Подібні, але менш виражені

Таблиця 1. Рівні тривожності при гострих серцево-судинних станах ($M \pm m$)

Група	Реактивна тривожність	Особистісна тривожність
ГД1 (n = 64)	51,35 ± 1,18 p*** p ₁ ***	40,78 ± 1,32 p ₁ *** p ₄ ***
ГД2 (n = 54)	32,31 ± 1,01 p ₁ *** p ₂ *** p ₃ *** p ₄ ***	34,06 ± 0,87 p ₁ ** p ₂ ***
ГД3 (n = 50)	47,28 ± 1,15 p*** p ₁ *** p ₂ * p ₃ ***	37,43 ± 1,01 p ₁ *** p ₂ **
ГП (n = 56)	24,18 ± 0,43 p***	28,37 ± 0,38

Примітки: тут і в табл. 3, 4: означення вірогідності: p — між реактивною та особистісною тривожністю; p₁ — між ГП та ГД1, ГД2, ГД3; p₂ — між ГД1 і ГД2, ГД3; p₃ — між ГД2 і ГД3. Ступінь вірогідності: * — < 0,05; ** — < 0,01; *** — < 0,001.

зміни спостерігались в інших ГД. Порівняно з учасниками ГП відзначалось зміщення акцентів з фіксацією на стратегіях, прямо пов'язаних з особистісними інтересами. Серед емоційних стратегій переважали непродуктивні стратегії порівняно з ГП. Серед поведінкових стратегій виявлена залежність від варіантів лікування гострого порушення коронарного кровообігу. Учасники ГД1 більше використовували відносно продуктивні стратегії відволікання, конструктивну активність та пошук допомоги на тлі непродуктивної стратегії активно-го уникнення. Для ГД2 характерна перевага непродуктивних стратегій активного уникнення та відступ на тлі відносно продуктивних — компенсація і відволікання. На відміну від цього учасники ГД3 надавали перевагу продуктивній стратегії співробітництва та відносно продуктивним — пошук допомоги і відволікання. Таким чином, поведінкові стратегії показали залежність від способу терапії гострого порушення коронарного кровообігу, що вказувало на вплив тяжкості способу та подальшого прогнозу результатів. Так, при тром-

болітичній терапії нападу видалення тромбу зовсім не виключає виникнення нового, що потребує змін поведінки хворих на продуктивні стратегії, незалежно від їх емоційного та когнітивного супроводу. Учасники ГД1 і ГД2 тою чи іншою мірою дещо безпечені від невідкладних загроз з боку коронарного кровообігу, що, можливо, пояснює уникнення від використання не притаманних для них стратегій і наявність емоційного, когнітивного та поведінкового дисонансу. Ці чинники, можливо, і призводять до дезадаптивних змін. Таким чином, аналіз копінг-стратегій підтвердив багатофакторні витоки дезадаптації після різних варіантів лікування гострого порушення коронарного кровообігу.

Ефективність використовуваних особистістю копінг-стратегій в поєднанні з наявним психофізичним станом демонструють результати суб'єктивної оцінки якості життя та рівень інтересу в різних сферах за допомогою опитувальників якості життя ВООЗЯЖ-100 (табл. 3). За шкалою G учасники ГД1 та ГД2 майже не відрізнялись від ГП; а показники ГД3 були вірогідно

Таблиця 2. Результати діагностики копінг-стратегій Хайма

Стратегія		ГД1 (n = 64)	ГД2 (n = 54)	ГД3 (n = 50)	ГП (n = 56)
А. Когнітивні копінг-стратегії					
Ігнорування	В	8,45 ± 4,31	16,21 ± 4,43	8,40 ± 4,47	11,03 ± 4,27
Покора	Н	13,60 ± 4,68	19,43 ± 5,36	37,05 ± 4,63	12,31 ± 4,06
Дисимуляція	В	0	0	0	24,16 ± 4,56
Самоконтроль	В	26,52 ± 4,76	21,93 ± 4,78	18,52 ± 5,24	23,41 ± 4,38
Аналіз проблем	П	0	16,34 ± 4,35	08,17 ± 5,02	7,84 ± 4,51
Відносність	В	7,58 ± 4,79	0	21,67 ± 5,32	7,35 ± 4,29
Релігійність	В	0	0	0	0
Розгубленість	Н	23,51 ± 4,69	17,23 ± 4,52	08,07 ± 4,21	0
Надання сенсу	В	0	11,34 ± 5,25	0	0
Установка самооцінки	В	23,15 ± 5,06	0	0	13,84 ± 4,60
Б. Емоційні копінг-стратегії					
Протест	В	8,24 ± 5,03	22,05 ± 4,06	0	7,74 ± 4,38
Емоційне розрядження	Н	24,20 ± 4,32	11,53 ± 4,62	21,35 ± 4,18	0
Придушення емоцій	Н	24,36 ± 4,35	13,17 ± 4,42	30,54 ± 4,62	26,25 ± 4,43
Оптимізм	П	0	0	0	24,17 ± 4,09
Пасивна кооперація	В	0	18,17 ± 4,32	18,33 ± 5,00	8,46 ± 4,37
Покірність	Н	20,45 ± 4,51	0	24,07 ± 4,03	0
Самообвинувачення	Н	0	10,32 ± 5,03	07,88 ± 4,08	10,27 ± 4,82
Агресивність	Н	24,84 ± 5,17	26,62 ± 4,31	0	23,31 ± 4,40
В. Поведінкові копінг-стратегії					
Відволікання	В	21,24 ± 5,03	16,63 ± 4,37	19,50 ± 4,82	15,62 ± 4,38
Альтруїзм	В	0	0	0	7,04 ± 4,58
Активне уникнення	Н	24,16 ± 4,35	30,17 ± 5,12	12,70 ± 4,09	21,59 ± 4,57
Компенсація	В	14,46 ± 5,04	22,12 ± 4,17	6,06 ± 3,74	7,18 ± 4,79
Конструктивна активність	В	23,08 ± 4,62	0	10,07 ± 4,47	24,31 ± 4,47
Відступ	Н	0	23,06 ± 4,07	0	0
Співробітництво	П	0	0	32,45 ± 5,36	16,30 ± 4,34
Пошук допомоги	В	18,07 ± 4,72	9,12 ± 4,07	21,30 ± 4,53	8,17 ± 4,26

нижчі порівняно з усіма групами. Показники фізичної сфери та її субсфер у учасників усіх груп дослідження мали такий самий характер. Це дозволило припустити, що оцінка якості життя в своїй більшості залежить від сприйняття фізичного стану особистості. Оцінка якості психічної сфери серед усіх груп за сукупністю субсфер найвища була в ГД2, а найнижча — у ГД3. Поясненням може бути малотравматичне лікування та відносно спокійні перспективи на майбутнє у ГД2. З іншого боку, у ГД3 продовжувала своє існування загроза повторного

порушення коронарного кровообігу, необхідність слідування різним обмеженням та лікування на тлі спогадів стресових переживань і загроз нападу. Ці чинники й зумовлювали встановлену оцінку якості життя. За сферою рівня незалежності оцінка якості життя була значно гірша у ГД3 порівняно як з ГД1 і ГД2, так і ГП. Причинами, вірогідно, були ті ж чинники, що і для попередньої сфери. Винятком стали оцінки субсфери залежності від ліків і лікування, які були вищі, та субсфери практичної соціальної підтримки — були найнижчі порівняно з ГП.

Таблиця 3. Оцінка якості життя за результатами опитувальника якості життя Всесвітньої організації охорони здоров'я

Шкала	ГД1 (n = 64)	ГД2 (n = 54)	ГД3 (n = 50)	ГП (n = 56)
G — загальна якість життя й стан здоров'я	14,98 ± 0,27	14,78 ± 0,27 $p_1^{**} p_2^{***}$	12,01 ± 0,31 $p^{***} p_1^{***}$	15,22 ± 0,31
F1 — фізичний біль і дискомфорт	14,84 ± 0,32 p^{**}	13,35 ± 0,30 $p_1^{**} p_2^{***}$	11,35 ± 0,33 $p^{***} p_1^{***}$	13,25 ± 0,38
F2 — життєва активність, енергія, втома	15,12 ± 0,28 p^*	15,30 ± 0,27 $p^{**} p_2^{***}$	12,42 ± 0,28 $p^{***} p_1^{***}$	14,17 ± 0,33
F3 — сон і відпочинок	14,88 ± 0,29	14,43 ± 0,30 p_2^{***}	12,53 ± 0,31 $p^{***} p_1^{***}$	15,33 ± 0,38
F4 — позитивні емоції	15,14 ± 0,32 p^{***}	14,35 ± 0,31 $p^{**} p_2^{**}$	11,25 ± 0,33 $p^{***} p_1^{***}$	13,07 ± 0,35
F5 — пізнавальні функції	14,8 ± 0,3	15,37 ± 0,29 p_2^*	14,84 ± 0,28	15,62 ± 0,26
F6 — самооцінка	15,71 ± 0,33	15,6 ± 0,3 p_2^{***}	12,14 ± 0,28 $p^{***} p_1^{***}$	16,37 ± 0,23
F7 — образ тіла й зовнішність	13,52 ± 0,29	13,25 ± 0,31	12,02 ± 0,31	12,68 ± 0,34
F8 — негативні емоції	11,35 ± 0,32 p^{**}	13,79 ± 0,33 $p^* p_1^{**}$	12,14 ± 0,30 p_1^*	12,68 ± 0,32
F9 — рухливість	14,60 ± 0,31 p^{***}	15,04 ± 0,29 $p^{***} p_2^{***}$	11,37 ± 0,33 $p^{**} p_1^{***}$	12,89 ± 0,34
F10 — виконання повсякденних справ	15,73 ± 0,30	16,28 ± 0,30 $p^{**} p_2^{***}$	14,60 ± 0,32 p_1^*	15,08 ± 0,30
F11 — залежність від ліків і лікування	17,62 ± 0,31 p^{**}	17,13 ± 0,28 p^*	17,40 ± 0,32 p^{**}	16,13 ± 0,28
F12 — працездатність	14,57 ± 0,32	15,36 ± 0,30 p_2^{***}	12,21 ± 0,30 $p^{***} p_1^{**}$	14,73 ± 0,27
F13 — особисті відносини	15,06 ± 0,32	15,59 ± 0,33	15,27 ± 0,33	15,28 ± 0,31
F14 — практична соціальна підтримка	13,51 ± 0,32 p^*	12,61 ± 0,30 p^{**}	11,64 ± 0,32 $p^{***} p_1^{**}$	14,73 ± 0,39
F15 — сексуальна активність	13,45 ± 0,31 p^*	13,58 ± 0,31 $p^* p_2^{***}$	11,03 ± 0,28 $p^{**} p_1^{**}$	14,79 ± 0,36
F16 — фізична безпека	14,74 ± 0,30 p^{***}	13,88 ± 0,27 $p^{***} p_2^{***}$	11,36 ± 0,26 p_1^{***}	12,18 ± 0,31
F17 — навколишнє середовище будинку	14,81 ± 0,29	15,40 ± 0,33	14,76 ± 0,32	15,83 ± 0,33
F18 — фінансові ресурси	9,92 ± 0,30	10,24 ± 0,30	10,04 ± 0,29	10,86 ± 0,38
F19 — медична й соціальна допомога	14,06 ± 0,31 p^{***}	13,17 ± 0,29 p^{***}	12,68 ± 0,32 $p^{**} p_1^{**}$	11,42 ± 0,34
F20 — набуття нової інформації	14,88 ± 0,30	16,03 ± 0,30 $p^* p_1^* p_2^{***}$	14,58 ± 0,26	14,79 ± 0,31
F21 — можливості використання відпочинку	15,27 ± 0,32	15,49 ± 0,32 p_2^{***}	13,11 ± 0,32 $p^{***} p_1^{***}$	15,07 ± 0,33
F22 — навколишнє середовище	13,03 ± 0,30	13,21 ± 0,29	13,46 ± 0,30	12,65 ± 0,32
F23 — транспорт	13,17 ± 0,29	14,43 ± 0,30 p_1^*	14,01 ± 0,28	14,06 ± 0,40
F24 — духовність, особисті переконання	15,49 ± 0,30	16,07 ± 0,31	15,25 ± 0,32	15,78 ± 0,34

Оцінка оточуючого середовища проявляла тенденцію до низької в учасників ГДЗ. Особливо це стосувалось субсфер фізичної безпеки та медичної й соціальної допомоги. Інші субсфери не показали значної різниці. Це ж стосувалось і духовної сфери.

Оцінка значимості сфер життя у пацієнтів усіх груп за результатами опитувальника якості життя залежала від оцінки якості та відповідала їй (табл. 4). Зв'язок, як правило, був зворотний — чим більша оцінка якості, тим менш значимою була сфера діяльності. Але у випадку ГДЗ досить часто спостерігався зворотний зв'язок. Особливо це стосувалось вузьких особистісних сфер, соціального та медичного забезпечення. Крім того, між учасниками ГД2 і ГДЗ по цих субсферах була тенденція до різниці.

Таким чином, встановлено, що учасники всіх ГД перебували в стані гострого та хронічного стресу. Це підтверджували високі рівні реактивної та особистісної тривожності. Основою для гострого стресового стану були спогади перенесеного гострого порушення коронарного кровообігу з наявною та умовною загрозами здоров'ю та життю. Крім того, це спогади про негативні психотравмуючі переживання внаслідок оперативного втручання, перебування в реанімаційному відділенні, інтенсивної медикаментозної терапії. До хронічного стресового стану призводили хворобливі відчуття після операційного періоду, необхідність адаптації до нових поведінкових стратегій та відмова від звичних і протипоказаних поведінки та звичок. В учасників ГД2 і ГД3 витоками хронічного стресу була загроза виникнення повторного гострого

порушення коронарного кровообігу, необхідність проведення оперативного втручання з відновлення коронарного кровообігу. Ці загрози та їх вірогідність і формували різні рівні стресового стану в ГД. Не слід ігнорувати фактор втрати та обмеження можливостей особистості в різних сферах життя через перенесене гостре порушення коронарного кровообігу та подальше лікування.

При аналізі копінг-стратегій в учасників ГД виявлено наявність дисонансу між когнітивною, емоційною та поведінковою сферами. На наш погляд, причиною дисонансу може бути різна швидкість адаптації цих сфер до виниклих змін обставин життя особистості. Важливим є фрустраційний чинник, що розвивається внаслідок відмови та обмеження звичних потреб і можливостей. Свій вплив проявляє і необхідність запровадження та засвоєння нових стратегій з подальшою адаптацією до нових обставин, можливостей та обмежень. Звичайно ці зрушення призводять до розвитку явищ дезадаптації, внутрішніх конфліктів і, як наслідок, стресового стану особистості.

Зміни в оцінці якості життя учасників ГД вказують на перерозподіл центрів важливості тих чи інших сфер. Усім притаманне зміщення уваги на особистісні інтереси та потреби у сферах фізичного здоров'я, психологічної рівноваги, соціальної підтримки та забезпечення. Важливим чинником була сфера роботи та зайнятості. Оцінка якості життя в цих сферах підтверджувалась їх значимістю для особистості. При більш детальному аналізі відслідковувались зв'язки зі стресформуючими

Таблиця 4. Оцінка значимості сфер життя за результатами опитувальника якості життя Всесвітньої організації охорони здоров'я

Шкала		ГД1 (n = 64)	ГД2 (n = 54)	ГД3 (n = 50)	ГП (n = 56)
1		2	3	4	5
Imp1	Наскільки важливо для вас бути вільним від будь-якого болю?	4,86 ± 0,21	4,71 ± 0,23	4,98 ± 0,22	4,95 ± 0,21
Imp2	Наскільки важливо для вас мати життєву енергію?	4,58 ± 0,24	4,82 ± 0,24	4,72 ± 0,23	4,85 ± 0,25
Imp3	Наскільки важливий для вас сон, що приносить відпочинок?	3,90 ± 0,23	3,63 ± 0,25	3,98 ± 0,24	3,57 ± 0,30
Imp4.1	Наскільки важливо для вас відчувати щастя й насолоду від життя?	4,50 ± 0,21	4,52 ± 0,22	4,80 ± 0,22	4,77 ± 0,23
Imp4.2	Наскільки важливо для вас відчувати задоволення?	4,62 ± 0,22	4,42 ± 0,23	4,68 ± 0,24	4,81 ± 0,28
Imp4.3	Наскільки важливо для вас відчувати надію?	4,84 ± 0,21	4,77 ± 0,21	4,81 ± 0,22	4,76 ± 0,24
Imp5.1	Наскільки важлива для вас здатність засвоювати й пам'ятати важливу інформацію?	3,01 ± 0,24	2,89 ± 0,24	3,22 ± 0,24	2,94 ± 0,26
Imp5.2	Наскільки важлива для вас здатність розбиратися із щоденними справами й ухвалювати рішення?	4,20 ± 0,22 p**	3,90 ± 0,22	3,88 ± 0,23	3,35 ± 0,22
Imp5.3	Наскільки важлива для вас здатність концентрації уваги?	3,91 ± 0,22	3,98 ± 0,24	4,13 ± 0,22	3,87 ± 0,25
Imp6	Наскільки важливо для вас мати позитивну оцінку себе?	4,15 ± 0,23 p*	4,02 ± 0,27	3,45 ± 0,20 p₂**	3,30 ± 0,27
Imp7	Наскільки важливе для вас уявлення про своє тіло й зовнішність?	3,14 ± 0,24	2,85 ± 0,23	3,13 ± 0,22	2,92 ± 0,26

Закінчення табл. 4

1		2	3	4	5
Imp8	Наскільки важливо для вас бути вільним від негативних почуттів (сум, депресія, тривога, занепокоєння)?	4,59 ± 0,21	4,48 ± 0,24	4,07 ± 0,23	4,47 ± 0,25
Imp9	Наскільки важливо для вас мати здатність пересуватися?	4,88 ± 0,20	4,68 ± 0,22	4,60 ± 0,23	4,67 ± 0,24
Imp10	Наскільки важливо для вас бути здатним виконувати повсякденну діяльність (умивання, вдягання, готування їжі)?	4,81 ± 0,23	4,8 ± 0,2	4,68 ± 0,20	4,75 ± 0,22
Imp11	Наскільки важливо для вас бути вільним від залежності від ліків і лікування?	4,64 ± 0,23 p***	4,31 ± 0,24 p*	4,18 ± 0,24 p*	3,36 ± 0,28
Imp12	Наскільки важлива для вас ваша здатність працювати?	4,70 ± 0,22	4,73 ± 0,21	4,80 ± 0,23	4,58 ± 0,26
Imp13	Наскільки для вас важливі стосунки з іншими людьми?	3,42 ± 0,24	3,65 ± 0,23	3,52 ± 0,25	3,84 ± 0,27
Imp14	Наскільки важлива для вас підтримка оточуючих?	4,25 ± 0,22	4,36 ± 0,23	3,97 ± 0,24 p ₂ *	4,27 ± 0,24
Imp15	Наскільки важливе для вас ваше сексуальне життя?	3,38 ± 0,23	3,35 ± 0,21	3,60 ± 0,24	3,57 ± 0,25
Imp16	Наскільки важливо для вас почуття фізичної безпеки й захищеності?	4,79 ± 0,21	4,61 ± 0,23	4,83 ± 0,23	4,75 ± 0,22
Imp17	Наскільки важливі для вас домашні умови?	3,13 ± 0,23 p***	3,24 ± 0,23 p***	3,05 ± 0,22 p***	4,36 ± 0,28
Imp18	Наскільки важливі для вас ваші фінансові умови?	4,87 ± 0,20	4,89 ± 0,22	4,85 ± 0,21	4,39 ± 0,25
Imp19.1	Наскільки важливо для вас мати можливість одержати необхідну вам медичну допомогу?	4,55 ± 0,22	4,63 ± 0,20	4,77 ± 0,24	4,50 ± 0,23
Imp19.2	Наскільки важливо для вас мати можливість одержати необхідну вам соціальну допомогу?	4,05 ± 0,22 p*	3,80 ± 0,24	3,72 ± 0,23	3,31 ± 0,25
Imp20.1	Наскільки важлива для вас можливість одержувати нову інформацію й знання?	2,84 ± 0,25	2,80 ± 0,22	3,34 ± 0,26 p** p ₂ *	2,17 ± 0,24
Imp20.2	Наскільки важлива для вас можливість одержувати нові навички?	2,60 ± 0,23 p***	2,34 ± 0,21 p**	2,07 ± 0,23	1,52 ± 0,23
Imp21	Наскільки важливий для вас відпочинок або дозвілля?	3,28 ± 0,24	3,22 ± 0,23	3,48 ± 0,24	3,16 ± 0,23
Imp22	Наскільки важливе для вас оточуюче вас середовище (забруднення, шум, клімат)?	2,12 ± 0,24	2,13 ± 0,21	1,79 ± 0,23 p ₂ *	1,82 ± 0,25
Imp23	Наскільки важлива для вас адекватна робота транспорту в повсякденному житті?	4,50 ± 0,23	4,25 ± 0,24	4,33 ± 0,23	3,98 ± 0,26
Imp24	Наскільки важливі для вас ваші особисті переконання?	3,27 ± 0,21	3,74 ± 0,26	4,01 ± 0,23 p ₁ **	3,68 ± 0,27
ImpG.1	Наскільки важлива для вас ваша загальна якість життя?	4,78 ± 0,20	4,56 ± 0,21 p ₁ **	4,30 ± 0,24	4,80 ± 0,24
ImpG.2	Наскільки важливе для вас ваше здоров'я?	4,80 ± 0,22	4,77 ± 0,20	4,86 ± 0,22	4,86 ± 0,21
ImpG.3	У цілому наскільки ви задоволені своїм життям?	3,05 ± 0,20	3,66 ± 0,21 p** p ₁ *	3,46 ± 0,22	2,81 ± 0,24
ImpG.4	Наскільки ви задоволені своїм здоров'ям?	4,02 ± 0,23 p***	3,18 ± 0,22 p ₁ **	3,07 ± 0,21 p ₁ **	2,79 ± 0,20

та фруструючими чинниками. Зниження сфер інтересів можливе через зниження актуальності та особистісної значимості тієї чи іншої сфери через обмеження та можливості у зв'язку з основним захворюванням. Усі ці проблеми виникають досить рано, тому надаються добрі можливості для корекції.

Таким чином, з'являється необхідність враховувати психічні зміни, що виникають під час як невідкладного стану, так і його терапії. Це перш за все стресові реакції на прояви досить грізного невідкладного стану, їх терапію. Вони жорстко, часто з вітальними значеннями, фіксуються особистістю і при першій нагоді згадуються, викликаючи відповідні стресові стани. Крім того, слід пам'ятати, що віддалені наслідки досить часто є відновленням гострих станів. Так, пацієнти добре знають про ненадійність тромболітичної терапії, ускладнення після АКШ, часту необхідність повторного стентування. Ці факти підтримують стан тривоги і стресу після терапії, нагадуючи, що явища невідкладного стану будь-якої миті можуть виникнути знову. Зважаючи на те, що емоції досить свіжі в часі та значимі, слід залучити методи психокорекції для їх нейтралізації.

Психологічна дезадаптація внаслідок короткочасних гострих коронарних станів потребує своєчасної психокорекційної допомоги, яка дозволить створити умови для підвищення якості життя хворих на ІХС. Планування психокорекційної програми здійснюється на підставі визначення психокорекційної тріади (індивідуальних мішеней, механізмів і методів психокорекційного впливу). Основними мішенями психокорекційного впливу є тіло, внутрішня картина хвороби, неконструктивні когніції та емоційна сфера хворих на ІХС.

Реалізація психокорекційного впливу здійснюється в межах клієнт-центрованого підходу з використанням методів тілесно-орієнтованої, когнітивно-поведінкової, емоційно-образної психотерапії, психокаталізу та фокусування. Психокорекційна робота побудована на принципах комплексності, системності, послідовності та диференційованості.

Механізмами психокорекційного впливу є виявлення та усвідомлення неконструктивних когніцій та установок, формування навичок конструктивної поведінки в стресових ситуаціях, розширення діапазону емоційного реагування, актуалізація особистісних ресурсів самозміни.

Отже, основними завданнями психокорекційної роботи з хворими на ІХС після терапії гострого порушення коронарного кровообігу є:

- 1) формування у пацієнтів більш повної та об'єктивної внутрішньої картини хвороби;
- 2) навчання хворих основам дихальної і м'язової релаксації, автогенного тренування як методом саморегуляції емоційного стану в умовах стресу;
- 3) корекція дезадаптивних стереотипів емоційного реагування;
- 4) зміна дисфункціональних когніцій на більш конструктивні;
- 5) формування у хворих навичок конструктивної опанувальної поведінки в умовах стресу;

б) створення умов для формування установки на збереження фізичного та психічного здоров'я.

Навчання хворих методам саморегуляції спрямовано на відновлення динамічної рівноваги гомеостатичних механізмів організму, порушених в результаті дистресу. Навчання хворих дихальним вправам сприяє корекції дисфункціональних дихальних патернів, зниженню рівня вираженості тривоги та інших стресових станів. Зокрема, можуть бути використані елементи автогенного тренування І. Шульца, дихальні вправи в межах біоенергетичного аналізу О. Лоуена, техніки тілесно-інтегративного підходу М. Сандомирського [12–15].

Методи когнітивно-поведінкового підходу спрямовані на усвідомлення хворими власних неконструктивних стереотипів опанувальної поведінки, розширення репертуару конструктивних копінг-стратегій та посилення емоційно-структур особистості. Зокрема, можуть бути використані елементи тренінгу навичок опанування М. Голдфріда. Психокорекційна робота з емоційною сферою хворих може здійснюватися за допомогою методів емоційно-образної психотерапії Н.Д. Лінде, психокаталізу А. Єрмошина та фокусування Ю. Джендліна [13, 14, 16].

Психокорекційна програма повинна бути спрямована на формування адекватної внутрішньої картини хвороби та розробку індивідуальних, відповідних соматичному стану пацієнта, рекомендацій з організації способу життя з оптимальним фізичним, емоційним та інтелектуальним навантаженням [17]. Важливе місце належить бесідам інформаційного та роз'яснювального характеру, які спрямовані на формування у хворих знань щодо особливостей перебігу їх хвороби, психічного статусу, можливостей розвитку тих чи інших наслідків та стресових розладів внаслідок перенесених короткочасних гострих коронарних станів. Робота повинна проводитися не тільки з пацієнтом, але і з членами його сім'ї, оскільки оптимальне психологічне середовище в домашніх умовах сприяє якнайшвидшому відновленню. Спілкуючись з пацієнтами, необхідно підкреслювати, що захворювання погіршує якість життя, але не є в даний момент загрозою для неї. Режим дня хворого має включати звичні для нього заняття, що допоможе йому зберегти відчуття впевненості та захищеності.

Таким чином, реалізація психокорекційних заходів, спрямованих на формування установок на активне подолання хвороби, навчання методам саморегуляції емоційного та фізичного стану, конструктивним стратегіям опанувальної поведінки є важливою умовою для активізації особистісного адаптаційного потенціалу пацієнтів з ІХС.

Висновки

1. Після проведення терапії гострого порушення коронарного кровообігу із застосуванням аортокоронарного шунтування, стентування та тромболітизму хворі перебувають у стресовому стані. Це зумовлено як гострою психічною травмою при розвитку гострого порушення коронарного кровообігу, так і самим процесом терапії. Крім того, у них виявляються прояви хронічного стресового стану. Це зумовлено наявністю

загроз повторних гострих порушень коронарного кровообігу та ускладнень. Найбільш виражені стресові стани виявлені при проведенні тромболітичної терапії.

2. Після терапії гострого порушення коронарного кровообігу у пацієнтів встановлено наявність явищ дезадаптації, які найбільш виражені після тромболітичної терапії. Це зумовлено наявністю стресового стану, необхідністю відмови від звичних копінг-стратегій та освоєння нових (адаптивних, компенсаторних) стратегій.

3. Наявність стресового стану та явища дезадаптації значно погіршують якість життя після терапії та змінюють значимість для особистості сфер життя.

4. Наявність психічних змін після терапії свідчить про необхідність проведення психокорекції. Наведена орієнтовна схема психокорекції з урахуванням індивідуальних особистісних характеристик та проявів дозволила значно нівелювати психічні зміни.

Подальші дослідження. Психічні порушення у реабілітаційному періоді потребують урахування індивідуальних особливостей пацієнтів. Подальші дослідження слід спрямовувати на індивідуалізацію методів психокорекції психічного стану після терапії гострого порушення коронарного кровообігу.

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

Фінансування дослідження. До фінансування не залучались сторонні організації та особи.

Список літератури

1. Валуєва С.В. Український реєстр STIMUL: ефективність різних методів лікування гострих коронарних синдромів з елевациєю сегмента ST та прихильність хворих до лікування в постінфарктний період (результати однорічного спостереження). *Семейная медицина*. 2013. № 1. С. 27-32.
2. Валуєва С.В., Денисюк В.І. Пілотний реєстр гострих коронарних синдромів з елевациєю сегмента ST STIMUL: організація медичної допомоги в стаціонарі залежно від методу лікування. *Український терапевтичний журнал*. 2012. № 3—4. С. 46-51.
3. Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й., Ликов О.В. Реваскуляризаційні методи лікування гострого коронарного синдрому з елевациєю сегмента ST: Власні дослідження. *Внутренняя медицина*. 2008. Т. 3. С. 9.
4. Охромій Г.В. Комплексна система реабілітації, прогнозування інвалідності та профілактики інфаркту міокарда.

Журнал Національної академії медичних наук України. 2015. № 21(1). С. 85-94.

5. Гальцова О.А., Романенко В.В., Тябут Т.Д. Влияние способов реперфузии на качество жизни и психоэмоциональный статус у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Здравоохранение: Научно-практический ежемесячный журнал*. 2016. № 9. С. 4-10.

6. Козлова Ю.В. Сучасні уявлення про кардіocereбральну патологію (патогенетичні механізми ушкодження головного мозку при серцевих захворюваннях). *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15. № 3. Ч. 2(59). С. 132-136.

7. Нестерак Р.В. Психологічна адаптація хворих на ішемічну хворобу серця на етапах реабілітації після реперфузійних втручань. *Галицький лікарський вісник*. 2019. № 26. С. 27-30.

8. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. Новые подходы к реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиология*. 2015. Т. 55. № 12. С. 125-132.

9. Психологические тесты для профессионалов. Сост. Н.Ф. Гребень. Минск: Соврем. шк., 2007. 496 с.

10. Набиуллина Р.Р., Тухтарова И.В. Механизмы психологической защиты и совладания со стрессом (определение, структура, функции, виды, психотерапевтическая коррекция): Учебное пособие. Казань, 2003. С. 23-29.

11. Психология здоровья: Учебник для вузов. Под ред. Г.С. Никифорова. СПб., 2006. 607 с.

12. Бурлачук Л.Ф., Кочарян А.С., Жидко М.Е. Психотерапия: психологические модели. 3-е изд., расшир. и доп. СПб., 2009. 496 с.

13. Джэндлин Ю. Фокусирование: Новый психотерапевтический метод работы с переживаниями. Пер. с англ. А.С. Ригина. М.: Независимая фирма «Класс», 2000. 448 с.

14. Ермошин А.Ф. Вещи в теле: психотерапевтический метод работы с ощущениями. М.: Независимая фирма «Класс», 1999. 320 с.

15. Когнитивно-бихевиоральный подход в психотерапии и консультировании: Хрестоматия. Сост. Т.В. Власова. Владивосток: ГИ МГУ, 2002. 110 с.

16. Линде Н.Д. Эмоционально-образная терапия. Теория и практика. М.: Изд-во Моск. гуманит. ун-та, 2004. 184 с.

17. Сандомирский М.Е. Психосоматика и телесная психотерапия: Практическое руководство. М.: Независимая фирма «Класс», 2005. 592 с.

Отримано/Received 02.03.2020

Рецензовано/Revised 17.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2020 ■

Загуровский В.М., Калайтан Н.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Национальный аэрокосмический университет им. Н.Е. Жуковского «Харьковский авиационный институт», г. Харьков, Украина

Психологическая дезадаптация при острых коронарных состояниях

Резюме. Актуальность. Острые нарушения коронарного кровообращения занимают значительное место среди патологии сердечно-сосудистой системы. Сейчас есть возможности в спешном порядке избавиться от их рокового

влияния. Такие манипуляции, как аортокоронарное шунтирование, стентирование, тромболитическая терапия, позволяют в некоторой степени навсегда решить проблему нарушения коронарного кровообращения. Но как сами не-

отложные состояния, так и их лечение оставляют следы на психической сфере больного, вызывая психические нарушения, влияние реальных и надуманных дальнейших угроз для больного, развитие различных ограничений в сферах жизни. В дальнейшем достаточно часто возникают грозные рецидивы и осложнения, связанные с нарушениями коронарного кровообращения. **Цель исследования:** представленное исследование направлено на изучение характеристик воздействия стрессового состояния во время перенесенных острых нарушений коронарного кровообращения на дальнейшее состояние психической сферы личности больных. **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 168 больных ишемической болезнью сердца в возрасте 55–65 лет, из которых 64 перенесли экстренно проведенное аортокоронарное шунтирование по поводу окклюзии коронарной артерии, 54 — стентирование коронарных артерий, 50 — тромболитическую терапию. В группу сравнения вошло 56 больных с неосложненной формой ишемической болезни сердца. Исследование проведено в амбулаторных условиях через 30–45 дней после выписки из больницы. Для обследования применяли клиничко-патологическое исследование, психодиагностическое с использованием методик: шкала Спилберга — Ханина для определения личностной и ситуативной тревожности, тест «Диагностика копинг-стратегий Хайма», опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения (ВОЗКЖ-100). Результаты обрабатывались статистическими методами с вычислением достоверности. **Результаты.** После проведения терапии острого нарушения коронарного кровообращения с применением аортокоронарного шунтирования, стенти-

рования и тромболизиса больные находятся в стрессовом состоянии. Это обусловлено как острой психической травмой при развитии острого нарушения коронарного кровообращения, так и самим процессом терапии. Кроме того, у них обнаруживаются проявления хронического стрессового состояния. Это обусловлено наличием угроз повторных острых нарушений коронарного кровообращения и осложнений. Наиболее выраженные стрессовые состояния обнаружены при проведении тромболитической терапии. После терапии острого нарушения коронарного кровообращения у пациентов установлено наличие явлений дезадаптации, наиболее выраженных после тромболитической терапии. Это обусловлено наличием стрессового состояния, необходимостью отказа от привычных копинг-стратегий и освоения новых (адаптивных, компенсаторных) стратегий. Наличие стрессового состояния и явления дезадаптации значительно ухудшают качество жизни после терапии и меняют значимость для личности сфер жизни. Наличие психических изменений после терапии свидетельствует о необходимости проведения психокоррекции. Представленная ориентировочная схема психокоррекции с учетом индивидуальных личностных характеристик и проявлений позволила значительно нивелировать психические изменения. **Выводы.** Дальнейшие исследования должны быть направлены на индивидуализацию методов психокоррекции психического состояния после терапии острого нарушения коронарного кровообращения.

Ключевые слова: острое нарушение коронарного кровообращения; реперфузия; психические изменения; стресс; дезадаптация; качество жизни; психокоррекция

V.M. Zagurovsky, N.L. Kalaytan

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

National Aerospace University M. Zhukovsky "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine

Psychological disadaptation in acute coronary conditions

Abstract. Background. Acute coronary circulation disorders occupy a significant place among the pathology of the cardiovascular system. Now, there are opportunities to avoid their fatal influence without delay. Such manipulations as coronary artery bypass grafting, stenting, thrombolytic therapy allow to some extent permanently solve the problem of coronary circulation disturbance. But both the urgent conditions and their treatment affect the mental sphere of the patient, causing mental disorders. The influence of real and far-fetched further threats to the patient, the development of various restrictions in the areas of life. In the future, serious relapses and complications associated with coronary circulation disorders occur quite often. Objective of this research was to study the characteristics of the impact of the stress state of the previous coronary circulation disorders on the further state of the mental sphere of the patient's personality. **Materials and methods.** The study involved 168 patients with coronary heart disease aged 55–65 years, of which 64 underwent urgent coronary artery bypass grafting for coronary artery occlusion, 54 — coronary artery stenting, and 50 received thrombolytic therapy. The comparison group consisted of 56 patients with an uncomplicated form of coronary heart disease. The study was conducted on an outpatient basis 30–45 days after discharge from the hospital. For the examination, a clinical and pathological study was used, as well as psychodiagnostic one with application of the following techniques: the Spilberger-Khanin state-trait anxiety inventory, the test "Diagnosis of Heim's coping strategies", the World Health Organization Quality of Life-100 questionnaire. The results were

processed by statistical methods with the calculation of reliability. **Results.** After the treatment for acute coronary circulation disorder with the use of coronary artery bypass grafting, stenting and thrombolysis, patients are stressed. This is due to both acute mental trauma during the development of acute coronary circulation disorder and the process of therapy itself. In addition, they have manifestations of chronic stress. This is due to the presence of risk of repeated acute coronary circulatory disorders and complications. The most significant stress conditions were found during thrombolytic therapy. After the treatment for acute coronary circulation disorder, the presence of maladaptation phenomena was found in patients, they were most pronounced after thrombolytic therapy. This is due to the presence of a stressful state, the need to refuse usual coping strategies and the development of new (adaptive, compensatory) strategies. The presence of a stressful state and the phenomenon of maladaptation significantly worsen the quality of life after therapy and change the significance of life spheres for the personality. The presence of mental changes after therapy indicates the need for psychocorrection. An approximate scheme of psychocorrection, taking into account individual personality characteristics and manifestations, allowed us to significantly level mental changes. **Conclusions.** Further researches should be aimed at individualizing the methods of psychocorrection of the mental state after the treatment of acute coronary circulation disorder.

Keywords: acute coronary circulation disorder; reperfusion; mental changes; stress; maladaptation; quality of life; psychocorrection

УДК 616.12-008.331.1-0.39.31:616.12-008.318]-07

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212227

Голдовський Б.М., Лелюк Д.В.

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», м. Запоріжжя, Україна

Диференційоване купірування неускладненого гіпертонічного кризу на догоспітальному етапі

Резюме. *Актуальність.* Артеріальна гіпертензія — один з основних факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця та цереброваскулярної патології, що на 88,1 % визначає рівень смертності від серцево-судинних захворювань. Серцево-судинні захворювання є основною причиною інвалідизації населення в усіх розвинутих країнах світу, а також в Україні. *Мета:* поліпшити результати лікування неускладнених гіпертонічних кризів на догоспітальному етапі шляхом вивчення стану системної гемодинаміки, визначення балансу вегетативної нервової системи, маркерів системної запальної відповіді у хворих на артеріальну гіпертензію при неускладнених гіпертонічних кризах. *Матеріали та методи.* Було проведено дослідження 206 хворих із документованою гіпертонічною хворобою II стадії, серед них — 75 осіб, які мали стабільний перебіг захворювання та були обстежені амбулаторно; практично здорових — 31 особа. Проаналізовано показники варіабельності серцевого ритму в досліджених осіб. Усіх хворих обстежено фізикально, для чого було використано загальноклінічні, інструментальні та лабораторні методи діагностики; електрокардіограму реєстрували за загальноприйнятою методикою на 12-канальному комп'ютерному електрокардіографічному комплексі «Кардіолаб» («ХАІ-Медика», Харків). Обстеження проводили до початку надання екстреної медичної допомоги (ЕМД) та після купірування гіпертонічного кризу. *Результати.* Оцінювання вихідного вегетативного статусу хворих на артеріальну гіпертензію та спрямованості його змін після прийому антигіпертензивних препаратів, проведене в рамках гострих медикаментозних проб, дозволяє говорити про можливість диференційованого вибору медикаментозної терапії та прогнозувати її ефективність. Зниження артеріального тиску (АТ) вірогідно зменшувало ризик як за шкалою Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) — з 5,83 [3,68; 8,66] % до 3,39 [1,87; 6,65] % ($p < 0,05$), так і за шкалою Framingham Risk Score (FRS) — з 31,93 [22,72; 43,25] % до 21,74 [15,35; 31,43] % ($p < 0,05$). *Висновки.* Надання ЕМД хворим із гіпертонічною хворобою було в цілому ефективним і супроводжувалось вірогідним зниженням систолічного АТ на $-63,93$ % і діастолічного АТ на $-12,5$ %. Ефективне зниження АТ сприяло зниженню кардіоваскулярного ризику як за шкалою SCORE, так і за шкалою FRS. Призначення диференційованої ЕМД пацієнтам із гіпертонічним кризом залежно від балансу вегетативної нервової системи було ефективним і супроводжувалось нормалізацією загального периферійного опору судин.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; неускладнений гіпертонічний криз; купірування кризу

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) — один з основних факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця та цереброваскулярної патології, що на 88,1 % визначає рівень смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ), що є основною причиною інвалідизації населення в

усіх розвинутих країнах світу, зокрема в Україні. Серед осіб, які мають підвищений артеріальний тиск (АТ), смертність майже в 2 рази вища, ніж серед тих, хто має нормальний АТ. Кількість випадків захворювання збільшується з віком, і, згідно з деякими прогнозами, до 2025 року кількість хворих на АГ збільшиться на 60 % [1–3].

© «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: Лелюк Денис Валерійович, асистент кафедри медицини невідкладних станів, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бульв. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096, Україна; e-mail: LelukeDenis@gmail.com; телефон: +38 (050) 484 40 99.

For correspondence: Leliuk D.V. Assistant, Department of Emergency Medical Service, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Vintera boulevard, 20, Zaporizhzhia, 69096, Ukraine; e-mail: LelukeDenis@gmail.com; contact phone: +38 (050) 484 40 99.

Артеріальна гіпертензія посіла перше місце серед хвороб системи кровообігу, поширеність її серед дорослого населення становить близько 30 %. АГ є одним із найважливіших чинників дестабілізації ішемічної хвороби серця і розвитку гострих порушень мозкового кровообігу. Незважаючи на велику кількість сучасних гіпотензивних засобів, на сьогодні досягнення та підтримання цільового рівня АТ залишається актуальною проблемою. Стратегічна мета фармакотерапії хворих на АГ полягає у зниженні ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та летальності від них [4–6].

Гіпертонічний криз (ГК) — один із частих невідкладних станів, що змушує пацієнтів звертатися за екстреною медичною допомогою (ЕМД). Щорічно ГК розвивається у 1–7 % хворих на артеріальну гіпертензію. Через це до 20 % усіх викликів швидкої медичної допомоги припадає на ГК [7, 8].

Вегетативна нервова система (ВНС) має велике значення у координації циклічних процесів в організмі людини. Вегетативні розлади виникають у разі порушення церебральних адренергічних рецепторів, що впливають на регуляцію судинного тону. В дослідженнях останніх років отримано переконливі дані про порушення вегетативного контролю серцевої діяльності у хворих на есенціальну АГ [9, 10]. У разі порушення регуляції судинного тону, вплив на який мають зміни адренергічних рецепторів, що діють на регуляцію судинного тону церебральних рецепторів, виникають вегетативні розлади. Порушення вегетативного контролю серцевої діяльності на базі досліджень останніх років мають переконливі дані [11, 12].

Регуляція серцево-судинної системи здійснюється завдяки симпатичному та парасимпатичному відділам ВНС і має складну ієрархічну структуру, що складається з екстракардіальної і інтракардіальної систем. Тісний зв'язок і взаємодія між двома відділами ВНС забезпечує високий рівень адаптації ритму серця до потреб організму й забезпечує так званий вегетативний гомеостаз. Кардіоцикли постійно змінюються, навіть в умовах повного спокою організму, відображаючи вплив на серце ВНС, і ця мінливість називається варіабельністю серцевого ритму (ВСР). Аналізуючи структуру ВСР, можна оцінити вплив вегетативної регуляції на серцево-судинну систему. Останнім часом активно вивчаються різні показники ВСР у хворих на АГ [13, 14].

Мета: покращити лікування неускладнених гіпертонічних кризів на догоспітальному етапі шляхом вивчення стану системної гемодинаміки. Визначення балансу вегетативної нервової системи у хворих на артеріальну гіпертензію при неускладнених гіпертонічних кризах.

Матеріали та методи

У 2017–2019 роках було проведене відкрите проспективне порівняльне дослідження 206 хворих із документованою гіпертонічною хворобою II стадії, серед яких 131 пацієнт звернувся за екстреною ме-

дичною допомогою до КУ «ТМО «ОЦЕМД та МК» Запорізької обласної ради, та 75 осіб, які мали стабільний перебіг захворювання і були обстежені амбулаторно на базі КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 10». Практично здорових осіб ($n = 31$) було обстежено на базі КУ «Обласний лікарсько-фізкультурний диспансер» Запорізької обласної ради.

Методи обстеження були узгоджені з локальним етичним комітетом (протокол № 07 від 11.10.2018 р.) і відповідали вимогам морально-етичних норм біоетики відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), а також чинному законодавству України. Для участі у дослідженні кожен пацієнт повинен був підписати добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 45 до 70 років; виявлений гіпертонічний криз; відома давність захворювання на гіпертонічну хворобу II стадії не менше 6 місяців; згода хворих на спостереження.

Критерії виключення: атріовентрикулярна блокада II–III ступеня; постійна форма фібриляції передсердь; шлуночкові порушення серцевого ритму; вроджені або набуті гемодинамічно значущі вади серця; онкологічні захворювання; гострі запальні або хронічні запальні захворювання у стадії загострення; алкогольна залежність; наркоманія, наявність психічних розладів; відмова пацієнта від спостереження.

Всім пацієнтам проводили анамнестичне, клінічне та інструментальне дослідження відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 р. [15]. Усі хворі були обстежені фізикально, були використані загальноклінічні, інструментальні та лабораторні методи діагностики. Електрокардіограму реєстрували за загальноприйнятою методикою на 12-канальному комп'ютерному електрокардіографічному комплексі «Кардіолаб» («ХАІ-Медика», Харків). Обстеження проводили до початку надання ЕМД та після купірування гіпертонічного кризу. Для аналізу варіабельності серцевого ритму використовували 5-хвилинний інтервал ЕКГ, записаний у стані спокою; реєстрація сигналу проводилась у положенні лежачи на спині, при спокійному диханні. Отримані дані аналізували за допомогою програмного комплексу «Кардіолаб-ВСР» з подальшим аналізом кардіоритмограми за загальноновизнаною методикою [16]. Були оцінені такі показники:

- SDNN — стандартне відхилення NN-інтервалів. Використовується для оцінки загальної ВСР;
- RMSSD — квадратний корінь із середньої суми квадратів різниць між сусідніми NN-інтервалами. Використовується для оцінки високочастотних компонентів варіабельності;
- Total power — характеризує загальну потужність регуляторних систем організму;
- High Frequency (HF) — HF-компонент, визнаний як маркер активності парасимпатичної системи;

— Low Frequency (LF) — LF-компонент є суперечливим. Одними дослідниками він трактується як маркер симпатичної модуляції, іншими — як параметр, що включає симпатичний та вагусний вплив;

— Very Low Frequency (VLF) — походження VLF має потребу в подальшому вивченні. За попередніми даними, VLF відображає активність симпатичного підкіркового центру регуляції;

— Low Frequency/High Frequency (LF/HF) — індекс вагосимпатичної взаємодії. За індексом LF/HF визначали вагосимпатичну взаємодію, у хворих з індексом менше 1,5 визначали ваготонію. Індекс LF/HF вище 2 розцінювали як симпатоконію, від 1,5 до 2 — як нормотонію;

— стрес-індекс — ступінь напруження регуляторних систем (ступінь переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними).

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням пакета прикладних програм PSPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998–2016) і Apache Open Office (version 4.1, ліцензія GNU GPL). Проводили аналіз розподілу по кожному вивченому критерію. Отримані дані були представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону Me (Q_{25} – Q_{75}). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали, якщо рівень статистичної значущості (p) був нижче 0,05 [17].

Купірування гіпертонічних кризів у хворих на артеріальну гіпертензію здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 34 від 15.01.2014 р. Надання ЕМД починали після визначення домінування впливу парасимпатичного або симпатичного відділу ВНС на серцево-судинний центр шляхом аналізу показників варіабельності ритму серця. Модифікацію протоколу ЕМД проводили за патентом № 120614, у разі домінування парасимпатичного відділу ВНС призначали антагоніст кальцію (фармадипін), а при домінуванні симпатичного відділу — β -адреноблокатор (беталок, метопрололу тартрат). Баланс ВНС був фактором розподілу пацієнтів на дві підгрупи спостереження. Пацієнтам, які мали збалансований тип ГК або від-

мовились від подальшого спостереження, протягом 7 діб призначали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл), діуретики, периферичні вазодилататори [18].

Результати

Визначали динаміку АТ та частоту серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів із ГК під впливом наданої ЕМД. Отримані результати наведено у табл. 1.

Було визначено вірогідне зниження як систолічного (САТ), так і диастолічного АТ (ДАТ) ($p < 0,05$). Також вірогідно знизилась ЧСС — з 77,0 [69,0; 89,0] хв⁻¹ до 72,0 [66,0; 77,0] хв⁻¹ ($p < 0,05$). Далі виявляли зміну ризику за шкалами Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) та Framingham Risk Score (FRS) після надання ЕМД хворим із гіпертонічним кризом. Отримані дані наведено у табл. 2.

Зниження АТ вірогідно зменшувало ризик як за шкалою SCORE — з 5,83 [3,68; 8,66] % до 3,39 [1,87; 6,65] % ($p < 0,05$), так і за шкалою FRS — з 31,93 [22,72; 43,25] % до 21,74 [15,35; 31,43] % ($p < 0,05$), що свідчить про вагомий вплив АТ на ризик серцево-судинних ускладнень.

Визначення балансу ВНС за допомогою електронного кардіографа дало змогу розрізнити хворих із ваготонічним варіантом ГК та симпатикотонічним варіантом гіпертонічного кризу. У підгрупі спостереження було включено по 35 осіб. Пацієнтам із ГК визначали показники системної гемодинаміки на початку та після диференційованої ЕМД. Отримані результати подано у табл. 3.

Рівень середньодобового АТ (СДАТ) на початку ЕМД становив 120,0 [116,7; 126,7] мм рт.ст. у першій підгрупі та був порівнянний зі значенням 126,7 [116,7; 133,3] мм рт.ст. другої підгрупи ($p > 0,05$). Після надання ЕМД виявлено статистично значуще зниження на $\Delta 1 = -18,8$ % цього показника до 103,3 [96,7; 110,0] мм рт.ст. у першій підгрупі та на $\Delta 2 = -16,7$ % до 106,7 [100,0; 113,3] мм рт.ст. у другій підгрупі. Значення СДАТ після терапії були порівнянними між собою та становили 103,3 [96,7; 110,0] мм рт.ст. у підгрупі

Таблиця 1. Динаміка показників АТ та ЧСС у пацієнтів із ГК під впливом наданої ЕМД (Me [Q_{25} ; Q_{75}], n = 131)

Показник, одиниця вимірювання	На початку ЕМД (n = 131)	Після ЕМД (n = 131)	Δ , %	P-рівень
САТ, мм рт.ст.	175,0 [165,0; 190,0]	140,0 [130,0; 150,0]	-23,1 [-33,3; -14,3]	< 0,0001
ДАТ, мм рт.ст.	100,0 [90,0; 100,0]	80,0 [80,0; 90,0]	-12,5 [-25,0; -11,1]	< 0,0001
ЧСС, хв ⁻¹	77,0 [69,0; 89,0]	72,0 [66,0; 77,0]	-7,6 [-20,5; 0,0]	< 0,0001

Таблиця 2. Зміна ризику за шкалами SCORE та FRS після надання ЕМД хворим із ГК (Me [Q_{25} ; Q_{75}], n = 131)

Показник, одиниця вимірювання	На початку ЕМД (n = 131)	Після ЕМД (n = 131)	Δ , %	P-рівень
SCORE, %	5,83 [3,68; 8,66]	3,39 [1,87; 6,65]	-63,93 [-96,66; -45,45]	0,0001
FRS, %	31,93 [22,72; 43,25]	21,74 [15,35; 31,43]	-42,38 [-54,68; -26,64]	0,0001

Таблиця 3. Динаміка показників системної гемодинаміки після диференційованої ЕМД пацієнтам із ГК (Me [Q₂₅; Q₇₅], n = 70)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				Рівень
	Ваготонії (n = 35)		Симпатикотонії (n = 35)		
	На початку ЕМД	Після ЕМД	На початку ЕМД	Після ЕМД	
	1	2	3	4	
СДАТ, мм рт.ст.	120,0 [116,7; 126,7]	103,3 [96,7; 110,0]	126,7 [116,7; 133,3]	106,7 [100,0; 113,3]	p ₁₋₃ = 0,12 p ₁₋₂ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,11
	Δ ₁ = -18,8 [-23,2; -12,5] %		Δ ₂ = -16,7 [-24,1; -12,9] %		
Систолічний об'єм, мл	88,8 [78,9; 96,7]	79,3 [77,5; 85,4]	84,1 [78,7; 92,2]	83,6 [73,0; 86,8]	p ₁₋₃ = 0,19 p ₁₋₂ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,03 p ₂₋₄ = 0,93
	Δ ₁ = -11,5 [-18,5; 0,7] %		Δ ₂ = -7,3 [-16,0; 0,7] %		
ХОК, л	5,7 [5,4; 6,3]	5,9 [5,4; 6,3]	7,7 [6,6; 9,2]	6,2 [5,4; 6,8]	p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₂ = 0,61 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,63
	Δ ₁ = 2,1 [-12,4; 12,2] %		Δ ₂ = -41,0 [-59,5; -5,6] %		
CI, л × хв ⁻¹ × м ⁻¹	3,1 [2,9; 3,6]	3,3 [3,0; 3,5]	3,9 [3,5; 4,8]	3,2 [2,8; 3,8]	p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₂ = 0,54 p ₃₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,98
	Δ ₁ = 2,1 [-12,4; 12,2] %		Δ ₂ = -41,0 [-59,5; -5,6] %		
ЗПОС, дин × с ¹ × см ⁻⁵	1709,9 [1575,6; 1813,3]	1415,6 [1337,0; 1504,8]	1279,0 [1129,9; 1562,3]	1385,4 [1253,7; 1553,2]	p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,03 p ₂₋₄ = 0,80
	Δ ₁ = -22,1 [-33,5; -8,9] %		Δ ₂ = 14,4 [-11,7; 32,1] %		

Примітки: CI — серцевий індекс; ЗПОС — загальний периферійний опір судин.

ваготонії проти 106,7 [100,0; 113,3] мм рт.ст. у підгрупі симпатикотонії (p > 0,05).

До початку лікування рівень хвилинного об'єму крові (ХОК) був вірогідно більший у підгрупі симпатикотонії — 7,7 [6,6; 9,2] л проти 5,7 [5,4; 6,3] л у першій підгрупі (p < 0,05). Після надання допомоги рівень ХОК статистично не змінився у першій підгрупі — з 5,7 [5,4; 6,3] л до 5,9 [5,4; 6,3] л (p > 0,05), тоді як у другій підгрупі вірогідно знизився — з 7,7 [6,6; 9,2] л до 6,2 [5,4; 6,8] л на $\Delta_2 = -41,0 \%$. Значення цього показника після лікування були порівнянними і становили 5,9 [5,4; 6,3] л у першій підгрупі та 6,2 [5,4; 6,8] л у другій підгрупі (p > 0,05).

Обговорення

Аналіз показників ВСР свідчить про наявність асоціації зниження функціональних можливостей організму з розвитком АГ. Виявлено відмінності характеристик ВСР при I і II стадіях гіпертонічної хвороби, що може бути неспецифічними диференціально-діагностичними маркерами функціональних порушень судинного тонуусу і процесів кардіоваскулярного ремоделювання. Результати досліджень свідчать, що у разі збільшення ступеня АГ знижується загальна ВСР [19]. Оцінка вихідного вегетативного статусу у хворих на АГ і спрямованості його змін після прийому антигіпертензивних препаратів, що проведена в рамках гострих медикаментозних проб, дозволяє говорити про можливості диференційованого вибору медикаментозної терапії та прогнозувати її ефективність [20, 21].

Висновки

Отже, надання ЕМД хворим із гіпертонічною хворобою було в цілому ефективним і супроводжувалось вірогідним зниженням САТ на $-63,93 \%$ і ДАТ на $-12,5 \%$. Ефективне зниження АТ сприяло зменшенню кардіоваскулярного ризику як за шкалою SCORE, так і за шкалою FRS. Призначення диференційованої ЕМД пацієнтам із ГК залежно від балансу ВНС було ефективним і супроводжувалось нормалізацією загального периферійного опору судин.

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

Список літератури

1. Лутай М.І. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні. Результати багатоцентрового дослідження ТРІУМФ. Український кардіологічний журнал. 2016. № 4. С. 17-28.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Асоціація кардіологів України. Київ, 2012. № 2. С. 139.
3. Пузанова О.Г. Обобщение и информирование о заблуждении концептуальной доисторической профессии в сфере здравоохранения. Киев: НМУА.А. Богомольца, 2015. С. 73.
4. Свищенко Е.П., Міщенко Л.А. Результати дослідження СТАРТ. Український кардіологічний журнал. 2017. № 6. С. 14-23.
5. Корнацький В.М., Дяченко Л.О., Михальчук В.М. Вплив психосоціальних чинників на стан здоров'я та якість жит-

тя населения. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 2. С. 106–113.

6. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Абдуллаева А.Ю. и др. Гипертонический криз: патогенез, клиническая картина, лечение. *Кардиология*. 2013. № 53(6). С. 66–70.

7. Kumar S., Bkhatiya T., Kapur A. Chrezvychnyye situatsii i srochnost gipertonii. *Klinicheskiye Zaprosy. Nefrologii*. 2013. № 2(1). P. 1–14.

8. Seravalle G. *Simpaticeskaya nervnaya sistema pri gipertonii. Pri feokhromotsitomakh, paragangliomakh i narusheniyakh simpatoadrenalovoy sistemy*. Humana Press. Cham. 2018. P. 201–212.

9. Полстяной А.О., Федорченко М.О., Романюк М.Г. Научно-исследовательская работа по составу симпатической и парасимпатической вегетативно-нервной системы. *Молодий вчений*. 2017. № 51(11). С. 96–99.

10. Basantsova N.Y., Tibekina L.M., Shishkin A.N. Rol vegetativnoy nervnoy sistemy v razvitiі tserebrocardialnykh narusheniy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova S.S.* 2017. № 117(11). С. 153–160.

11. Yeromina N.M., Khursa R.V., Mesnikova I.L. Variabelnost serdechnogo ritma i patsiyentov s arterialnoy gipertenziei raznykh gemodinamicheskikh fenotipov. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019. № 18(S1). P. 66–67.

12. Іманова Н.І. Прогностичні можливості дослідження варіабельності серцевого ритму при захворюваннях серцево-судинної системи. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. № 3(2). С. 109.

13. Коваленко В.Н., Несукай Ю.Е., Дмитриченко Е.В. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Украинский кардиологический журнал*. 2006. № 3. С. 68–71.

14. Шаврин А.П., Головский Б.М. Исследования связей маркеров воспаления с уровнем артериального давления. Цитокины и воспаление. 2006. № 5(4). С. 10–12.

15. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Асоціація кардіологів України. 2012. № 1. С. 96–152.

16. Яблучанський Н.І. Варіабельність серцевого ритму. На допомогу практикуючому лікарю. Харків: КНУ, 2010. С. 131.

17. Bland Dzh.M., Butland B.K., Pikok Dzh.L. *Statisticheskoye rukovodstvo dlya soiskateley grantov na issledovaniya. Meditsinskaya shkola bolnitsy Svyatogo Georgiya*. London, 2012.

18. Никонов В.В., Соколов А.С., Киношенко Є.І. Возможности применения кардиоселективных парентеральных бета-блокаторов в медицине неотложных состояний. *Медицина неотложных состояний*. 2018. № 1. С. 88.

19. Сиренко Ю.М., Мищенко Л.А., Радченко Г.Д. Классификация и стандарты оказания медицинской помощи больным артериальной гипертензией Ассоциации кардиологов Украины. *Артериальная гипертензия*. 2018. № 4(60).

20. Потешкина Н.Г. Дифференцированный подход к терапии гипертонических кризов. *Медицинский совет*. 2013. № 4(2). С. 48–54.

21. Голубева Г.Ю., Голубев Ю.Ю., Мелентьев А.С. Сравнительный анализ вариабельности сердечного ритма у больных с осложненным и неосложненным течением артериальной гипертензии. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2012. № 6. С. 5–8.

Отримано/Received 27.02.2020

Рецензовано/Revised 11.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.03.2020 ■

Голдовский Б.М., Лелюк Д.В.

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

Дифференцированное купирование неосложненного гипертонического криза на догоспитальном этапе

Резюме. Актуальность. Артериальная гипертензия — один из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца и цереброваскулярной патологии, что на 88,1 % определяет уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации населения во всех развитых странах мира, а также в Украине. **Цель:** улучшить результаты лечения неосложненных гипертонических кризов на догоспитальном этапе путем изучения состояния системной гемодинамики, определения баланса вегетативной нервной системы, маркеров системного воспалительного ответа у больных артериальной гипертензией при неосложненных гипертонических кризах. **Материалы и методы.** Проведено исследование 206 больных с документированной гипертонической болезнью II стадии, среди них — 75 человек, которые имели стабильное течение заболевания и были обследованы амбулаторно; практически здоровых — 31 человек. Проанализированы показатели вариабельности сердечного ритма у исследованных лиц. Все больные обследованы физикально, для чего были использованы общеклинические, инструментальные и лабораторные методы диагностики; электрокардиограмму регистрировали по общепринятой методике на 12-канальном компьютерном электрокардиографическом комплексе «Кардиолаб» («ХАИ-Медика», Харьков). Обследование проводили до

начала оказания экстренной медицинской помощи (ЭМП) и после купирования гипертонического криза. **Результаты.** Оценка исходного вегетативного статуса больных артериальной гипертензией и направленности его изменений после приема антигипертензивных препаратов, проведенная в рамках острых медикаментозных проб, позволяет говорить о возможности дифференцированного выбора медикаментозной терапии и прогнозировать ее эффективность. Снижение артериального давления (АД) достоверно уменьшало риск как по шкале Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) — с 5,83 [3,68; 8,66] % до 3,39 [1,87; 6,65] % ($p < 0,05$), так и по шкале Framingham Risk Score (FRS) — с 31,93 [22,72; 43,25] % до 21,74 [15,35; 31,43] % ($p < 0,05$). **Выводы.** Оказание ЭМП больным с гипертонической болезнью было в целом эффективным и сопровождалось достоверным снижением систолического АД на –63,93 % и диастолического АД на –12,5 %. Эффективное снижение АД способствовало уменьшению кардиоваскулярного риска как по шкале SCORE, так и по шкале FRS. Назначение дифференцированной ЭМП пациентам с гипертоническим кризом в зависимости от баланса вегетативной нервной системы было эффективным и сопровождалось нормализацией общего периферического сопротивления сосудов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; неосложненный гипертонический криз; купирование криза

B.M. Goldovsky, D.V. Leliuk

State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine",
Zaporizhzhia, Ukraine

Differentiated relief of uncomplicated hypertensive crisis at the pre-hospital stage

Abstract. Background. Arterial hypertension is one of the major risk factors for coronary heart disease and cerebrovascular pathology, which by 88.1 % determines the death rate from cardiovascular disease. Cardiovascular diseases are the main cause of disability of population in all developed countries, as well as in Ukraine. This research is aimed to improve the results of treatment for uncomplicated hypertensive crises at the pre-hospital stage by studying the status of systemic hemodynamics, determining the balance of the autonomic nervous system, markers of systemic inflammatory response in patients with hypertension in uncomplicated hypertensive crisis. **Materials and methods.** During the 2017–2019, an open-label prospective comparative study was conducted in 206 patients with documented stage 2 hypertension, and in 75 people who had a stable course of the disease and were examined on an outpatient basis. There were 31 apparently healthy individuals. The indices of heart rate variability were analyzed in the examined people. All patients were examined physically; generally clinical, instrumental and laboratory methods of diagnosis were used; the electrocardiogram was recorded according to the standard method on a 12-channel computer electrocardiographic complex Cardiolab (XAI Medica, Kharkiv). The examinations were performed be-

fore the start of emergency care and after hypertensive crisis relief.

Results. Assessment of the initial vegetative status in hypertensive patients and the direction of its changes after taking antihypertensive drugs, conducted within the framework of acute drug tests, suggests the possibility of differentiated choice of drug therapy and predicts its effectiveness. Reducing blood pressure significantly decreased the percentage of risk, both according to the SCORE risk chart — from 5.83 [3.68; 8.66] % to 3.39 [1.87; 6.65] % ($p < 0.05$), and the Framingham Risk Score — from 31.93 [22.72; 43.25] % to 21.74 [15.35; 31.43] % ($p < 0.05$). **Conclusions.** The provision of emergency care to the patients with hypertensive disease was generally effective and was associated with a significant decrease in systolic blood pressure — by 63.93 % and diastolic blood pressure — by 12.5 %. Effective reduction of blood pressure led to a decrease in cardiovascular risk, both according to the SCORE risk chart and the Framingham Risk Score. Differentiated emergency care of hypertensive patients depending on the balance of the autonomic nervous system was effective and was accompanied by normalization of systemic vascular resistance.

Keywords: arterial hypertension; uncomplicated hypertensive crisis; crisis treatment

УДК 617-089:616.89-008.45/46:616-039.71

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212228

Бондар Р.А., Дацюк О.І., Титаренко Н.В., Костюченко А.В., Дацюк Л.В.

КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова ВОР», м. Вінниця, Україна
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Можливості профілактики ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції в отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії

Резюме. Актуальність. Актуальність проблеми післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) обумовлена високою частотою розвитку (до 30 % у некардіохірургічних пацієнтів), істотними економічними витратами на відновлення когнітивних функцій, а також потребою в соціальній адаптації таких пацієнтів. **Мета:** визначити актуальність проблеми ПОКД для отоларингологічних пацієнтів після виконання оперативних втручань в умовах загальної анестезії з використанням керованої артеріальної гіпотензії та дослідити ефективність профілактики ПОКД призначенням холіну альфосцерату та етилметилгідроксипіридину суццинату. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 127 хворих (74 чоловіки, 53 жінки) — отоларингологічних пацієнтів, яким були проведені оперативні втручання під загальною анестезією з використанням керованої гіпотензії. Пацієнтів розподілили на 4 групи: група 1 — контролю ($n = 33$), група 2 — етилметилгідроксипіридину суццинату ($n = 32$), група 3 — холіну альфосцерату ($n = 30$), група 4 — холіну альфосцерату в комбінації з етилметилгідроксипіридину суццинатом ($n = 32$). **Результати.** В групі контролю ПОКД діагностували у 39,4 % пацієнтів. Встановлено, що у пацієнтів контрольної групи в ранньому післяопераційному періоді підвищення продуктів перекисації (карбонільних груп протеїнів, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду) та інтерлейкіну-18) було більшим, ніж у групах пацієнтів, які отримували етилметилгідроксипіридину суццинат. У групах пацієнтів, які отримували холіну альфосцерат, не виявлено вірогідного збільшення рівня нейронспецифічної енолази порівняно з групами пацієнтів, які не отримували холіну альфосцерат. Призначення холіну альфосцерату асоціювалося з вірогідним зниженням ризику виникнення ПОКД з 39,4 до 16,7 % (відношення шансів (ВШ) 3,25; 95% довірчий інтервал (ДІ) [1,40–10,65]; $p < 0,05$), а холіну альфосцерат у комбінації з етилметилгідроксипіридину суццинатом — з 39,4 до 12,5 % (ВШ 4,55; 95% ДІ [1,29–16,02]), $p < 0,05$. **Висновки.** Призначення холіну альфосцерату в комбінації з етилметилгідроксипіридину суццинатом дозволяє знизити ризик розвитку ПОКД в ранньому післяопераційному періоді.

Ключові слова: післяопераційна когнітивна дисфункція; загальна анестезія; керована гіпотензія; отоларингологія; холіну альфосцерат; етилметилгідроксипіридину суццинат

Вступ

Протягом останніх років післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) через її високу поширеність та багатофакторність залишається актуальною проблемою сучасної анестезіології, адже захист центральної нервової системи від пошкоджуючих фак-

торів і збереження її регулюючої функції є одним із найважливіших і найскладніших аспектів роботи лікаря-анестезіолога [3]. Тож, якщо вести відлік від 1955 року, коли була опублікована стаття P.D. Bedford «Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people» у журналі Lancet, то можна говорити, що ця

© «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: Дацюк Олександр Іванович, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна, факс: (0432) 35-05-63, (0432) 66-13-93; e-mail: datsyuk4@ukr.net; контактний тел.: +38 (067) 7604352.

For correspondence: Alexandr Datsyuk, MD, Professor, Department of anesthesiology, intensive therapy and emergency medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; fax: (0432) 35-05-63, (0432) 66-13-93; e-mail: datsyuk4@ukr.net; phone +38 (067) 7604352.

проблема вже понад 60 років залишається у фокусі уваги клініцистів, перш за все через високу частоту ускладнень, дискусабельність питання її профілактики та корекції, збільшення термінів перебування в стаціонарі та витрат на лікування, зниження якості життя пацієнтів і виживаності протягом одного року після операції, збільшення (в західних країнах) числа і розмірів судових позовів з приводу анестезіологічних помилок [4].

L.S. Rasmussen у 2001 році запропонував визначення післяопераційної когнітивної дисфункції як когнітивного розладу, який розвивається в ранньому і зберігається у віддаленому післяопераційному періоді, що клінічно проявляється порушенням пам'яті та інших когнітивних функцій і підтверджується зниженням когнітивних функцій не менше ніж на 10 % від рівня, що був перед операцією, даними нейропсихологічного тестування [16]. Робоча група, що складається з фахівців різних спеціальностей, на початку 2018 року запропонувала термін «періопераційні нейрокогнітивні розлади» [9, 11, 12]. Згідно зі статистичними даними, частота виникнення ПОКД варіює від 7 до 83 % залежно від виду хірургічного втручання [4, 6].

Згідно з результатами дослідження ISPOCD I [13], виникнення післяопераційних когнітивних розладів має мультимодальний генез з наступними провідними патогенетичними факторами: похилий вік, тривалість анестезії, низький рівень освіти, повторна операція, післяопераційні інфекції, респіраторні ускладнення. Результати експериментальних досліджень, перші з яких були проведені ще понад два десятиліття тому, показали негативний ефект ішемічно-гіпоксичних змін у головному мозку, які включають декілька механізмів: ураження клітин, викликане вільними радикалами, оксидативний стрес, ексайтотоксичність, запалення й імунна патологія, секвестрація молекул і т.п. у різних видів тварин, включаючи приматів. Ці зміни, імовірно, є важливою ланкою патогенезу різного роду порушень, зокрема ПОКД [3, 4, 6, 8] і пояснюють той факт, що приблизно у третини пацієнтів, яким проводилась загальна анестезія з використанням керованої артеріальної гіпотензії, відзначаються когнітивні порушення у вигляді зниження пам'яті, складності концентрації уваги, швидкої втомлюваності.

Тому **метою** нашого дослідження було визначити актуальність проблеми ПОКД для отоларингологічних пацієнтів різного віку після виконання оперативних втручань в умовах загальної анестезії з використанням керованої артеріальної гіпотензії, а також дослідити ефективність профілактики ПОКД призначенням холіну альфосцерату та етилметилгідроксипіридину сукцинату.

Матеріали та методи

На базі отоларингологічного відділення КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова ВОР» проведено проспективне контрольоване дослідження, в якому взяли участь 127 хворих (74

чоловіки, 53 жінки) — отоларингологічних пацієнтів, яким були здійснено оперативні втручання під загальною анестезією з використанням керованої гіпотензії. Вік хворих був від 18 до 65 років (у середньому — $39,47 \pm 14,79$ року; медіана віку — 38,0, інтерквартильний розмах — 25-й та 75-й процентилі — 26,0–54,0 року).

Критеріями включення в дослідження були: вік понад 18 років; заплановане отоларингологічне оперативне втручання під загальною анестезією тривалістю 1 година або більше із застосуванням керованої гіпотензії; анестезіологічний ризик за ASA — II/III; відсутність у пацієнтів супутніх вад слуху та зору; захворювань нервової системи (деменція, гостре порушення мозкового кровообігу та ін.), деменції різного генезу (вихідна оцінка за шкалою MMSE — менше 23 балів), психічних захворювань; інформована згода хворого на участь у дослідженні.

Отоларингологічні оперативні втручання проводилися з приводу викривлення перегородки носа та хронічного гіпертрофічного/вазомоторного риніту, гострого пансинуїту/гемісинуїту, хронічного поліпозного пансинуїту, хронічного декомпенсованого тонзиліту, гострого гнійного середнього отиту, ускладненого мастоїдитом, хронічного мезотимпаніту, хронічного епітимпаніту, сторонніх предметів та остеом навколоносових пазух.

Всі оперативні втручання були проведені під інгалаційним ендотрахеальним севофлюрановим наркозом у комбінації з фентанілом та недеполяризуючими міорелаксантами. Згідно з даними наркозних карт прооперованих пацієнтів, для анестезіологічного забезпечення використовувались однакові методики наркозу. Для досягнення керованої артеріальної гіпотензії під час операції використовували інфузію 0,5% розчину урапідилу.

Пацієнтів розподілили на 4 групи: група 1 — контрольна — без призначення досліджуваних препаратів для профілактики ранньої ПОКД ($n = 33$); група 2 — пацієнтам призначали антиоксидант — етилметилгідроксипіридину сукцинат дозою 300 мг у 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньовенно (в/в) краплинно зі швидкістю 40–60 крапель на хвилину під час оперативного втручання після завершення введення препарату для керованої артеріальної гіпотензії, потім — внутрішньом'язово (в/м) по 100 мг 2 рази на добу протягом 2–4 днів ($n = 32$); група 3 — пацієнтам призначали парасимпатоміметик — холіну альфосцерат дозою 2000 мг в/в за 20 хвилин до завершення оперативного втручання та 1000 мг в/в через 24 години після операції ($n = 30$); група 4 — пацієнтам призначали комбіновано парасимпатоміметик і антиоксидант у наведених вище дозуваннях ($n = 32$).

Після отримання інформованої згоди пацієнта за день до операції проводили тестування когнітивних функцій з використанням тесту П'єрона-Рузера для вивчення рівня концентрації уваги, коректурної проби (тест Бурдона) для дослідження розумової працездатності та обсягу уваги, тесту Лурія для оцінки ста-

ну короткострокової механічної пам'яті. Повторну оцінку когнітивних функцій здійснювали на 3-й день після операції. Діагноз ПОКД встановлювали згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з номенклатури періопераційних когнітивних розладів (International Working Party for Nomenclature of Perioperative Cognitive Disorders), якщо когнітивне зниження виявлялося нижче від порогового значення на 10 % та більше [4].

Стан ферментативної антиоксидантної системи вивчали за активністю супероксиддисмутази та рівнем протейнових сульфгідрильних груп (SH-групи). Активність супероксиддисмутази визначали за ступенем гальмування окислення кверцетину. Рівень SH-груп у сироватці крові визначали за реакцією з реактивом Елмана — 5,5'-дитіобіс(2-нітробензоатом).

Активність вільнорадикального окислення ліпідів оцінювали за вмістом первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації відповідно — дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в крові, а активність процесів окисної модифікації протейнів оцінювали на основі визначення вмісту карбонільних груп протейнів у сироватці крові. Вміст дієнових кон'югатів оцінювали за світлопоглинанням ліпідного екстракту крові в ультрафіолетовій ділянці спектра. Рівень малонового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за набором «ТБК-Агат» («Биоконт», РФ), а рівень карбонільних груп окисно-модифікованих протейнів — за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином.

Рівень інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) у сироватці крові визначали імуноферментним методом згідно з інструкцією до готового комерційного набору «Интерлейкин-18-ИФА-БЕСТ» («Вектор-БЕСТБ», РФ), а вміст нейрон-специфічної єнолази в сироватці крові — імуноферментним методом за набором «НСЕ-ІФА» («Хема», Україна) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася у статистичному пакеті SPSS 2» (SPSS Inc.) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Кількісні параметри подані у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення $\pm$ середнє квадратичне відхилення). Для порівняння непараметричних даних застосовували методи Крас-

кела — Уолліса (для декількох груп) та Манна — Уїтні для двох груп незалежних сукупностей. Порівняння зв'язаних вибірок проводили за допомогою критерію Вілкоксона.

Результати та обговорення

Окремі характеристики досліджуваних груп, які подані в табл. 1, свідчать про те, що виділені нами групи статистично не відрізнялися за статтю, середнім віком і відповідали критеріям включення в дослідження (табл. 1).

За результатами оцінки когнітивних функцій перед операцією середня оцінка концентрації уваги за тестом П'єрона — Рузера у групі 1 становила $74,07 \pm 20,59$, у групі 2 — $73,59 \pm 12,39$, у групі 3 — $77,66 \pm 12,73$ та в групі 4 — $74,23 \pm 14,54$; продуктивності уваги (коректурна проба) — $14,91 \pm 2,19$; $14,47 \pm 2,78$; $15,53 \pm 2,81$ та $15,22 \pm 2,11$; за тестом Лурія середній показник становив відповідно $6,96 \pm 1,14$; $7,18 \pm 1,07$; $7,20 \pm 0,68$ та $7,16 \pm 0,94$, що свідчить про статистично вірогідну однорідність груп ($p > 0,05$; критерій Краскела — Уолліса).

У доопераційному періоді міжгрупових відмінностей у концентрації показників інтенсивності вільнорадикальних процесів виявлено не було ($p > 0,05$; критерій Краскела — Уолліса) (табл. 2).

На 3-тю добу у пацієнтів групи 1 (контроль) у післяопераційному періоді після загальної анестезії в умовах керованої гіпотензії виявлена статистично значуща активація генерації вільних радикалів та активних форм кисню, про що свідчить вірогідне збільшення рівнів карбонільних груп протейнів, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та зміни редокс-статусу протейнів порівняно з вихідними показниками до операції (відповідно: $p < 0,001$, $p = 0,005$ та $p = 0,001$; критерій Манна — Уїтні). Процеси інтенсифікації генерації активних форм кисню супроводжувалися паралельним зниженням активності антиоксидантної системи з розвитком антиоксидантного дисбалансу. Так, у групі 1 активність супероксиддисмутази в крові була вірогідно нижчою в післяопераційному періоді порівняно з доопераційними показниками (відповідно: $p = 0,001$ та $p < 0,001$; критерій Манна — Уїтні) (табл. 2).

Таблиця 1. Характеристики досліджуваних груп за результатами оцінки когнітивних функцій

Показник	Група 1 (n = 33)	Група 2 (n = 32)	Група 3 (n = 30)	Група 4 (n = 32)
Стать, n (%): — чоловіки — жінки	19 (57,6) 14 (42,4)	20 (62,5) 12 (37,5)	19 (63,3) 11 (36,7)	16 (50,0) 16 (50,0)
Вік ($M \pm \sigma$), роки	$37,85 \pm 14,8$	$37,28 \pm 13,46$	$45,3 \pm 14,98$	$37,88 \pm 15,11$
Тест П'єрона — Рузера	$74,07 \pm 10,59$	$73,59 \pm 12,39$	$77,66 \pm 12,73$	$74,23 \pm 14,54$
Коректурна проба	$14,91 \pm 2,19$	$14,47 \pm 2,78$	$15,53 \pm 2,81$	$15,22 \pm 2,11$
Тест Лурія	$6,96 \pm 1,14$	$7,18 \pm 1,07$	$7,20 \pm 0,68$	$7,16 \pm 0,94$

Примітка: тут і далі в таблицях наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Водночас аналіз показав, що в групах 2 та 4, в яких пацієнти отримували антиоксидант — етилметилгідроксипіридину сукцинат під час операції після припинення введення препарату для керованої артеріальної гіпотензії та в ранньому післяопераційному періоді рівні продуктів перекисного окислення білків і ліпідів були вірогідно нижчими як порівняно з відповідними доопераційними показниками ($p < 0,05$; критерій Вількоксона), так і з аналогічними показниками групи 1 ($p < 0,05$; критерій Манна — Уїтні) (табл. 2). В обох цих групах також виявлена більш висока активність супероксиддисмутази та рівні SH-груп протеїнів у крові після операції, ніж у пацієнтів групи 1 ($p < 0,05$; критерій Краскела — Уолліса).

Згідно з табл. 2, при порівнянні груп не було виявлено вірогідних відмінностей у вихідних середніх значеннях нейронспецифічної єнолази та ІЛ-18, тоді як у ранньому післяопераційному періоді в усіх досліджуваних групах мали місце зміни рівнів цих лабораторних показників. Так, у пацієнтів груп 3 та 4, які отримували парасимпатоміметик — холіну альфосцерат, в ранньому післяопераційному періоді виявили тенденцію до більш низьких рівнів нейронспецифічної єнолази порівняно з пацієнтів груп 1 та 2, які не отримували холіну альфосцерат ($p > 0,05$; критерій Краскела — Уолліса), також у групах 2, 3 та 4 були вірогідно нижчими показники ІЛ-18 ($p < 0,05$; критерій Краскела — Уолліса).

Збільшення концентрації ІЛ-18 і нейронспецифічної єнолази в крові на 3-тю добу після операції асоціювалося зі зниженням швидкості реакції в ней-

родинамічних тестах. Так, збільшення концентрації ІЛ-18 у крові на 3-тю добу після операції було асоційоване з меншою кількістю перероблених знаків у тесті коректурної проби Бурдона ($r = -0,309$; $p < 0,001$). Крім цього, висока концентрація нейронспецифічної єнолази в крові була асоційована з меншою кількістю запам'ятованих слів (тест Лурія) ($r = -0,412$; $p < 0,001$) та також меншою кількістю опрацьованих знаків у тесті коректурної проби ($r = -0,478$; $p < 0,001$).

Зниження показника однієї/декількох аналізованих когнітивних функцій мали 13 із 33 пацієнтів групи 1, що становило 39,4 %. Ранню ПОКД діагностували у 9 (28,1 %) пацієнтів із групи 2, у 5 (16,7 %) пацієнтів із групи 3 та у 4 (12,5 %) пацієнтів із групи 4. Порівняно з групою 1 (контроль) різниця між інцидентністю ранньої ПОКД була статистично вірогідною в групах 3 та 4 (відповідно відношення шансів (ВШ) 3,25; 95% довірчий інтервал (ДІ) [1,40–10,65]; $p = 0,046$ та ВШ 4,55; 95% ДІ [1,29–16,02]; $p = 0,013$). Значення ВШ свідчить про те, що ризик виникнення ранньої ПОКД у контрольній групі вірогідно перевищував такий у групах 3 та 4 у 3,25 та 4,55 рази.

Обговорення

Проблема синдрому ПОКД як прояву ураження центральної нервової системи в умовах загальної анестезії є однією з найактуальніших в анестезіології протягом останніх десятиріч. Згідно з результатами нашого дослідження, частота виникнення ранньої ПОКД може становити до 39,4 % в отоларингологічних хворих, яким проведено оперативні втручання в

Таблиця 2. Відмінності груп у середніх значеннях лабораторних показників

Показник	Група 1 (n = 33)	Група 2 (n = 32)	Група 3 (n = 30)	Група 4 (n = 32)
	M ± σ			
Малоновий діальдегід, мкмоль/л — до операції — 3-тя доба після операції	7,63 ± 0,80 7,98 ± 0,90 [#]	7,90 ± 0,93 4,10 ± 1,54 ^{**}	7,40 ± 1,32 9,17 ± 4,33 [#]	7,22 ± 1,02 2,95 ± 0,41 ^{**}
Дієнові кон'югати, мкмоль/л — до операції — 3-тя доба після операції	5,3 ± 0,4 5,67 ± 0,63 [#]	5,04 ± 0,73 4,80 ± 1,11 [*]	5,41 ± 0,88 7,45 ± 4,53 ^{**}	5,57 ± 1,06 3,07 ± 0,99 ^{**}
Карбонільні групи протеїнів, нмоль/мг протеїну — до операції — 3-тя доба після операції	3,31 ± 0,39 3,82 ± 0,65 [#]	3,48 ± 0,67 2,48 ± 1,41 ^{**}	3,48 ± 0,44 4,40 ± 1,86 [#]	3,53 ± 0,76 1,6 ± 0,3 ^{**}
SH-групи протеїнів, мкмоль/л — до операції — 3-тя доба після операції	430,40 ± 31,69 398,60 ± 42,54 [#]	433,80 ± 62,15 494,0 ± 228,4 [*]	396,6 ± 86,9 395,4 ± 110,8 [#]	399,50 ± 54,43 518,90 ± 53,94 ^{**}
Супероксиддисмутаза, ум.од./мг протеїну — до операції — 3-тя доба після операції	30,64 ± 5,38 26,43 ± 3,56 [#]	27,69 ± 8,30 49,63 ± 10,73 ^{**}	27,87 ± 11,83 23,10 ± 8,71	28,33 ± 8,20 42,93 ± 4,64 ^{**}
Нейронспецифічна єнолаза, мкг/л — до операції — 3-тя доба після операції	5,68 ± 1,57 8,30 ± 3,76 [#]	5,45 ± 0,99 7,28 ± 3,63 [#]	6,26 ± 4,93 7,02 ± 2,07	7,14 ± 4,17 6,31 ± 5,08
Інтерлейкін-18, пг/мл — до операції — 3-тя доба після операції	18,05 ± 6,96 47,28 ± 15,57 [#]	17,20 ± 6,21 23,66 ± 19,53 [*]	16,38 ± 7,49 35,47 ± 31,15	17,09 ± 7,62 26,02 ± 26,75 [*]

Примітки: * — рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою 1 ($p < 0,05$); # — рівень значущості відмінностей показників до та після операції ($p < 0,05$).

умовах загальної анестезії в поєднанні з медикаментозною гіпотензією. Реальну поширеність ПОКД складно оцінити, адже далеко не завжди здійснюється нейропсихологічне обстеження пацієнтів у періопераційному періоді, легкі та середні форми ПОКД можуть не діагностуватися. За даними різних авторів, частота ранньої ПОКД у хірургічній практиці сягає 30 %, а стійкі когнітивні розлади у віддаленому післяопераційному періоді спостерігаються у 6–14 % пацієнтів [3, 8]. У більшості хворих покращення когнітивної функції відбувається протягом наступних 3 місяців, проте існує прямий зв'язок між розвитком ПОКД і збільшенням тривалості госпіталізації, зниженням задоволеності пацієнтів якістю надання допомоги, погіршенням їх працездатності та якості життя, а також підвищенням летальності у людей похилого віку [15].

У патогенезі ПОКД беруть участь численні фактори, зокрема метаболічні, гемореологічні, гіпоксичні, токсичні, що призводять до пошкодження стінок церебральних судин на рівні мікроциркуляторного русла, порушення обміну внутрішньоклітинного кальцію, порушення асоціативних і міжнейрональних зв'язків на рівні різноманітних структур головного мозку. В нашій попередній роботі [1] при дослідженні показників вільнорадикального процесу та антиоксидантного захисту в отоларингологічних хворих після оперативного втручання в умовах загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії було встановлено, що в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів із ПОКД відзначалося вірогідне збільшення показників вільнорадикального окислення білків і ліпідів та зниження показників антиоксидантного захисту, що підтверджувалося вірогідно нижчим рівнем на 33,2 % для супероксиддисмутази порівняно з пацієнтами без ПОКД. Крім цього, гірші нейропсихологічні показники у наших пацієнтів були асоційовані з більш високою концентрацією прозапального ІЛ-18. Взаємозв'язок між частотою виникнення ПОКД і рівнем запальних медіаторів, які є незалежними факторами стрес-реакції, підтверджують і інші дослідники [10, 14]. Крім того, чимало досліджень продемонстрували асоціацію ПОКД із тривалими ефектами анестетиків у формі антихолінергічної або антикатехоламінергічної активності [14]. Зважаючи на ці дані, ми припустили можливість профілактики ПОКД при одночасному застосуванні антиоксиданту — етилметилгідроксипіридину сукцинату та нейропротектора — холіну альфосцерату, що є носієм холіну і попереднім агентом фосфатидилхоліну. Досліджувані нами групи вірогідно не відрізнялися за статтю, віком, результатами передопераційного нейропсихологічного тестування, типом та тривалістю операції, типом анестезії та післяопераційної анальгезії, тривалістю інтраопераційної керованої гіпотензії. Проте частота виникнення ранньої ПОКД вірогідно відрізняється у групах: призначення холіну альфосцерату та комбінації етилметилгідроксипіридину сукцинату з холіном альфосцератом знижує ризик виникнення ранньої ПОКД у 3,25 та 4,55 рази відповідно.

Отже, одним із методів запобігання розвитку ПОКД є періопераційне призначення нейропротекторів, зокрема похідних екзогенного холіну (холіну альфосцерат), що корелює з результатами наших попередніх досліджень і даними інших авторів [2, 4, 5, 7]. І хоча холіну альфосцерат сам по собі здійснює антиоксидантну дію [4], але результати цього дослідження свідчать про потенційне підвищення ефективності профілактики ПОКД шляхом призначення холіну альфосцерату в комбінації з етилметилгідроксипіридину сукцинатом. Останнє, ймовірно, можна пояснити різними механізмами антиоксидантної дії обох препаратів. Проте для остаточних висновків необхідне проведення подальших досліджень на великих вибірках пацієнтів.

Висновки

1. Післяопераційна когнітивна дисфункція у ранньому післяопераційному періоді (після оперативних втручань) в умовах загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії виявляється у 39,4 % отоларингологічних пацієнтів.

2. Встановлено, що в групі пацієнтів, які не отримували холіну альфосцерат та/або етилметилгідроксипіридину сукцинат, в ранньому післяопераційному періоді підвищення нейронспецифічної енолази та прозапального ІЛ-18 порівняно з групами пацієнтів, які отримували ці препарати, було більшим, також частіше відзначалося підвищення рівнів продуктів пероксидації — карбонільних груп протеїнів, дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в крові. Водночас при порівнянні показників антиоксидантного захисту — супероксиддисмутази та SH-груп протеїнів динаміка була протилежною. Підвищення концентрацій супероксиддисмутази та SH-груп протеїнів у групах пацієнтів, які отримували етилметилгідроксипіридину сукцинат, було статистично значущим порівняно з групою контролю.

3. Частота діагностованої післяопераційної когнітивної дисфункції в групі пацієнтів, яким призначали холіну альфосцерат або холіну альфосцерат у комбінації з етилметилгідроксипіридину сукцинатом, була вірогідно нижчою, ніж у групі контролю, та становила відповідно 16,7 та 12,5 % проти 39,4 % (ВШ 3,25; 95% ДІ [1,40–10,65] та ВШ 4,55; 95% ДІ [1,29–16,02]) ($p < 0,05$).

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

Список літератури

1. Дацюк О.І., Бондар Р.А., Костюченко А.В., Титаренко Н.В. Патогенетична значущість оксидативного стресу в формуванні післяопераційних когнітивних порушень у отоларингологічних хворих після загальної анестезії з використанням керованої гіпотензії. *Медицина неотложных состояний*. 2019. № 6(101). С. 34–9.
2. Дацюк О.І., Бондар Р.А., Титаренко Н.В., Костюченко А.В. Вивчення впливу холіну альфосцерату на перебіг раннього післяопераційного періоду у отоларингологічних хворих після

загальної анестезії з використанням керованої гіпотонії. *East European Scientific Journal*. 2019. № 6(46). С. 11-6.

3. Женило В.М., Акименко Т.И., Здирук С.В., Сорочинский М.А. Проблема синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции в анестезиологической и хирургической службе. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id>

4. Лесной И.И., Белка К.Ю., Климчук Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция у женщин среднего возраста: инцидентность и методы профилактики. *Медицина неотложных состояний*. 2013. № 6(53). С. 124-8.

5. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Возможности применения холина альфосцерата для лечения постгипоксической энцефалопатии. *Медицина неотложных состояний*. 2011. № 1–2. С. 101-6.

6. Новицкая-Усенко Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. *Медицина неотложных состояний*. 2017. № 4(83). С. 9-15.

7. Семененко А.И., Сурсаев Ю.Е., Дацюк О.И., Семененко Н.О. Вивчення впливу Гліатону® (холіну альфосцерату) на перебіг післяопераційного періоду у хворих після загальної анестезії. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 2(73). С. 75-8.

8. Шнайдер Н.А. Постоперационная когнитивная дисфункция. *Неврологический журнал*. 2005. № 10(4). С. 37-43.

9. Berger M., Schenning K.J., Brown C.H. 4th et al. Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations from the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. *Anesth. Analg.* 2018. Vol. 127(6). P. 1406-13.

10. Biedler M., Schenning K.J., Brown C.H. 4th, Deiner S.G., Whittington R.A., Eckenhoff R.G. et al. Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the «International study of

postoperative cognitive dysfunction». *Anaesthesist*. 1999. Vol. 48(12). P. 884-95.

11. Cole D.J., Kharasch E.D. Postoperative Brain Function: Toward a Better Understanding and the American Society of Anesthesiologists Perioperative Brain Health Initiative. *Anesthesiology*. 2018. Vol. 129(5). P. 861-3.

12. Evered L., Silbert B., Knopman D.S., Scott D.A., DeKosky S.T., Rasmussen L.S. et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery 2018. *Br. J. Anaesth.* 2018. Vol. 121(5). P. 1005-12.

13. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., Houx P., Rasmussen H., Canet J. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Lancet*. 1998. Vol. 351(9106). P. 857-61.

14. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008. Vol. 108(1). P. 18-30.

15. Nielson W.R., Gelb A.W., Casey J.E. et al. Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly. *Anesthesiology*. 1990. Vol. 73(6). P. 1103-9.

16. Rasmussen L.S., Jonson T., Kulpers H., Kristensen D., Siersma V.D., Vila P. et al. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*. 2003. Vol. 47(3). P. 260-6.

Отримано/Received 02.02.2020

Рецензовано/Revised 13.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 13.03.2020 ■

Бондар Р.А., Дацюк О.И., Титаренко Н.В., Костюченко А.В., Дацюк Л.В.

КНП «Винницька обласна клінічна лікарня ім. Н.І. Пирогова ВОС», г. Вінниця, Україна

Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова, г. Вінниця, Україна

Возможности профилактики ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у отоларингологических больных после общей анестезии с использованием управляемой гипотензии

Резюме. Актуальность. Актуальность проблемы послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) обусловлена высокой частотой развития (до 30 % у некардиохирургических пациентов), существенными экономическими затратами на восстановление когнитивных функций, а также необходимостью социальной адаптации таких пациентов. **Цель:** определить актуальность проблемы ПОКД для отоларингологических пациентов после выполнения оперативных вмешательств в условиях общей анестезии с использованием управляемой артериальной гипотензии, а также исследовать эффективность профилактики ПОКД назначением холина альфосцерата и этилметилгидроксипиридина сукцината. **Материалы и методы.** В исследование включены 127 больных (74 мужчины, 53 женщины) — отоларингологических пациентов, которым были проведены оперативные вмешательства под общей анестезией с использованием управляемой гипотензии. Пациентов распределили на 4 группы: группа 1 — контроль (n = 33), группа 2 — этилметилгидроксипиридина сукцинат (n = 32), группа 3 — холина альфосцерат (n = 30), группа 4 — холина альфосцерат в комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (n = 32). **Результаты.** В группе контроля ПОКД диагностировали у 39,4 % пациентов. Установле-

но, что у пациентов контрольной группы в раннем послеоперационном периоде уровень продуктов перекисидации (карбонильных групп протеинов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) и интерлейкина-18 был выше, чем в группах пациентов, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат. В группах пациентов, получавших холина альфосцерат, не обнаружено достоверного увеличения уровня нейронспецифической енолазы по сравнению с группами пациентов, не получавших холина альфосцерат. Назначение холина альфосцерата ассоциировалось с достоверным снижением риска развития ПОКД с 39,4 до 16,7 % (ОШ (отношение шансов) 3,25; 95% доверительный интервал (ДИ) [1,40–10,65]; p < 0,05), а холина альфосцерата в сочетании с этилметилгидроксипиридина сукцинатом — с 39,4 до 12,5 % (ОШ 4,55; 95% ДИ [1,29–16,02]), p < 0,05). **Выводы.** Назначение холина альфосцерата в комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом позволяет снизить риск развития ПОКД в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция; общая анестезия; управляемая гипотензия; отоларингология; холина альфосцерат; этилметилгидроксипиридина сукцинат

R.A. Bondar, O.I. Datsyuk, N.V. Titarenko, A.V. Kostyuchenko, L.V. Datsyuk

Municipal Non-Profit Enterprise "M.I. Pirogov Vinnytsia Regional Clinical Hospital" of Vinnytsia Regional Council, Vinnytsia, Ukraine

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Possibilities of prevention of early postoperative cognitive dysfunction in otolaryngological patients after general anesthesia with controlled hypotension

Abstract. Background. The urgency of the problem of postoperative cognitive dysfunction (POCD) is due to the high frequency of its development (up to 30 % in non-cardiac surgery patients), which entails a number of psychosomatic complications with the need for social adaptation of such people, as well as significant economic costs for their treatment. The purpose of the study was to determine the relevance of the problem of postoperative cognitive dysfunction for otolaryngological patients after surgery under general anesthesia with controlled arterial hypotension and to investigate the effectiveness of POCD prevention by administering choline alfoscerate and ethylmethylhydroxypyridine succinate. **Materials and methods.** The study included 127 otolaryngological patients (74 men, 53 women) who underwent surgery under general anesthesia with controlled hypotension. Patients were divided into 4 groups: group 1 — controls (n = 33), group 2 — ethylmethylhydroxypyridine succinate (n = 32), group 3 — choline alfoscerate (n = 30), group 4 — patients who were administered choline alfoscerate in combination with ethylmethylhydroxypyridine succinate (n = 32). Results. POCD was diagnosed in 39.4 % of patients in the con-

trol group. Patients in the control group in the early postoperative period were found to have higher levels of peroxidation products (carbonyl groups of proteins, diene conjugates, malondialdehyde) and interleukin 18 than in the groups of patients receiving ethylmethylhydroxypyridine succinate. No significant increase in the level of neuron specific enolase was found in the groups of patients who received choline alfoscerate in comparison with the groups of patients who did not receive it. The administration of choline alfoscerate was associated with a significant reduction in the risk of POCD — from 39.4 to 16.7 % (odds ratio (OR) 3.25; 95% confidence interval (CI) [1.40–10.65]; $p < 0.05$), and choline alfoscerate in combination with ethylmethylhydroxypyridine succinate — from 39.4 to 12.5 % (OR 4.55; 95% CI [1.29–16.02], $p < 0.05$). **Conclusions.** The administration of choline alfoscerate in combination with ethylmethylhydroxypyridine succinate reduces the risk of developing POCD in the early postoperative period.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction; general anesthesia; controlled hypotension; otolaryngology; choline alfoscerate; ethylmethylhydroxypyridine succinate

Черний Т.В.¹, Андропова І.А.², Черний В.І.¹, Городник Г.А.², Назаренко К.В.²¹ ГУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, г. Киев, Украина² Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман, Украина

Прогнозирование исхода тяжелой черепно-мозговой травмы

Резюме. *Актуальность.* Актуальной проблемой интенсивной терапии является своевременное прогнозирование исхода у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ). *Цель исследования:* у пациентов с ТЧМТ, находящихся в коматозном состоянии, выявить прогностически значимые электроэнцефалографические предикторы прогноза течения коматозного состояния: выход из комы, развитие вегетативного состояния, формирование смерти мозга. *Материалы и методы.* Открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль». В исследовании принимали участие 89 пациентов с диагнозом: ТЧМТ, осложненная комой I–II ст. По результатам лечения 89 больных были разделены на три подгруппы. Первую подгруппу составили 69 пациентов, вышедшие из комы. Вторая включала 7 исследуемых больных, у которых был зафиксирован исход ТЧМТ в вегетативное состояние. В третью подгруппу вошли 13 пациентов с летальным исходом ТЧМТ, причем у 6 из них было диагностировано формирование смерти мозга. В динамике терапии проводили анализ уровня сознания по шкале комы Глазго, данных компьютерной томографии (Philips Brilliance CT), количественной электроэнцефалографии (кЭЭГ). *Результаты.* Прогностически значимыми ЭЭГ-предикторами выхода из коматозного состояния являются восстановление межполушарных когерентных связей в альфа-диапазоне ЭЭГ в отведениях Fr_1 – Fr_2 , T_3 – T_4 , C_3 – O_2 , Fr_2 – T_3 и повышение сопряженности в диапазоне высокочастотной бета-2-активности в отведениях Fr_1 – Fr_2 . Прогностически значимым ЭЭГ-предиктором развития вегетативного состояния является падение сопряженности когерентных связей в парах центральных отведений (C_3 – C_4) во всех диапазонах, кроме дельта-диапазона. Развитие вегетативного состояния связано с межполушарным разобщением и снижением уровня взаимодействия между ретикулярной формацией верхнестебельного уровня и системой неспецифической регуляции ЦНС на диэнцефальном уровне. Резкое падение показателей когерентности в лобно-височных областях коры Fr_1 – T_4 , Fr_2 – T_3 — показатель разрыва прямых и обратных когерентных связей, первый признак распада нервной системы. *Выводы.* Применение количественной ЭЭГ позволяет выявить прогностически значимые ЭЭГ-предикторы прогноза течения коматозного состояния: выход из комы, развитие вегетативного состояния, формирование смерти мозга. **Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма; вегетативное состояние; смерть мозга; ЭЭГ-предикторы прогноза течения коматозного состояния

Введение

Актуальной проблемой интенсивной терапии является своевременная диагностика у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) развития хронических нарушений сознания (ХНС), к которым относят вегетативное состояние (ВС) и состояние минимального сознания (СМС) [1–3]. Согласно мировому опыту, в 15–43 % случаев диагноз ХНС устанавливается ошибоч-

но [4]. Причины первичного повреждения ЦНС, приводящие к вегетативному состоянию, разнообразны. Так, установлено, что диффузное аксональное повреждение (ДАП) при ЧМТ ведет к развитию ВС в 71 % наблюдений, повреждения таламуса — в 80 %, обширная ишемия коры — в 37 %, интракраниальные гематомы — в 26 % случаев [1, 5]. При нетравматических повреждениях с исходом в ВС таламус был поврежден во всех случаях [6].

Цель исследования: у пациентов с ТЧМТ, находящихся в коматозном состоянии, выявить прогностически значимые электроэнцефалографические предикторы прогноза течения коматозного состояния: выход из комы, развитие вегетативного состояния, формирование смерти мозга.

Материалы и методы

Открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль» проводили в течение 2011–2014 годов на базе отделения интенсивной терапии нейрохирургии Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения сотрудниками Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины.

После получения информированного согласия на участие в исследовании от родственников пострадавших пациенты были включены в исследование. В исследовании принимали участие 89 пациентов с диагнозом: ТЧМТ, осложненная комой I–II ст. (табл. 1). По результатам лечения 89 больных группы исследования (ГИ) были разделены на три подгруппы. Первую подгруппу составили 69 пациентов, вышедшие из комы. Вторая включала 7 исследуемых больных, у которых на основании принятых международных критериев [7] был зафиксирован исход ТЧМТ в вегетативное состояние. В третью подгруппу вошли 13 пациентов с летальным исходом ТЧМТ, причем у 6 из них было диагностировано формирование смерти мозга. Все эти пациенты умерли в первые 9 суток терапии. В качестве контрольной группы (КГ) представлены результаты исследования 20 здоровых добровольцев.

В динамике терапии проводили анализ уровня сознания по шкале комы Глазго (ШКГ), данных компьютерной томографии (Philips Brilliance CT), количественной электроэнцефалографии (кЭЭГ), вариабельности сердечного ритма (BCP) (Ютас ЮМ 200). В качестве аппаратной составляющей диагностического комплекса применялся компьютерный цифровой энцефалограф NIHON KONDEN EEG-1200K. Обработка биосигналов производилась в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments Lab VIEW. Спектр на-

тивного ЭЭГ-сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта — 0,5–3,9 Гц, тета — 4–7,9 Гц, альфа-0 — 8–9 Гц, альфа-1 — 9,5–11 Гц, альфа-2 — 11,5–12,9 Гц, бета-1 — 13–20 Гц, бета-2 — 20,5–35 Гц. Для оценки динамики нейрофизиологических изменений изучали абсолютную и относительную спектральную мощность, показатели межполушарной и внутриполушарной когерентности в этих диапазонах. Использовали интегральный количественный анализ ЭЭГ-паттернов с вычислением интегральных коэффициентов [8]. Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы MedStat [9].

Исследование состояло из 4 этапов: I этап — исследование фоновых показателей при поступлении пациентов в отделение интенсивной терапии (табл. 1). II этап — 1-е — 3-и сутки проведения интенсивной терапии (ИТ). III этап — 4–7-е сутки проведения ИТ. IV этап — срок наблюдения, превышающий 10 суток (до восьми месяцев).

Результаты и обсуждение

В динамике терапии у пациентов 1-й подгруппы сознание восстанавливалось до ясного по ШКГ на 7–12-е сутки. Во все исследуемые периоды статистически значимых изменений уровня неврологического дефицита (баллы по ШКГ) у исследуемых пациентов с вегетативным состоянием (2-я подгруппа) выявлено не было. В 3-й подгруппе уровень сознания снижался до 3 баллов по ШКГ.

При поступлении в отделение выраженный неврологический дефицит предопределял резкую дезорганизацию ЭЭГ-паттерна, изменение когерентности. Определены наиболее значимые различия уровня интегральной межполушарной когерентности у пациентов исследуемых групп в динамике интенсивной терапии (рис. 1). Установлено, что уровень интегральной МК на I-м этапе исследования снижается в отведениях Fp_1 - Fp_2 , C_3 - C_4 , C_3 - O_2 , Fp_1 - C_4 (рис. 1). Исследования интегральной МК в динамике не выявляют прогностически значимых ЭЭГ-предикторов в различных группах, кроме падения сопряженности когерентных связей в парах центральных отведений (C_3 - C_4) во 2-м периоде.

Таблица 1. Характеристика исследуемых подгрупп пациентов, находящихся в коме, при поступлении в отделение

Параметры	КГ	ГИ (подгруппы)		
		1	2	3
Количество (n)	20	69	7	13
Мужчины (n)	12	39	5	9
Женщины (n)	8	30	2	4
Возраст, лет Me (± 95% ДИ)	32 (20–50)	48 (20–57)	43 (32–49)	39 (28–67)
ШКГ, баллы; Me (± 95% ДИ)	15 (15–15)	7 (4–10) ^{КГ}	7 (5–9) ^{КГ}	7 (5–10) ^{КГ}
Интегральный анализ ЭЭГ $kfc1 (\delta + \theta + \beta1)/(\alpha + \beta2)$	0,98 (0,90–1,04)	10,1 (7,2–24,9) ^{КГ}	4,36 (3,55–5,04) ^{КГ, 3}	6,87 (4,9–19) ^{КГ, 2}

Примечание: 1, 2, 3, КГ — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в подгруппах 1, 2 и 3, КГ по критерию Крускала — Уоллиса.

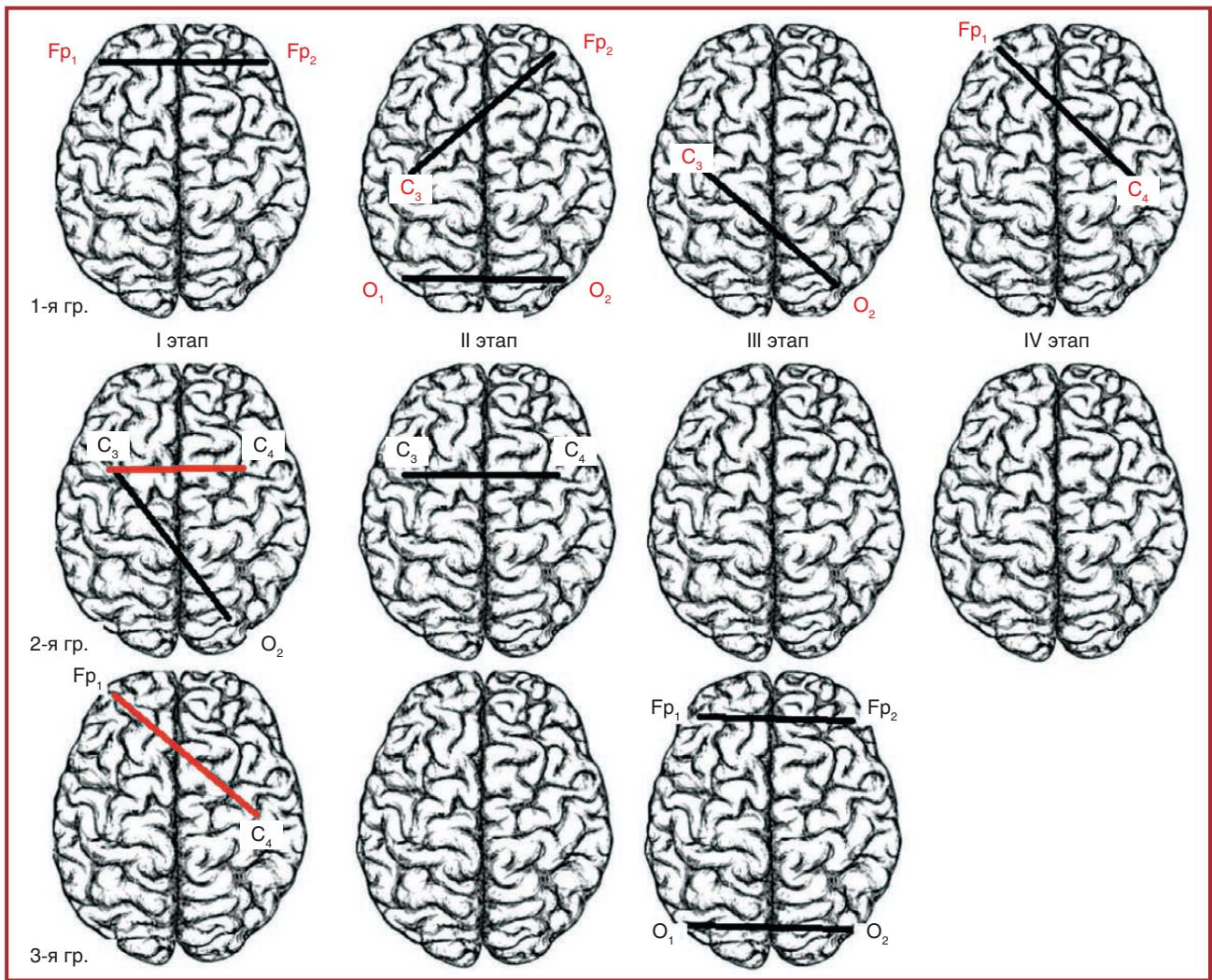


Рисунок 1. Значимые ($p \leq 0,05$) отличия уровня интегральной межполушарной когерентности у пациентов групп исследования от показателей КГ

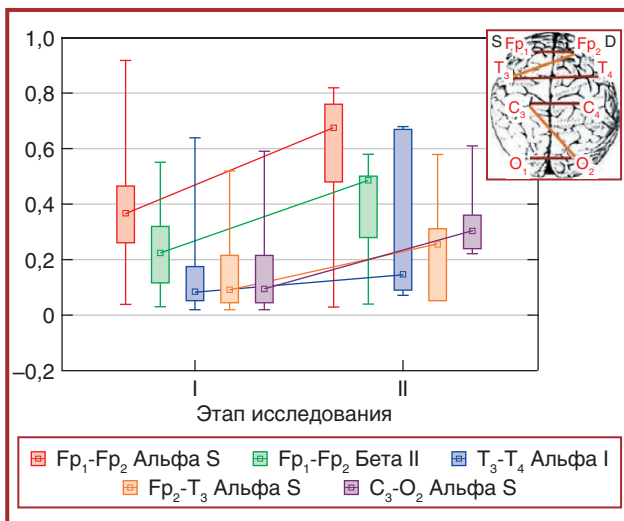


Рисунок 2. Выход из коматозного состояния. Положительная динамика межполушарной когерентности — статистически значимое ($p < 0,03$) повышение сопряженности когерентных связей в альфа-диапазоне ЭЭГ в отведениях Fp_1 - Fp_2 , T_3 - T_4 , C_3 - O_2 , Fp_2 - T_3 и повышение сопряженности в диапазоне высокочастотной бета-2-активности в отведениях Fp_1 - Fp_2

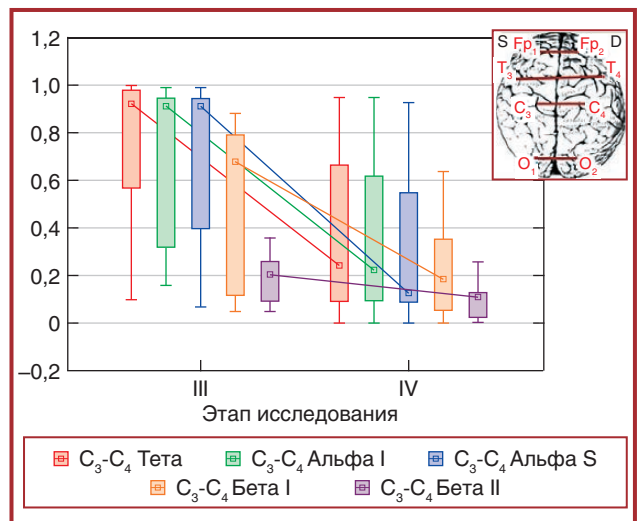


Рисунок 3. Вегетативное состояние. Динамика межполушарной когерентности — значимые изменения ($p < 0,003$) — падение сочетанности в парах центральных отведений (C_3 - C_4), за исключением дельта-диапазона. Наиболее реактивные изменения претерпевает альфа-диапазон, когерентность снижается с 0,9 до 0,1 усл. ед.

Поэтому были проведены исследования МК в различных частотных диапазонах. Установлено, что прогностически значимыми ЭЭГ-предикторами выхода из коматозного состояния являются восстановление межполушарных когерентных связей в альфа-диапазоне ЭЭГ в отведениях между симметричными лобными (Fr_1-Fr_2), височными (T_3-T_4) областями, между левой центральной и правой окципитальной (C_3-O_2), правой лобной и левой височной (Fr_2-T_3) областями коры и повышение сопряженности в диапазоне высокочастотной бета-2-активности в отведениях Fr_1-Fr_2 (рис. 2).

В 2-й подгруппе больных в 3-м периоде исследования на фоне применения нейрометаболической терапии происходило временное восстановление уровня МК. Установлено, что в 4-м периоде прогностически значимым ЭЭГ-предиктором развития вегетативного состояния является падение сопряженности когерентных связей в парах центральных отведений (C_3-C_4) во всех диапазонах, кроме дельта (0,5–4 Гц). Наиболее реактивные изменения претерпевает альфа-диапазон, когерентность снижается с 0,9 до 0,1 усл. ед. (рис. 3).

Таким образом, для ТЧМТ характерно снижение МК в симметричных лобных (Fr_1-Fr_2), центральных (C_3-C_4) и затылочных (O_1-O_2) отведениях, падение сопряженности или тенденция к снижению МК в так называемых диагональных отведениях (Fr_1-T_4 , Fr_2-T_3 , C_3-O_2 , C_4-O_1). Все эти изменения кЭЭГ связаны как с ишемическим поражением коры головного мозга, так

и с ишемией глубинных отделов мозга, что приводит к нарушению связей между подкорковыми ганглиями и корой головного мозга, получившему название «феномен разобщения» [1, 2, 4, 8].

Исследование МК у больных в вегетативном состоянии свидетельствует о тотальном снижении межполушарного взаимодействия во всех частотных диапазонах ЭЭГ и по всем отделам мозга, что является нейрофизиологическим предиктором развития вегетативного состояния и сохраняется на протяжении заболевания (феномен функционального разобщения полушарий) [8, 10].

Г.Н. Крыжановский (2003) считает, что в патогенезе посттравматической энцефалопатии ключевую роль играет формирование устойчивых патологических систем мозга, которые представляют собой новую патологическую интеграцию, состоящую из первично и вторично измененных образований, деятельность которой имеет дезадаптивное или прямое патогенное значение для организма [11]. С помощью метода количественной ЭЭГ с вейвлет-преобразованием (англ. wavelet transform) стационарного ЭЭГ-сигнала [12] рассмотрим формирование и разрушение устойчивых патологических систем мозга.

ЭЭГ здоровых добровольцев после вейвлет-преобразования (рис. 4) характеризовалась минимальным частотным и амплитудным разнообразием с выраженным доминированием мощности в альфа-диапазоне,

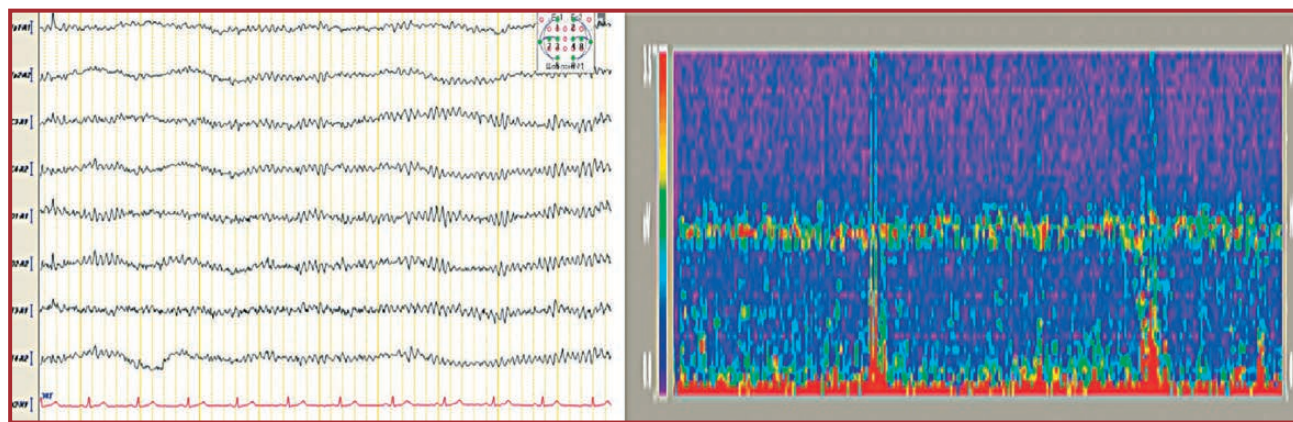


Рисунок 4. ЭЭГ, укладывающаяся в понятие «норма». Амплитудно-временное представление нестационарного сигнала и результат непрерывного вейвлет-преобразования (двухмерное представление трехмерного графика)

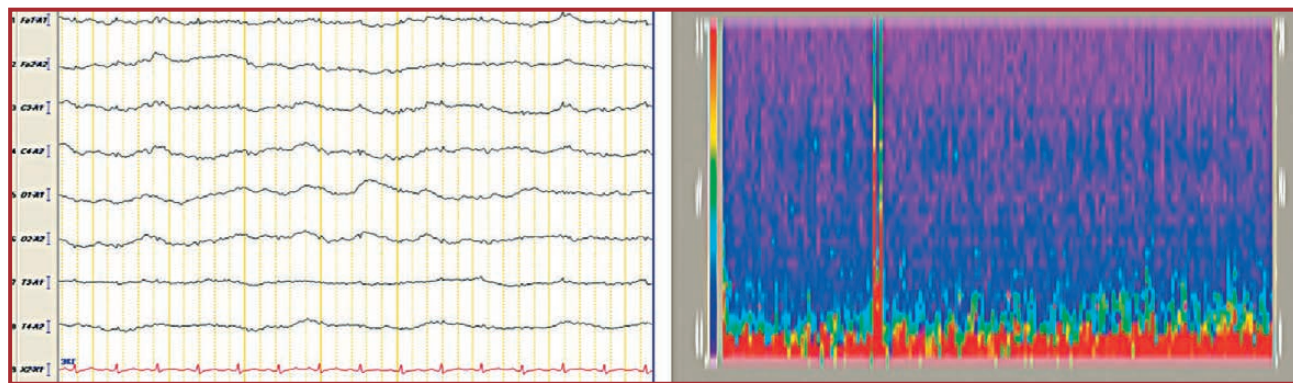


Рисунок 5. ЭЭГ больного с ЧМТ (1-е сутки). Амплитудно-временное представление нестационарного сигнала и результат его непрерывного вейвлет-преобразования

что является признаком функциональной целостности и стабильности единой центральной нервной системы.

Для пациентов с тяжелой ЧМТ (рис. 5) при первичном обследовании установлен высокий уровень дезорганизации ЭЭГ-паттерна при ЧМТ. Также было типичным незначительное разнообразие с доминированием в медленноволновом дельта-диапазоне с минимальным амплитудным и частотным графическим представительством.

По данным ряда авторов, уменьшение частотного диапазона следует рассматривать как проявление исключения из пула ЦНС микросистем нейронов [12], то

есть как признак разрушения старой и формирования новой, более низкоорганизованной (патологической) системы.

Появление на вейвлет-графике на 2-м этапе исследования множественных нестационарных фрагментов, сопровождающееся увеличением частотного диапазона (рис. 6), следует интерпретировать как вовлечение новых групп клеток (микросистем нейронов) в генерацию ЭЭГ-феномена [12, 13], то есть как положительный эффект воздействия на патологическую систему с расширением ее возможностей и функциональности.

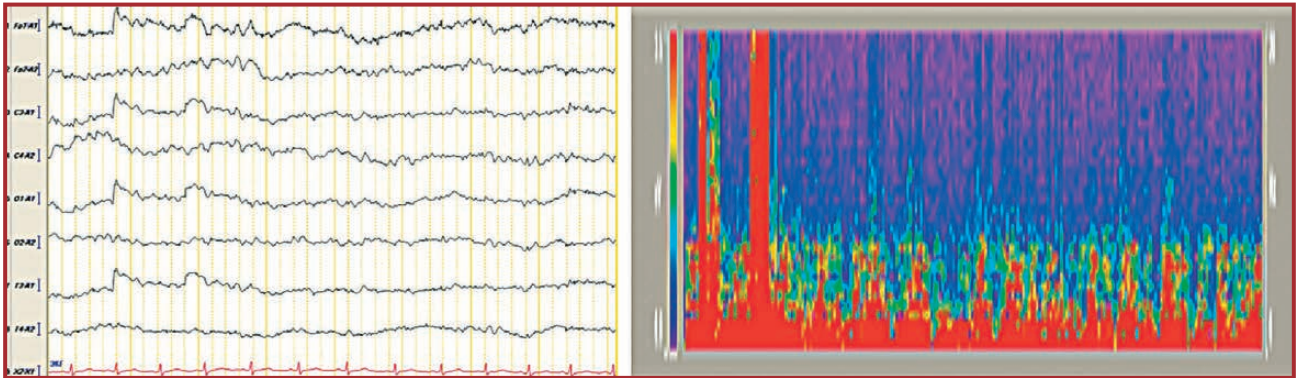


Рисунок 6. ЭЭГ больного с ЧМТ (7-е сутки). Амплитудно-временное представление нестационарного сигнала и результат его непрерывного вейвлет-преобразования. Процесс формирования новой патологической системы. Доминирующие частоты дельта- и тета-диапазона

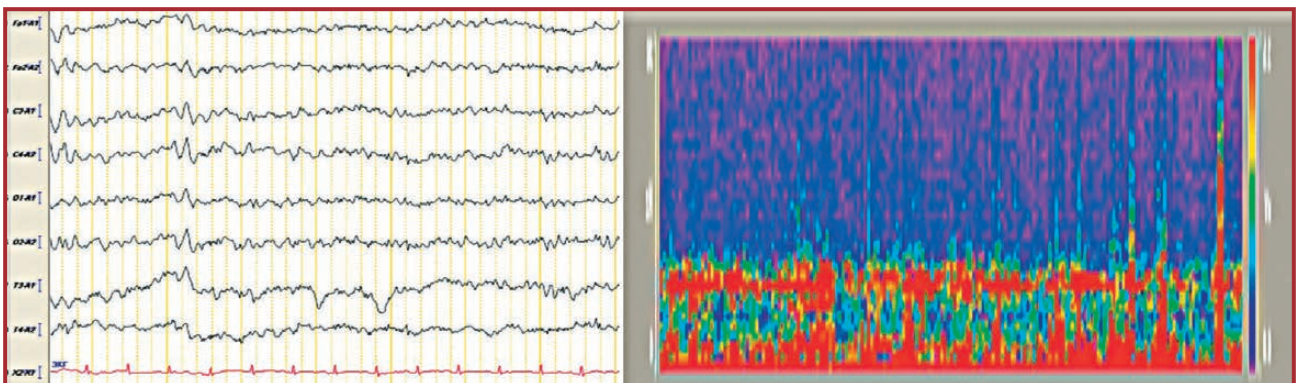


Рисунок 7. ЭЭГ больного Б. с ЧМТ (1-е сутки). Амплитудно-временное представление нестационарного сигнала и результат его непрерывного вейвлет-преобразования. Формирование новой патологической системы у больного в процессе развития вегетативного состояния. Доминирующие частоты дельта- и тета-диапазона

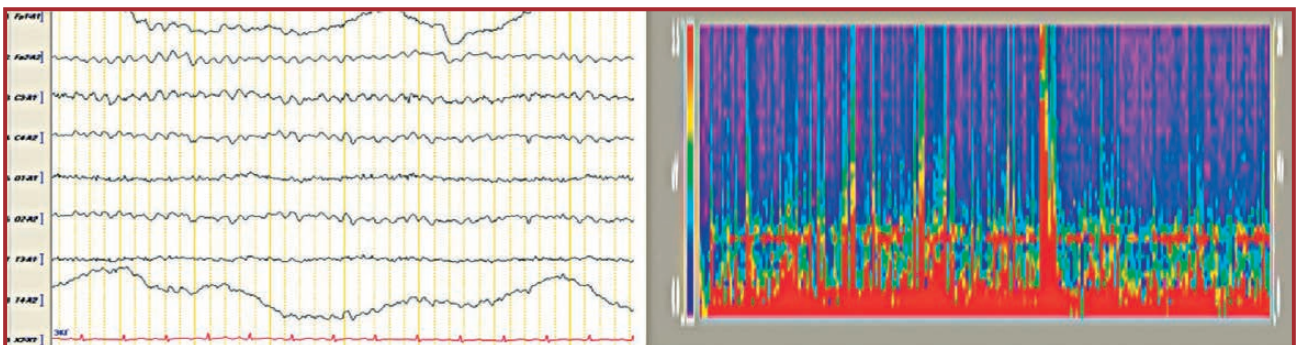


Рисунок 8. ЭЭГ больного Б. с ЧМТ (14-е сутки). Амплитудно-временное представление нестационарного сигнала и результат его непрерывного вейвлет-преобразования. Сформирована новая патологическая система у больного в процессе развития вегетативного состояния. Доминирующие частоты дельта- и тета-диапазона

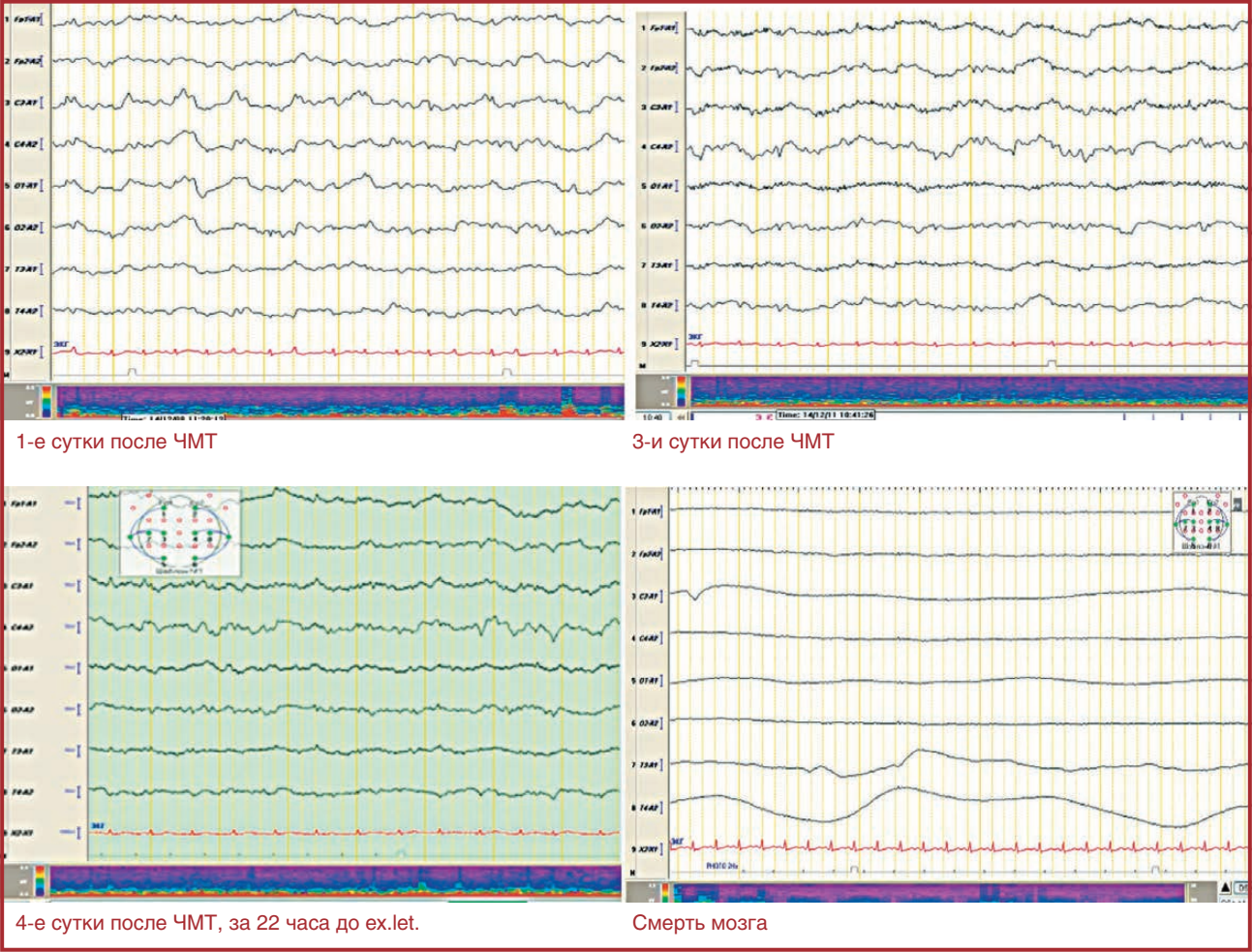


Рисунок 9. ЭЭГ больного с ЧМТ (смерть мозга). Амплитудно-временное представление нестационарного сигнала. Процесс формирования новой патологической системы и ее распада

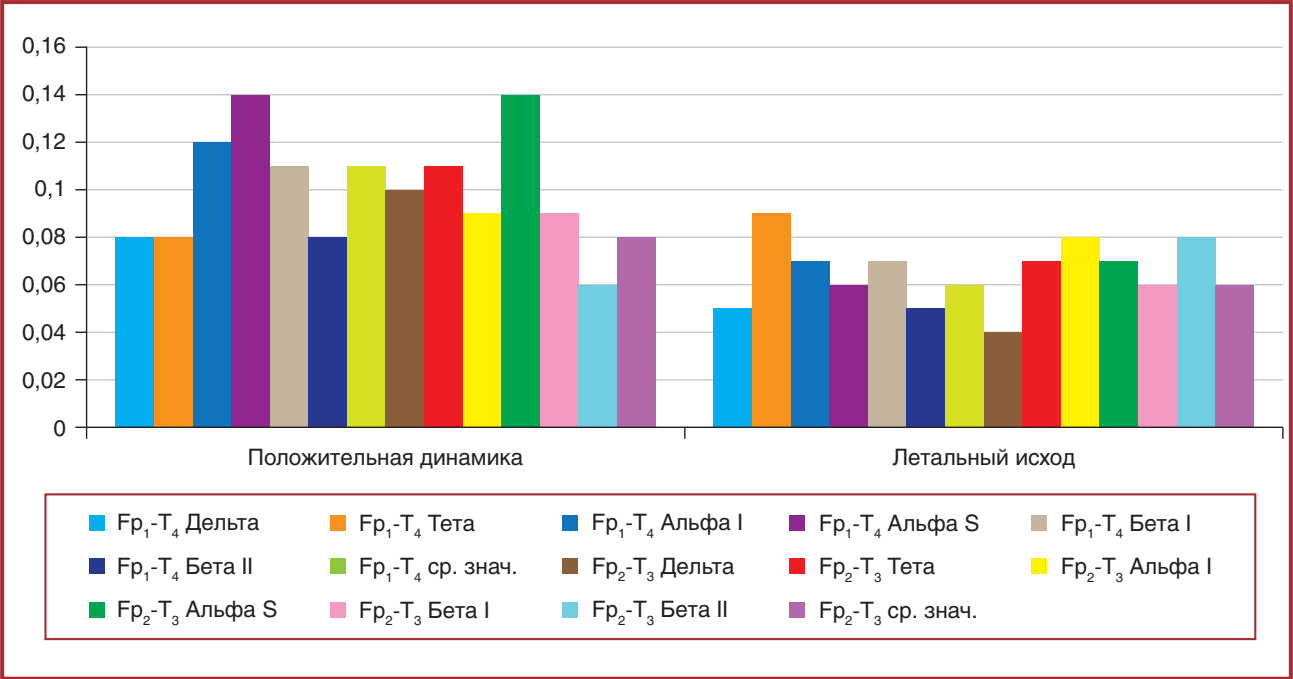


Рисунок 10. Параметры межполушарной когерентности у пациентов с острой церебральной недостаточностью в зависимости от исхода. Максимальные различия ($p \leq 0,05$) в диапазоне альфа- и бета-ритмов

У больных с развившимся вегетативным состоянием установлено выраженное однообразие частотного представительства, стабильность доминирующего тета- и дельта-ритма — признаки уже сформированной патологической, более упрощенной, чем исходная, системы (рис. 7) (согласно теории систем) [14]. Это проявляется наличием нестационарных фрагментов со снижением их частотного диапазона и уменьшением удельной мощности ЭЭГ-сигнала, что следует интерпретировать как выраженное превалирование синхронизации активности клеточного пула, порождающего волны ЭЭГ, одновременно с ограничением объема нейронных ансамблей (микросистем нейронов), вовлеченных в формирование ЭЭГ [12].

Такое состояние ЦНС предопределяет ограниченные возможности терапии, так как сложно оказывать влияние на жестко сформированную патологическую систему (рис. 8). Проявлением этого является наличие коротких временных нестационарных фрагментов с неизменным доминированием дельта- и тета-активности [12, 13].

В 3-й подгруппе у больных с формированием смерти мозга с позиции общей теории систем [14] происходит процесс снижения разнообразия ЭЭГ (амплитудно-временные и частотные параметры ЭЭГ) до максимально низкого уровня — изолиния, распад системы (рис. 9).

Установлено, что при формировании смерти мозга прогностически важным является резкое падение показателей когерентности в лобно-височных областях коры — показатель разрыва прямых и обратных межполушарных связей, первые признаки распада системы (ЦНС) (рис. 10).

Необходимо помнить о том, что применение нейрометаболической терапии неэффективно без проведения коррекции вторичных повреждений мозга, восстановления церебрального гомеостаза: коррекции гипоксемии (ИВЛ, СРАР), гипотонии (норадреналин, добутамин), гиповолемии (волютенз, текотон), реологии (реосорбилакт, латрен), гипертермии (инфулган/парацетамол), гипер- и гипогликемии (глюкосил, ксилат), гипер- и гипоксии, внутричерепной гипертензии (сорбилакт в сочетании с L-лизина эсцинатом).

Выводы

1. Прогностически значимыми ЭЭГ-предикторами выхода из коматозного состояния являются восстановление межполушарных когерентных связей в альфа-диапазоне ЭЭГ в отведениях в симметричных лобных и височных областях (F_p_1 - F_p_2 , T_3 - T_4), в асимметричных центрально-окципитальных и лобно-височных парах (C_3 - O_2 , F_p_2 - T_3) и повышение сопряженности в диапазоне высокочастотной бета-2-активности в отведениях F_p_1 - F_p_2 .

2. Прогностически значимым ЭЭГ-предиктором развития вегетативного состояния является падение сопряженности когерентных связей в парах центральных отведений (C_3 - C_4) во всех диапазонах, кроме дельта-диапазона.

3. Развитие вегетативного состояния связано с межполушарным разобщением и снижением уровня

взаимодействия между ретикулярной формацией верхнестебельного уровня и системой неспецифической регуляции ЦНС на диэнцефальном уровне.

4. Резкое падение показателей когерентности в асимметричных лобно-височных парах F_p_1 - T_4 , F_p_2 - T_3 является показателем разрыва прямых и обратных межполушарных связей, первым признаком распада центральной нервной системы.

5. Положительным эффектом терапии при воздействии на сформированную патологическую систему в посттравматическом периоде ЧМТ следует считать появление на вейвлет-графике ЭЭГ множественных нестационарных фрагментов с увеличением частотного диапазона, что связано с вовлечением новых групп и ансамблей нейронов в генерацию ЭЭГ-феномена.

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

Список литературы

1. Кондратьева Е.А., Яковенко И.В. Вегетативное состояние: этиология, патогенез, диагностика и лечение. М.: Медицина, 2014. 361 с.
2. Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г., Супонев Н.А. и др. Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинко-инструментальной оценке пациентов после их выхода из комы. Анестезиология и реаниматология. 2017. 62 (6). С. 449-456. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-6-449-456>.
3. Медведев С.В., Коротков А.Д., Катаева Г.В. и др. Вегетативное состояние (длительная кома) как проявление устойчивого патологического состояния. Физиология человека. 2010. 1. С. 138-141.
4. Легостаева Л.А. Диагностика хронических нарушений сознания: клинко-нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование: Автореф. дис... канд. мед. наук. Москва, 2018. 31 с.
5. Adams J.H., Graham D.I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. Brain. 2000. 123. P. 1327-1338.
6. Болдырева Г.Н. Атипичные формы церебральной альфа-активности при поражении регуляторных структур мозга человека. Физиология человека. 2018. 44 (3). С. 14-26.
7. Vegetative State and Minimally Conscious State: A Review of the Therapeutic Interventions. Review Stereotact. Funct. Neurosurg. 2010. 88. С. 199-207. DOI: [10.1159/000314354](https://doi.org/10.1159/000314354).
8. Беленичев И.Ф. и др. Нейропротекция и нейропластичность. К.: Логос, 2015. 512 с.
9. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Д.: Папакица Е.К., 2016. 214 с.
10. Черний В.И., Андреева И.А., Горюнов Г.А. и др. Исследование ЭЭГ-предикторов у больных с острой церебральной недостаточностью, осложненной вегетативным состоянием на фоне нейрометаболической терапии. Медицина неотложных состояний. 2016. 7 (78). С. 33-45.

11. Крыжановский Г.Н. Патологические интеграции в центральной нервной системе. Мозг. Теоретические и клинические аспекты. М.: Медицина, 2003. С. 52-67.

12. Туровский Я.А. Вейвлет-анализ электроэнцефалограммы: электрофизиологические феномены и их интерпретация. Вестник ВОЛГМУ. 2011. Выпуск 3 (39). С. 97-99.

13. Короновский А.А. и др. Диагностика и анализ осцилляторной нейросетевой активности головного мозга с использо-

ванием непрерывного вейвлетного преобразования. Изв. вузов. Прикладная и нелинейная динамика. 2011. Т. 19. № 1. С. 86-108.

14. Кононюк А.Е. Системология. Общая теория систем. В 4-х кн. Кн 1. К.: Освіта України, 2014. 564 с.

Получено/Received 25.01.2020

Рецензировано/Revised 07.02.2020

Принято в печать/Accepted 25.02.2020 ■

Черній Т.В.¹, Андропова І.А.², Черній В.І.¹, Назаренко К.В.²

¹ ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ, Україна

² Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, Україна

Прогнозування результату тяжкої черепно-мозкової травми

Резюме. Актуальність. Актуальною проблемою інтенсивної терапії є своєчасне прогнозування результату в пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою (ТЧМТ). **Мета дослідження:** у пацієнтів із ТЧМТ, що знаходяться в коматозному стані, виявити прогностично значущі електроенцефалографічні предиктори прогнозу перебігу коматозного стану: вихід із коми, розвиток вегетативного стану, формування смерті мозку. **Матеріали та методи.** Відкрите проспективне дослідження за типом «випадок-контроль». У дослідженні брали участь 89 пацієнтів із діагнозом: ТЧМТ, ускладнена комою І–ІІ ст. За результатами лікування 89 хворих були розділені на три підгрупи. Першу підгрупу становили 69 пацієнтів, що вийшли з коми. Друга підгрупа включала 7 досліджуваних хворих, у яких було зафіксовано перехід ТЧМТ у вегетативний стан. До третьої увійшли 13 пацієнтів із летальним результатом ТЧМТ, причому у 6 з них було діагностовано формування смерті мозку. В динаміці терапії проводили аналіз рівня свідомості за шкалою коми Глазго, даних комп'ютерної томографії (Philips Brilliance CT), кількісної електроенцефалографії (кЕЕГ). **Результати.** Прогностично значущими ЕЕГ-предикторами виходу з коматозного стану

є відновлення міжпівкульних когерентних зв'язків в альфа-діапазоні ЕЕГ у відведеннях Fp_1 - Fp_2 , T_3 - T_4 , C_3 - O_2 , Fp_2 - T_3 і підвищення спряженості в діапазоні високочастотної бета-2-активності у відведеннях Fp_1 - Fp_2 . Прогностично значущим ЕЕГ-предиктором розвитку вегетативного стану є падіння спряженості когерентних зв'язків в парах центральних відведень (C_3 - C_4) у всіх діапазонах, крім дельта-діапазону. Розвиток вегетативного стану пов'язаний із міжпівкульним роз'єднанням і зниженням рівня взаємодії між ретикулярною формацією верхньостовбурового рівня і системою неспецифічної регуляції ЦНС на дієнцефальному рівні. Різке падіння показників когерентності в лобно-скроневих ділянках кори Fp_1 - T_4 , Fp_2 - T_3 — показник розриву прямих і обернених когерентних зв'язків, перша ознака розпаду нервової системи. **Висновки.** Застосування кількісної ЕЕГ дозволяє виявити прогностично значущі ЕЕГ-предиктори прогнозу перебігу коматозного стану: вихід із коми, розвиток вегетативного стану, формування смерті мозку.

Ключові слова: тяжка черепно-мозкова травма; вегетативний стан; смерть мозку; ЕЕГ-предиктори прогнозу перебігу коматозного стану

T.V. Cherniy¹, I.A. Andronova², V.I. Cherniy¹, G.A. Gorodnik², K.V. Nazarenko²

¹ State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

² Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman, Ukraine

Prediction of severe traumatic brain injury outcome

Abstract. Background. An urgent problem of intensive care is the timely prediction of an outcome in patients with severe traumatic brain injury (STBI). The purpose of the study: in patients with a coma due to STBI, to identify prognostically significant electroencephalographic (EEG) predictors of the course of a coma: emerge from a coma, development of a vegetative state, and formation of the brain death. **Materials and methods.** An open-label, prospective case-control study involved 89 patients with a diagnosis of STBI complicated by coma stage I–II. According to the results of treatment, 89 patients were divided into three subgroups. The first subgroup consisted of 69 people emerged from a coma. The second one consisted of 7 patients in whom STBI resulted in a vegetative state. The third subgroup included 13 individuals with fatal outcome of STBI; moreover, 6 of them were diagnosed with brain death formation. In the dynamics of therapy, an analysis of the level of consciousness was carried out according to the Glasgow coma scale, computed tomography data (Philips Brilliance CT), and quantitative EEG. **Results.** Prognostically significant EEG predictors for emerging from a coma are the restoration of interhemi-

spheric coherence in the EEG alpha band in Fp_1 - Fp_2 , T_3 - T_4 , C_3 - O_2 , Fp_2 - T_3 leads and an increase in connectivity in the high-frequency beta 2-activity range in Fp_1 - Fp_2 leads. Prognostically significant EEG predictors of the development of a vegetative state are decreased coherence in the pairs of central leads (C_3 - C_4) in all ranges except the delta band. The development of a vegetative state is associated with interhemispheric dissociation and a decrease in the level of interactions between the reticular formation of the upper stem level and the system of non-specific regulation of the central nervous system at the diencephalic level. A sharp decrease in the coherence indicators in the Fp_1 - T_4 , Fp_2 - T_3 frontotemporal areas of the cortex is an indicator of the breaking of direct and inverse coherence, the first signs of a breakdown of the nervous system. **Conclusions.** The use of quantitative EEG allows one to identify prognostically significant EEG predictors of the course of a coma: emerge from a coma, development of a vegetative state, and the formation of brain death.

Keywords: severe traumatic brain injury; autonomic state; brain death; EEG predictors of the course of a coma

УДК 617.58-089.5-031.3

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212230

Коломаченко В.І.¹, Фесенко В.С.²¹ Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна² Львівський національний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Дексмететомідин як ад'ювант до бупівакаїну при спінальній анестезії для артропластики кульшового суглоба

Резюме. *Актуальність.* Спінальна анестезія є економічно ефективним методом для хірургії нижніх кінцівок. Одним із її недоліків є невелика тривалість післяопераційної аналгезії. **Мета дослідження:** вивчити ефект від додавання 5 або 10 мкг дексмететомідину до 12 мг бупівакаїну на характеристики блоку в пацієнтів, які підлягають артропластиці кульшового суглоба. **Матеріали та методи.** 45 пацієнтів були випадковим чином розподілені на три групи (по 15 у кожній): Б — введення лише бупівакаїну, БД5 — бупівакаїну і 5 мкг дексмететомідину та БД10 — бупівакаїну і 10 мкг дексмететомідину. Перед операцією та після неї оцінювався моторний блок за модифікованою шкалою Bromage. Після операції також реєструвався час до першої потреби в системній аналгезії. **Результати.** Перед операцією час настання повного моторного блоку (Me [25 %; 75 %]) у групі БД10 (6,5 [5,0; 10] хвилини) був незначуще меншим, ніж у групах БД5 (10,0 [7,0; 15,0] хвилини; $p = 0,35$) та Б (13,5 [10,0; 15,0] хвилини; $p = 0,08$). Після операції час часткового зникнення моторного блоку в групі БД10 (540 [360; 660] хвилин) був значуще ($p < 0,001$) більшим, ніж у групах БД5 (330 [300; 420] хвилин) та Б (200 [190; 240] хвилин); різниця між групами БД10 та БД5 також була великою ($p = 0,015$). Час до повного зникнення моторного блоку в групі БД10 (630 [420; 720] хвилин) був значуще ($p < 0,001$) більшим, ніж у групах БД5 (380 [340; 460] хвилин) та Б (255 [210; 280] хвилин); різниця між групами БД10 та БД5 також була значущою ($p = 0,008$). У післяопераційному періоді час до першої вимоги системної аналгезії в групі БД10 був більшим (720 [600; 860] хвилин), ніж у групах БД5 (450 [400; 540] хвилин; $p = 0,0014$) та Б (285 [230; 300] хвилин; $p < 0,001$); у групі БД5 час до першої вимоги системної аналгезії був більшим, ніж у групі Б ($p < 0,001$). **Висновки.** Додавання дексмететомідину подовжує як моторний блок, так й аналгезію від спінальної анестезії.

Ключові слова: артропластика кульшового суглоба; спінальна анестезія; бупівакаїн; дексмететомідин

Вступ

Спінальна анестезія, широко вживана для операцій на нижній кінцівці та взагалі нижче пупка, є економічно ефективною та скорочує терміни госпіталізації [1].

Одним із її недоліків є мала тривалість аналгезії, особливо за відсутності ад'ювантів до місцевого анестетика [2].

Дексмететомідин є перспективним як інтратекальний ад'ювант завдяки тривалішій аналгезії, ніж від фентанілу [1], відсутності свербіжів та протиознобних дій [3].

Мета дослідження — вивчити вплив додавання 5 чи 10 мкг дексмететомідину до 12 мг ізобаричного бупівакаїну на характеристики спінальної блокади в пацієнтів, яким виконується планова артропластика кульшового суглоба.

© «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: Фесенко Володимир Сергійович, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: fesenko_volodymyr@meduniv.lviv.ua; v.s.fesenko@gmail.com.; конт. тел.: +38 (097) 461-54-08. For correspondence: Volodymyr Fesenko, MD, PhD, Professor, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska Street, Lviv, 79010, Ukraine, e-mail: fesenko_volodymyr@meduniv.lviv.ua; v.s.fesenko@gmail.com; phone: +38 (097) 461-54-08.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі комунально-го неприбуткового підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна травматологічна лікарня» після дозволу етичного комітету Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 5 від 24.05.2012 р.). До дослідження були включені пацієнти віком від 37 до 78 років у фізичному статусі I або II за шкалою ASA, яким у плановому порядку виконувалась первинна артропластика кульшового суглоба. Критеріями залучення до дослідження були: потреба в артропластиці кульшового суглоба з приводу захворювання або перелому проксимального відділу стегна, згода на регіонарну анестезію та на участь у дослідженні. Критерії вилучення з дослідження: фізичний статус вище III за шкалою ASA, відмова від подальшої участі в дослідженні, цукровий діабет, неврологічні порушення, коагулопатія, наявність інтра- та післяопераційних хірургічних ускладнень.

До дослідження увійшли 45 пацієнтів, випадковим чином розподілених на 3 групи, по 15 осіб у кожній. У групі Б інтратекально вводилось лише 12 мг ізобаричного 0,5% бупівакаїну (Marcaine, AstraZeneca, France), у групі БД5 до тієї самої дози бупівакаїну додавалось 5 мкг дексметомідину (Dexmedetomidine, EVER Valinject, Австрія), у групі БД10 — 10 мкг дексметомідину. За демографічними показниками ста-

тистично значущої міжгрупової різниці не виявлено (табл. 1).

В усіх групах спінальну анестезію виконували в асептичних умовах у положенні пацієнта лежачи на боці, протилежному оперативному втручання (на боці здорової кінцівки). Люмбальну пункцію виконували парамедіанним доступом голкою Квінке калібру G25 (Spinocan, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Німеччина) у проміжку L2–L3 або L3–L4, зріз голки був спрямований догори.

Оцінку моторного блоку проводили на оперованій кінцівці за модифікованою шкалою Bromage (0 — здатність до рухів у кульшовому, колінному та гомілково-стопному суглобах, 1 — здатність до рухів лише в колінному та гомілковостопному суглобах, 2 — здатність до рухів лише в гомілковостопному суглобі, 3 — нездатність до рухів у всіх трьох суглобах). Таку оцінку виконували перед операцією кожні 2 хвилини до досягнення глибини блоку Bromage 3, а після операції — кожні 30 хвилин до зникнення моторного блоку (досягнення Bromage 0).

Для оцінки тривалості спінальної аналгезії визначали час від моменту виконання спінальної анестезії до першого введення анальгетика.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартного пакета Microsoft Excel 2013 та з використанням демонстраційної версії

Таблиця 1. Демографічні показники досліджених пацієнтів (M ± σ)

Групи	Б (n = 15)	БД5 (n = 15)	БД10 (n = 15)
Стать, ч/ж	6/9	5/10	6/9
Вік, роки	61,6 ± 8,2	59,6 ± 9,5	60,8 ± 9,2
Зріст, см	166,1 ± 7,4	165,6 ± 10,3	166,8 ± 9,4
Маса тіла, кг	86,1 ± 11,7	84,9 ± 12,2	85,1 ± 10,5

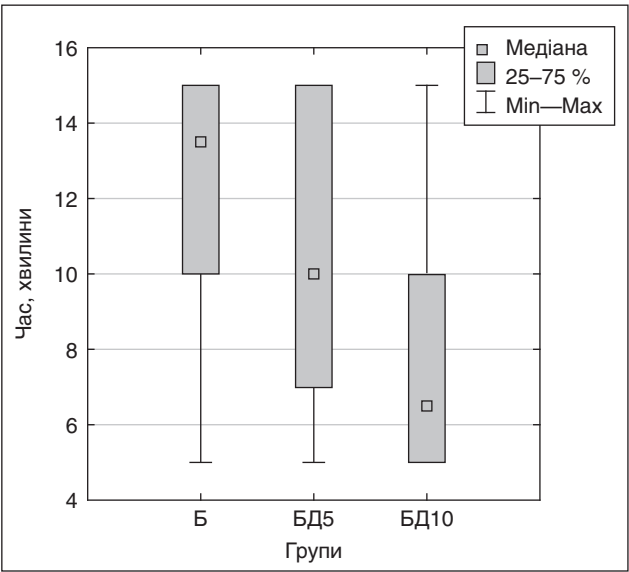


Рисунок 1. Час до настання повного моторного блоку Bromage 3 (Me [25%; 75%])

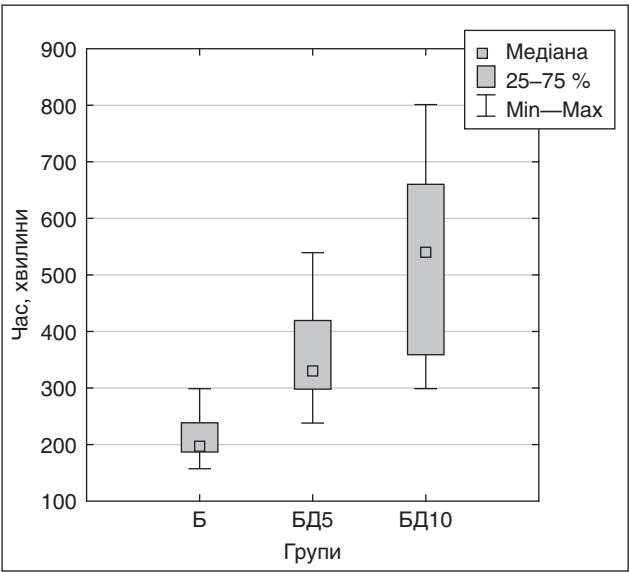


Рисунок 2. Час до часткового зникнення моторного блоку (Bromage 2 або 1)

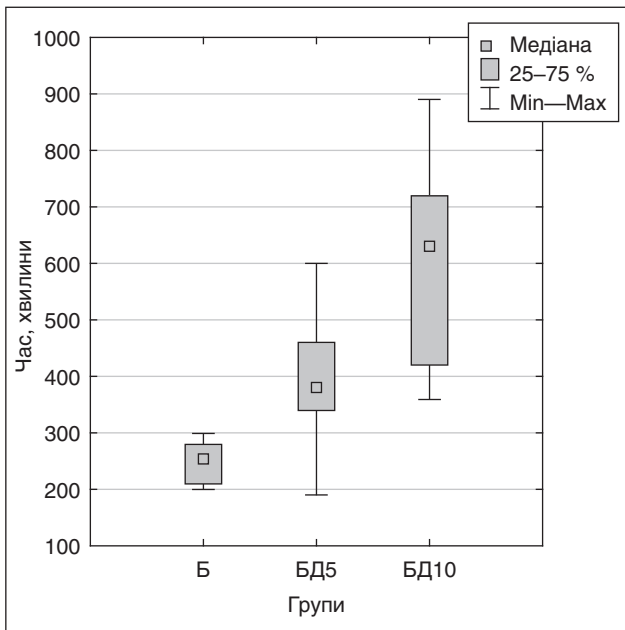


Рисунок 3. Час до повного зникнення моторного блоку (Bromage 0)

програмного забезпечення IBM SPSS 19.0. Аналіз досліджуваних параметрів щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Шапіро — Уїлка. За умов нормального розподілу результати наведені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення: $M \pm \sigma$. За умов розподілу, відмінного від нормального, результати наведені у вигляді медіани та міжквартильного розмаху: Ме [25-й; 75-й перцентиль].

Результати

Перед операцією (рис. 1) час до настання повного моторного блоку Bromage 3 (Ме [25 %; 75 %]) у групі БД10 (6,5 [5,0; 10] хвилини) був незначуще менший, ніж у групі БД5 (10,0 [7,0; 15,0] хвилини; $p = 0,35$) і групі Б (13,5 [10,0; 15,0] хвилини; $p = 0,08$).

Після операції час до часткового зникнення моторного блоку (Bromage 2 або 1) у групі БД10 (540 [360; 660] хвилин) був значуще ($p < 0,001$) і клінічно суттєво (в 1,6 та 2,7 раза) більшим, ніж у групах БД5 (330 [300; 420] хвилин) і Б (200 [190; 240] хвилин); статистично значущою ($p = 0,015$) і клінічно суттєвою (в 1,7 раза) була й різниця між групами БД5 і Б (рис. 2).

Час до повного зникнення моторного блоку (Bromage 0) у групі БД10 (630 [420; 720] хвилин) був значуще ($p < 0,001$) і клінічно суттєво (в 1,7 та 2,5 раза) більшим, ніж у групах БД5 (380 [340; 460] хвилин) і Б (255 [210; 280] хвилин); статистично значущою ($p = 0,008$) і клінічно суттєвою (в 1,5 раза) була й різниця між групами БД5 і Б (рис. 3).

Час від виконання спінальної анестезії до першої потреби в післяопераційному знеболюванні (рис. 4) у групі БД5 (450 [400; 540] хвилин) був значуще ($p < 0,001$) і клінічно суттєво (в 1,6 раза) більшим, ніж у групі Б (285 [230; 300] хвилин), але значуще ($p = 0,0014$) і клінічно суттєво (в 1,8 раза) меншим, ніж у групі БД10 (720 [600; 860] хвилин). Різниця між групами Б та БД10

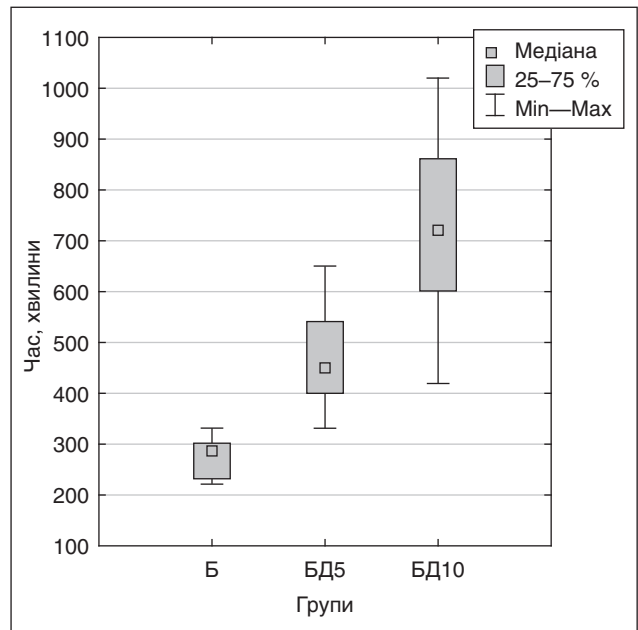


Рисунок 4. Час від виконання спінальної анестезії до першої потреби в післяопераційному знеболюванні

була не менш значущою ($p < 0,001$) та клінічно суттєвою (у 2,5 раза).

Таким чином, наші результати не довели прискорення настання рухового компонента спінальної анестезії від додавання дексметомідину до розчину місцевого анестетика. Натомість нами виявлено статистично значуще та клінічно суттєве подовження моторного блоку й анальгезії, особливо з вищою дозою (10 мкг) дексметомідину.

Обговорення

Додавання дексметомідину (5 мкг) до розчину місцевого анестетика застосовувалося під час спінальної анестезії в акушерстві для покращення блоку, подовження післяопераційного знеболювання та зниження частоти ознобу [4–6].

Додавання дексметомідину до розчину бупівакаїну застосовувалося під час спінальної анестезії в ортопедії, зокрема для покращення післяопераційної анальгезії після відкритої редукції та внутрішньої фіксації переломів стегна [2, 7].

Механізм дії доданих до місцевого анестетика альфа-2-адреноміметиків пояснюють їх дією на спінальні альфа-2-аденорецептори [8], причому, за даними сучасних метааналізів [9], інтратекальний дексметомідин є ефективнішим за клонідин.

Додавання дексметомідину до розчину місцевого анестетика також запобігає апоптотичним та нейротоксичним ефектам інтратекально введеного місцевого анестетика, зокрема лідокаїну, що доведено в експерименті китайськими дослідниками [10].

Внутрішньовенно введені клонідин і дексметомідин також потенціюють спінальну анестезію ропівакаїном, але можуть спричинити артеріальну гіпотензію в дорослих пацієнтів старшого віку [11].

Висновки

Додавання дексмететомідину до розчину місцевого анестетика подовжує аналгезію після спінальної анестезії.

Додавання дексмететомідину до розчину місцевого анестетика подовжує тривалість моторного блоку як компонента спінальної анестезії.

Вплив додавання дексмететомідину на кровообіг потребує подальших досліджень.

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

Інформація про внесок кожного автора: Коломаченко В.І. — концепція і дизайн дослідження, збирання й обробка матеріалів; Фесенко В.С. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Shashikala T.K., Sagar S.S., Ramaliswamy P., Hudgi V.V. Comparing effects of intrathecal adjuvants fentanyl and dexmedetomidine with hyperbaric ropivacaine in patients undergoing elective infraumbilical surgeries: a prospective, double-blind, clinical study. *Anesth. Essays Res.* 2019. 13(4). P. 654-662. DOI: 10.4103/aer.AER_183_18.
2. Nwachukwu C., Idehen H.O., Edomwonyi N.P., Umeh B. Postoperative analgesic effect of intrathecal dexmedetomidine on bupivacaine subarachnoid block for open reduction and internal fixation of femoral fractures. *Niger. J. Clin. Pract.* 2020. 23(2). P. 172-178. DOI: 10.4103/njcp.njcp_142_19.
3. Omar H., Aboella W.A., Hassan M.M., Hassan A., Hassan P., Elshall A., Khaled D., Mostafa M., Tawadros P.Z., Hossam Eldin M., Wedad M., Abdelhamid B.M. Comparative study between intrathecal dexmedetomidine and intrathecal magnesium sulfate for the prevention of post-spinal anaesthesia shivering in uroscopic surgery. *BMC Anesthesiol.* 2019, Oct 24. 19(1). 190. DOI: 10.1186/s12871-019-0853-0.
4. Tang Y., Yang M., Fu F., Huang X., Feng Y., Chen X. Comparison of the ED50 of intrathecal hyperbaric ropivacaine co-admini-

stered with or without intrathecal dexmedetomidine for cesarean section: A prospective, double-blinded, randomized dose-response trial using up-down sequential allocation method. *J. Clin. Anesth.* 2020, Feb 7. 62. 109725. DOI: 10.1016/j.jcline.2020.109725.

5. Sun S., Wang J., Wang J., Wang F., Xia H., Yao S. Fetal and maternal responses to dexmedetomidine intrathecal application during cesarean section: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2020, Jan 29. 26. e918523. DOI: 10.12659/MSM.918523.

6. Mostafa M.F., Herdan R., Fathy G.M., Hassan ZEAZ, Galal H., Talaat A., Ibrahim A.K. Intrathecal dexmedetomidine versus magnesium sulphate for postoperative analgesia and stress response after caesarean delivery; randomized controlled double-blind study. *Eur. J. Pain.* 2020. 24(1). P. 182-191. DOI: 10.1002/ejp.1476.

7. Dolma L., Salhotra R., Rautela R.S., Banerjee A. Isobaric ropivacaine with or without dexmedetomidine for surgery of neck femur fracture under subarachnoid block. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2018. 34(4). P. 518-523. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_226_18.

8. Ganesh M., Krishnamurthy D. A comparative study of dexmedetomidine and clonidine as an adjuvant to intrathecal bupivacaine in lower abdominal surgeries. *Anesth. Essays Res.* 2018. 12(2). P. 539-545. DOI: 10.4103/aer.AER_54_18.

9. Zhang C., Li C., Pirrone M., Sun L., Mi W. Comparison of dexmedetomidine and clonidine as adjuvants to local anesthetics for intrathecal anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Pharmacol.* 2016. 56(7). P. 827-34. DOI: 10.1002/jcph.666.

10. Xu H., Zhao B., She Y., Song X. Dexmedetomidine ameliorates lidocaine-induced spinal neurotoxicity via inhibiting glutamate release and the PKC pathway. *Neurotoxicology.* 2018. 69. P. 77-83. DOI: 10.1016/j.neuro.2018.09.004.

11. Javahertalab M., Susanabadi A., Modir H., Kamali A., Amani A., Almasi-Hashiani A. Comparing intravenous dexmedetomidine and clonidine in hemodynamic changes and block following spinal anesthesia with ropivacaine in lower limb orthopedic surgery: a randomized clinical trial. *Med. Gas. Res.* 2020. 10(1). P. 1-7. DOI: 10.4103/2045-9912.279977.

Отримано/Received 25.02.2020

Рецензовано/Revised 02.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 13.03.2020 ■

Коломаченко В.І.¹, Фесенко В.С.²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

² Львовский национальный университет имени Даниила Галицкого, г. Львов, Украина

Дексмететомидин как адъювант к бупивакаину при спинальной анестезии для артропластики тазобедренного сустава

Резюме. Актуальность. Спинальная анестезия является экономически эффективным методом для хирургии нижних конечностей. Один из ее недостатков — небольшая длительность послеоперационной аналгезии. **Цель исследования:** выявить эффект от добавления 5 или 10 мкг дексмететомидина к 12 мг бупивакаина на характеристики блока у пациентов, подвергающихся артропластике тазобедренного сустава. **Материалы и методы.** 45 пациентов были случайным образом разделены на три группы (по 15 в каждой): Б — введение лишь бупивакаина, БД5 — бупивакаин и 5 мкг дексмететомидина и БД10 — бупивакаин и 10 мкг дексмететомидина. Перед операцией и после нее оценивался моторный

блок по модифицированной шкале Bromage. После операции также регистрировалось время до первой потребности в системной аналгезии. **Результаты.** Перед операцией время наступления полного моторного блока (Ме [25 %; 75 %]) в группе БД10 (6,5 [5,0; 10] минуты) было незначительно меньше, чем в группах БД5 (10,0 [7,0; 15,0] минуты; $p = 0,35$) и Б (13,5 [10,0; 15,0] минуты; $p = 0,08$). После операции время частичного исчезновения моторного блока в группе БД10 (540 [360; 660] минут) было значительно ($p < 0,001$) больше, чем в группах БД5 (330 [300; 420] минут) и Б (200 [190; 240] минут); различие между группами БД10 и БД5 также было большим ($p = 0,015$). Время до полного исчезновения

моторного блока в групі БД10 (630 [420; 720] минут) було значительно ($p < 0,001$) більшим, ніж в групах БД5 (380 [340; 460] минут) і Б (255 [210; 280] минут); різниця між групами БД10 і БД5 також було більшим ($p = 0,008$). В післяопераційному періоді час до першої потреби в системній анальгезії в групі БД10 було більшим (720 [600; 860] минут), ніж в групах БД5 (450 [400; 540] минут;

$p = 0,0014$) і Б (285 [230; 300] минут; $p < 0,001$); в групі БД5 час до першої потреби системної анальгезії було більшим, ніж в групі Б ($p < 0,001$). **Висновки.** Додавання дексмететомідину подовжує як моторний блок, так і анальгезію від спинальної анестезії.

Ключові слова: артропластика тазобедренного суглава; спинальна анестезія; бупівакаїн; дексмететомідин

V.I. Kolomachenko¹, V.S. Fesenko²

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine in spinal anaesthesia for hip arthroplasty

Abstract. Background. Spinal anaesthesia is a cost-effective technique for lower extremity surgery. One of its drawbacks is the short duration of postoperative analgesia. The purpose was to find out the effect of adding dexmedetomidine 5 or 10 µg to isobaric bupivacaine 12 mg on block characteristics in patients undergoing elective hip arthroplasty. **Materials and methods.** Forty-five patients were randomly allocated to three groups, 15 people each: B group (bupivacaine only), BD5 group (bupivacaine and dexmedetomidine 5 µg), and BD10 group (bupivacaine and dexmedetomidine 10 µg). Motor block was assessed pre-operatively and post-operatively using modified Bromage scale. After surgery, time to the first need for systemic analgesia was registered. **Results.** Before surgery, time to the onset of complete motor block (Me [25 %; 75 %]) in BD10 group (6.5 [5.0; 10] min) was insignificantly shorter than in BD5 group (10.0 [7.0; 15.0] min; $p = 0.35$) and B group (13.5 [10.0; 15.0] min; $p = 0.08$). After surgery, time to the onset of partial disap-

pearance of motor block in BD10 group (540 [360; 660] min) was significantly ($p < 0.001$) longer than in BD5 (330 [300; 420] min) and B (200 [190; 240] min) groups; the difference between BD10 and BD5 groups was significant ($p = 0.015$), too. Time to the complete disappearance of motor block in BD10 group (630 [420; 720] min) was significantly ($p < 0.001$) longer than in BD5 (380 [340; 460] min) and B (255 [210; 280] min) groups; the difference between BD10 and BD5 groups was also significant ($p = 0.008$). Postoperatively, BD10 group showed a longer time to first need for systemic analgesia (720 [600; 860] min) than BD5 group (450 [400; 540] min; $p = 0.0014$) and B group (285 [230; 300] min; $p < 0.001$); BD5 group showed a longer time to first need for systemic analgesia than B group ($p < 0.001$). **Conclusions.** Addition of dexmedetomidine prolongs both motor block and analgesia from spinal anaesthesia.

Keywords: hip arthroplasty; spinal anaesthesia; bupivacaine; dexmedetomidine

УДК 616.711:617.541/.559]-001.5-07-089.881

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212231

Радченко В.О.¹, Попсуйшапка К.О.¹, Куфтеріна Н.С.²¹ ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків, Україна² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Результати лікування неускладнених неповних вибухових переломів тіл хребців грудного й поперекового відділу хребта

Резюме. Під впливом високоенергетичного осьового стискування виникає багатовідламковий (вибуховий) перелом тіла хребця, що характеризується проникненням кісткових фрагментів у хребтовий канал або паравертебральні тканини. **Мета:** проаналізувати результати лікування пацієнтів із вибуховими переломами грудного та поперекового відділів хребта з використанням консервативної терапії і хірургічного методу задньої короткої транспедикулярної фіксації. **Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний аналіз результатів лікування 22 хворі з неповним вибуховим переломом типу А3.1 і неповним вибуховим переломом з розколюванням типу А3.2 грудного і поперекового відділів хребта без неврологічної симптоматики. Пацієнтів розподілили на дві групи: А (консервативне лікування) і Б (хірургічний метод, коротка задня транспедикулярна фіксація). Оцінювали інтенсивність больового синдрому, величину кіфотичної деформації, ступінь компресії тіла хребця та стенозу хребетного каналу, показники сагітального балансу. **Результати.** Консервативна терапія показана в лікуванні пацієнтів із вибуховими переломами типу А3.1 без неврологічної симптоматики, стенозу хребетного каналу (або до 10 %) і пошкодження заднього лігаментозного комплексу. Метод заднього спондилодезу (коротка транспедикулярна фіксація) рекомендований для лікування неповних вибухових переломів типу А3.1 і А3.2 без неврологічної симптоматики, з цілими коренями дуг хребців і ступенем фрагментації тіла хребця до 50 % від його загальної площі. Коротка шестигвинтова фіксація забезпечує корекцію деформації до 5°, мінімальну її втрату та стабільний остеосинтез. **Висновки.** Консервативний і хірургічний методи лікування гарантують задовільний клінічний результат, але аналіз рентгенограм показав перевагу хірургічного втручання.

Ключові слова: вибуховий перелом тіла хребця; задня транспедикулярна фіксація; спондилодез; ортез

Вступ

Вибуховий перелом тіла хребця — це травматичне ушкодження хребта, при якому тіло хребця вибухає або вибухає зі зміщенням під впливом високоенергетичного осьового стискування (high-energy), що характеризується відцентровою екструзією фрагментів з проникненням кісткових фрагментів у паравертебральні тканини або хребтовий канал [2, 3, 5]. Вибухові переломи, згідно з класифікацією АО, бувають ізольовані з інтактним заднім опорним комплексом або в комбі-

нації з ушкодженням заднього опорного комплексу з дистракцією або ротацією [2, 3, 5]. Вибухові переломи грудного та поперекового відділів є найбільш поширеними ушкодженнями з усіх ушкоджень хребта та спинного мозку. Переломи грудного та поперекового відділу хребта становлять приблизно 10 % від усіх переломів скелета у дорослих [2]. Ушкодження грудного та поперекового відділу хребта зустрічаються найбільш часто порівняно з іншими локалізаціями та становлять 40–60 % від усіх ушкоджень хребта [2].

© «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: Радченко Володимир Олександрович, доктор медичних наук, професор, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», вул. Пушкінська, 80, м. Харків, 61024, Україна; e-mail: volod56@hotmail.com

For correspondence: V. Radchenko, MD, PhD, Professor, State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Pushkinskaya st., 80, Kharkiv, 61024, Ukraine; e-mail: volod56@hotmail.com

Матеріали та методи

Проведено ретроспективне дослідження 22 історій хвороби, а саме: даних клінічного обстеження, рентгенологічних, комп'ютерно-томографічних, магнітно-резонансних досліджень (КТ, МРТ) до лікування та після нього. Критеріями включення були хворі з неповним вибуховим переломом типу А3.1 та неповним вибуховим переломом з розколюванням типу А3.2 без неврологічної симптоматики, які отримували консервативне (група А) [4, 6] або хірургічне лікування із застосуванням заднього транспедикулярного спондилодезу із шестигвинтовою фіксацією (група Б) [10]. До групи хворих, у якій використовувався консервативний метод лікування, увійшли 5 хворих (група А). До групи хворих, у яких використовувався метод хірургічного втручання (група Б), — 17 хворих. Критеріями включення в групу з хірургічним методом лікування стали хворі з цілими коренями дуг хребців і ступенем фрагментації тіла хребця до 50 % від його загальної площі [10].

При клінічному огляді оцінювали інтенсивність болювого синдрому згідно з візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 10 балів: 0 та 1 — це відсутність болю, а 9–10 — нестерпний біль, який незначно зменшується за рахунок наркотичних анальгетиків.

Основним методом діагностики, планування та оцінювання результатів лікування хворих була рентгенографія хребта, яку виконували в стандартних проєкціях (передньозадній і бічній) до та після лікування, а також протягом усього терміну спостереження за хворими. Усі спондилограми робили за стандартною методикою. При виборі місця центрації рентгенологічного дослідження орієнтувались на наявність кіфотичної деформації хребта, на біль, на рівень неврологічних порушень. Контрольна рентгенографія виконувалась відразу після хірургічного втручання та після вертикалізації хворого. Далі контрольну рентгенографію виконували через 3 місяці, через 6 місяців та через 1 рік після операції. У разі консервативного лікування рентгенографію робили після вертикалізації хворого, через 2 тижні після ортезування, через 1 місяць, через 3 місяці, через 6 місяців, через 1 рік після ортезування.

Усі рентгенограми були рентгенометрично проаналізовані. Перша рентгенологічна ознака — кут кіфотичної деформації на рівні перехідного груднопоперекового відділу хребта, що визначали за допомогою методу вимірювання кута кіфозу за Коббу (рис. 1).

З метою визначення сагітального балансу хребта як ознаки гармонічного балансування хребта над тазом виконували рентгенографію поперекового та грудного відділів хребта зі свинцевим схилом із захватом головок стегон у бічній проєкції, в положенні стоячи, на платформному стетографі. На спондилограмах визначали позиційні параметри сагітального хребетно-тазового балансу відносно лінії гравітації (лінії свинцевого схилу) та константний параметр відхилення таза від вертикальної осі PI [7] (рис. 2).

До позиційних хребтових параметрів відносять величину кіфозу, величину лордозу та сагітальну вертикальну вісь. Величину грудного кіфозу (ТК) та величину поперекового лордозу (LL) вимірювали згідно з описаними методиками. Серед показників функціонального стану хребта оцінювали сагітальний хребтовий баланс за рахунок вимірювання сагітальної вертикальної осі (SVA). Далі, згідно із Spinal deformity classification, розраховується співвідношення поперекового лордозу та скошеності таза (PI–LL) [7, 9].

Другим основним методом діагностики, планування та оцінювання результатів лікування хворих є комп'ютерна томографія хребта. Усім хворим відразу після травми виконували комп'ютерну томографію та вимірювали розмір хребтового каналу. Площу сагітального розміру на аксіальних зрізах розраховували за формулою:

$$\frac{CU}{CH} \times 100 \%,$$

де CU — сагітальний розмір каналу на рівні ушкодженого хребця, CH — сагітальний розмір хребтового каналу на рівні неушкодженого хребця. Вимірювання сагітального розміру слід виконувати на одному рівні в ушкодженому та неушкодженому сегментах. Розмір хребтового каналу виражається у відсотках [8].

Далі при аналізі МРТ особливу увагу приділяли наявності та ступеню тяжкості ушкодження міжхреб-

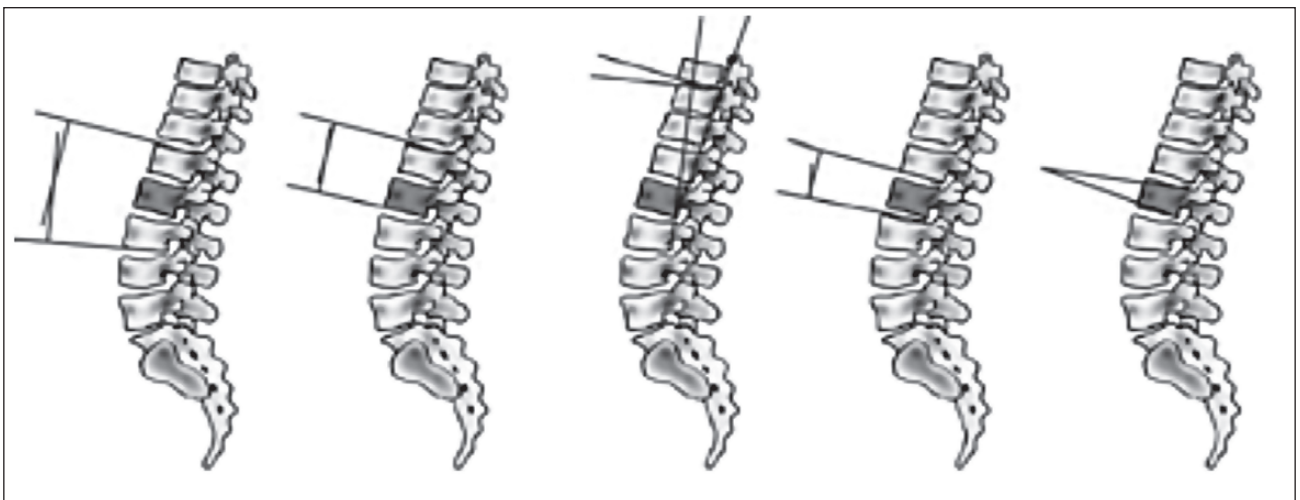


Рисунок 1. Методики вимірювання кута за Коббу [8]

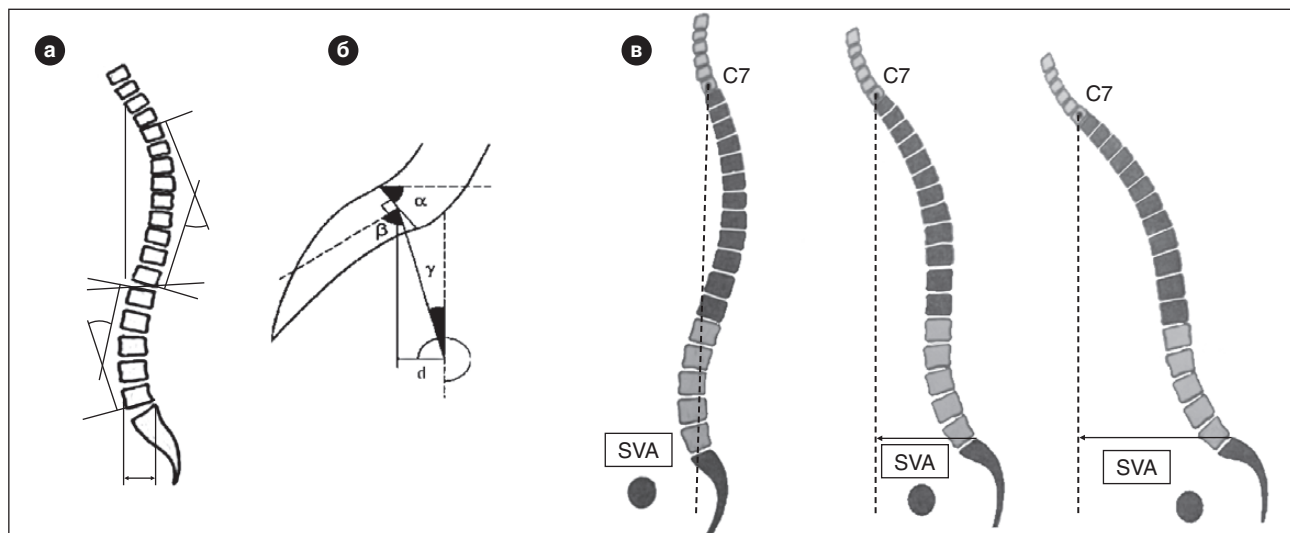


Рисунок 2. Схема вимірювання: а) грудного кіфозу та поперекового лордозу; б) показників крижово-тазового балансу: α — крижовий нахил, β — скошеність таза (PI), γ — тазовий нахил, d — вистояння таза; в) сагітально вертикальної осі хребта (SVA)

цевого диска, визначали наявність фрагментів диска в хребцевому каналі, можливість комбінації розриву диска та розриву передньої поздовжньої зв'язки. Також вивчали стан зв'язок заднього опорного комплексу (міжостистої та надостистої зв'язок) [6].

Для консервативного лікування використовували ортези, що реклинували хребет. У перші дні після травмування виконували оптичне сканування тулуба пацієнта стоячи або лежачи, залежно від стану пацієнта. Для сканування використовували мобільний пристрій Strukture Sensnog виробництва американської фірми. Моделювання тулуба проводили за допомогою комп'ютерної програми (рис. 3а). За 3D-моделлю тулуба на верстаті з обчислювально-програмним управлінням виготовляли з пінополіуретану модель ортезу. Ортез формувався за моделлю методом термовакуум-формовки із термопластичного матеріалу поліетилен марки PE-500 виробництва німецької фірми.

Серед методів хірургічного лікування у хворих використовували метод заднього спондилодезу із застосуванням транспедикулярних конструкцій. Даний метод застосовували у 17 хворих з вибуховим переломом тіла

хребця з цілими коренями дуг та фрагментацією тіла хребця до 50 % від його загальної площі. Усі хірургічні втручання робили в плановому порядку. Через 2–3 доби після повного обстеження хворим проводили хірургічне втручання під комбінованою анестезією з використанням ендотрахеального та внутрішньовенного наркозу. При хірургічному лікуванні використовували класичний доступ до задніх відділів грудних і поперекових хребців. Після проведення хірургічного доступу до задніх відділів тіл хребців у дуги хребців встановлюють транспедикулярні гвинти. Після встановлення моноаксіальних або поліаксіальних транспедикулярних гвинтів їх з'єднують заздалегідь вигнутими коригувальними стрижнями, які фіксують до них за допомогою спеціальних гайок. Корекція деформації виконувалась перш за все за рахунок тиску на вершину деформації, за рахунок distraкції. Після заднього спондилодезу безпосередньо виконували активне дренування післяопераційної рани. Усім хворим після операції та протягом перших 5 діб проводили інструментальний і лабораторний моніторинг показників крові та стану всіх органів і систем організму. Протягом перших 3–5 діб досліджували такі показники крові, як рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, гематокрит. Після хірургічного втручання за наявності остаточного болювого синдрому в хребті застосовували фізіотерапію й голкорексфлексотерапію. Хворих вертикалізували наступної доби після хірургічного втручання. Після вертикалізації робили контрольну рентгенографію. У післяопераційному періоді проводили антибактеріальну та протизапальну терапію. На 12-ту добу хворим знімали шви та виписували.

Результати

У групі хворих (5 осіб), яким проводили консервативне лікування, усі ушкодження хребта були неускладнені. В цій групі відмічався неповний вибуховий перелом типу A3.1. За механізмом травмування, як і при всіх вибухових переломах, в трьох випадках була дорожньо-транспортна пригода, а в двох — падіння з висоти. Ін-

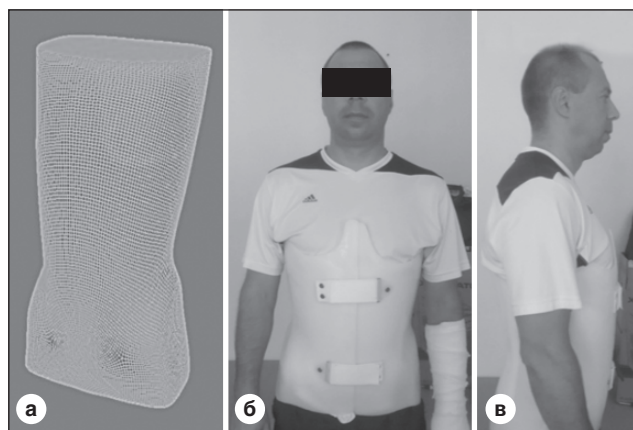


Рисунок 3. 3D-модель тулуба (а); зовнішній вигляд хворого в ортезі (б, в)

Таблиця 1. Розподіл хворих за морфологією ушкоджень і регенерацією

Рівень	Тип	Кут, град.	Стеноз, %	Компресія, %		Лігаментоз	Дуги	Корені дуг	Регенерація
				До лікування	Після лікування				
L _I	A3.2	10	0	15	30	+	–	–	Ендоост.
Th _{xii}	A3.2	10	10	15	50	+	–	–	Ендоост.
L _I	A3.2	2	0	0	0	–	–	–	Ендоост.
L _{IV}	A3.2	L 28	0	30	40	–	–	–	Ендоост.
L _I	A3.2	10	10	40	50	–	–	–	Ендоост.

тенсивність больового синдрому відразу після травми становила 7–8 балів за ВАШ. Через два тижні після лікування інтенсивність болю знизилась до 6 балів. Після ортезування інтенсивність больового синдрому змінилась і була 4–5 балів. Тільки згодом больовий синдром регресував і досягнув 2 балів. Через 3 місяці після лікування в усіх хворих спостерігалися повне відновлення функції і практично повна відсутність больового синдрому. В одній хворій з неповним вибуховим переломом зі стенозом хребтового каналу до 10 % і величиною кіфотичної деформації 10° після травми, що далі прогресувала, спостерігався хронічний больовий синдром з інтенсивністю до 3 балів.

Результати аналізу морфології ушкодження й перебігу регенерації у хворих, які отримували консервативне лікування

Аналіз структурних змін у хребтовому сегменті в групі хворих, які отримували консервативне лікування, засвідчив, що морфологічна картина була достатньо поліморфна. Потрібно сказати, що трьом хворим було запропоновано хірургічне лікування, від якого вони відмовились. Двом хворим консервативний метод лікування було обрано первинно свідомо.

Залежно від рівня ушкодження хворі розподілились так: у чотирьох хворих — ушкодження перехідного грудопоперекового відділу хребта, в одного хворого — поперекового відділу хребта. За морфологією ушкодження в чотирьох хворих був неповний вибуховий перелом типу A3.1, а в одній хворій — клиноподібне ушкодження тіла хребця типу A1.2.

При аналізі співвідношення величини кіфотичної деформації і ступеня стенозу хребтового каналу у двох хворих було звуження площі хребтового каналу до 10 %. У трьох хворих, включаючи хворих зі стенозом, — до 10 %, величина кіфотичної деформації становила 10°. У хворого з вибуховим переломом поперекового відділу хребта (L_{IV}) спостерігався гіполордоз з кутом 28° і без стенозу хребтового каналу.

При аналізі змін з боку тіла хребця практично в усіх хворих (4 пацієнти) була компресія тіла хребця різного ступеня (рис. 4). У двох хворих ступінь компресії тіла хребця досяг 15 %, у двох — 30 і 40 % відповідно. Дуже важливо, що у хворих, які мали рівень компресії 15 %, за даними МРТ спостерігали ушкодження заднього лігаментозного комплексу і в процесі лікування відзначали просідання висоти тіла хребця до 30 і 50 % відповідно (більше ніж в 2 рази).

З огляду на характер регенерації хребтового сегмента в групі хворих, яким проводилось консервативне лікування, лише двом були виконані контрольні томографії більше ніж через 1 рік, які були ретельно проаналізовані.

Так, регенерація тіла хребця перебігала за типом ендоостальної регенерації. У центрі тіла хребця залишався дефект тіла, що, не виключено, був заповнений матеріалом міжхребцевого диска. По передній поверхні тіла хребця спостерігались поодинокі остеофіти. Були достатньо виражені дегенеративні зміни в суглобах ушкодженого хребтового сегмента (рис. 5).

Результати консервативного лікування хворих за величиною кіфотичної деформації і сагітальним балансом хребта

У групі хворих, які отримували консервативне лікування, середня величина кіфотичної деформації (на рівні перехідного відділу хребта) після травми становила 8°. Після лікування середня величина кіфотичної деформації — 12,25°. Середня втрата корекції при консервативному лікуванні — 5°. У хворого з ушкодженням поперекового відділу хребта (L_{IV}) величина лордозу після травми становила 28°, а в процесі лікування зменшилась до 20° (норма — 30–50°). При аналізі структурних змін у двох хворих з найбільшою втратою корекції з 10° до 16° і з 10° до 18° відповідно спостерігалось ушкодження заднього лігаментозного комплексу. У хворого з втратою корекції на 3° ушкоджень заднього

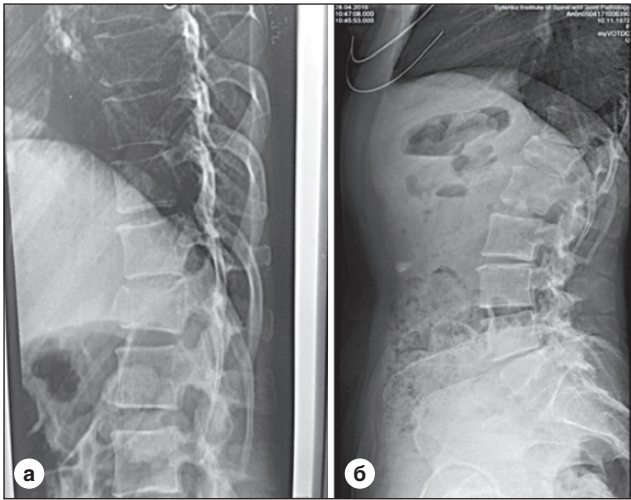


Рисунок 4. Ступінь компресії тіла хребця: а) після травми; б) у процесі лікування

опорного комплексу не спостерігалось. Таким чином, саме ушкодження заднього лігаментозного комплексу призводить до найбільшої втрати корекції деформації і зменшення висоти тіла хребця.

Клінічний приклад 1

Хвора Я., 18 років, надійшла до клініки патології хребта з діагнозом «неускладненій неповний вибуховий перелом тіла L₁ хребця (за класифікацією АО А3.1)». Травма в побуті при падінні з третього поверху. Неврологічна симптоматика відсутня. При надходжен-

ні до стаціонару у хворой спостерігався багатофрагментарний вибуховий перелом верхньої частини тіла хребця, що займав 1/4 його площі, — неповний вибуховий перелом. Величина кіфотичної деформації після травми — 10° (рис. 6а). За даними МРТ у хворой було ушкодження заднього лігаментозного комплексу (рис. 6в). Стеноз хребтового каналу відсутній. Хворій було проведено консервативне лікування з використанням жорсткого ортезу із поліетилену (PPE-500). На контрольній рентгенографії через 3 місяці після лікування

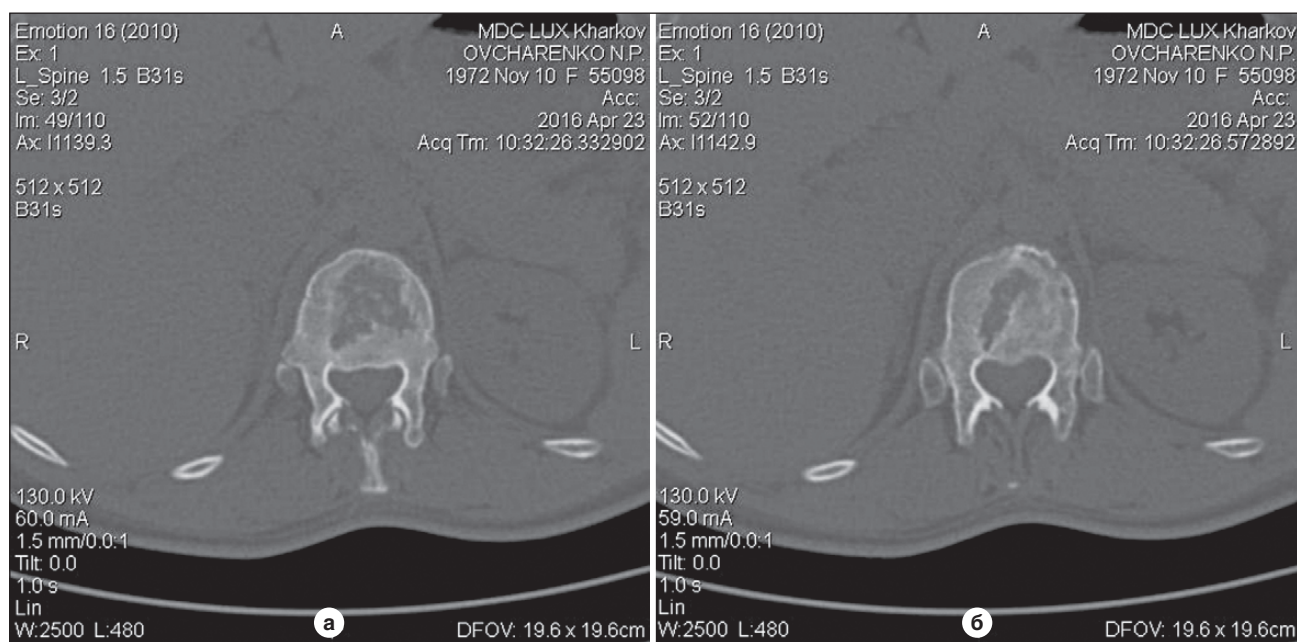


Рисунок 5. Аксіальні зрізи комп'ютерної томографії хворої через 1 рік після консервативного лікування вибухового перелому

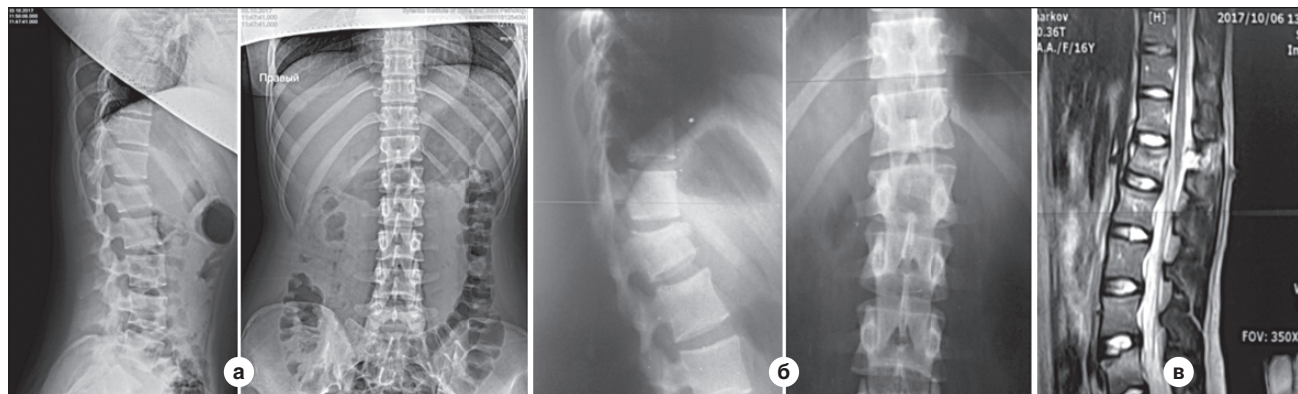


Рисунок 6. Рентгенограми хворої, яка отримувала консервативне лікування: а) величина кіфотичної деформації після травми 10°; б) величина кіфотичної деформації через 3 місяці після травми 16°; в) МРТ-картина ушкодження заднього лігаментозного комплексу

Таблиця 2. Розподіл хворих за величиною кіфотичної деформації і сагітальним балансом хребта

Рівень	Тип	Кут, град.		Втрата, град.	SVA	PI-LL, град.
		До лікування	Після лікування			
L _I	A3.1	10	16	6	1,5	15
Th _{XII}	A3.1	10	18	8	1,2	20
L _I	A1.2	2	2	0	1,5	-10
L _{IV}	A3.1	L 28	L 20	8	-	-
L _I	A3.1	10	13	3	2,4	20

за рахунок ортезу величина деформації збільшилась до 16° . Втрата корекції деформації досягала 6° . Через 3 місяці больовий синдром відсутній, хвора пересувається самостійно, скарг немає.

При оцінюванні сагітального балансу відзначено, що у трьох хворих спостерігалось збільшення показників PI–LL в межах помірного (+) збільшення.

Клінічний приклад 2

Так, у хворої О. після консервативного лікування вибухового перелому типу А3.1 відзначена кіфотична деформація до 16° . Давність після травми — 3 роки. Величина поперекового лордозу становила 70° , SVA — $1,2$, показник PI–LL — 20° . Таким чином, у хворої спостерігалось помірне порушення сагітального балансу у вигляді гіперлордозу, яке призвело до спондилоартрозу, дискозу, стенозу хребтового каналу (рис. 7).

Таким чином, при використанні консервативного методу лікування вибухових переломів хребта деякий час зберігається больовий синдром середньої інтенсивності, який із часом повністю регресує, та відновлюється функція хребта. Незважаючи на наявність кіфотичної деформації, функціональний результат в більшості випадків консервативного лікування задовільний. У деяких хворих з наявністю кіфотичної деформації можливий хронічний больовий синдром.

Підсумовуючи результати консервативного лікування, можна зробити висновок, що воно є методом вибору в лікуванні вибухових переломів типу А3.1 без неврологічної симптоматики, без стенозу хребтового каналу (можливий стеноз до 10 %), без ушкодження заднього лігаментозного комплексу.

Результати досліджень у групі хворих, у яких використовували коротку шестигвинтову фіксацію

Групу хворих, у яких використовували шестигвинтову фіксацію, становили 17 осіб. Усі ушкодження були неускладнені. Усі хворі цієї групи (100 %) мали неповний вибуховий перелом (А3.1) — 13 хворих та непов-

ний вибуховий перелом з розколюванням (А3.2) — 4 хворі. У більшості хворих ушкодження припадали на перехідний груднопоперековий відділ хребта ($Th_{XI}-L_{II}$) — 9 хворих. Ушкодження грудного відділу хребта (Th_I-Th_{XII}) — у 2 хворих. Ушкодження поперекового відділу хребта ($L_{III}-S_I$) — у 6 хворих. У 4 хворих відмічалось ушкодження L_{III} хребця, а у 2 — L_V хребця. Деякі автори ушкодження L_{III} хребця відносять до перехідного груднопоперекового відділу хребта, тому у цих хворих ми визначали як величину кіфотичної деформації, так і величину поперекового лордозу.

Середній вік хворих становив 30,5 року. Інтенсивність больового синдрому в місці перелому у хворих після травми — 7 балів за ВАШ. Після хірургічного стабілізуючого втручання інтенсивність больового синдрому за ВАШ знизилась до 3 балів і була пов'язана з відчуттям болю в ділянці післяопераційної рани. Через 5 днів після операції за допомогою медикаментозного протизапального та фізіотерапевтичного лікування больовий синдром практично в усіх хворих повністю регресував.

Результати аналізу морфології ушкодження та перебігу регенерації у хворих, які отримували хірургічні втручання із застосуванням короткої шестигвинтової фіксації

При аналізі структурних змін у хребтовому сегменті в групі хворих, у яких використовувався хірургічний метод лікування із короткою транспедикулярною фіксацією, морфологічна картина була в більшості випадків схожа на зміни у хворих, яких лікували консервативно, за винятком пацієнтів зі стенозом 40–50 %.

Ознакою, що характеризує тяжкість ушкодження тіла хребця, є ступінь компресії тіла хребця або ступінь фрагментації тіла хребця. Ці показники визначаються при рентгенологічному та комп'ютерно-томографічному обстеженні за описаною вище методикою. Показник фрагментації є іншою характеристикою руйнації і більше відноситься до показника

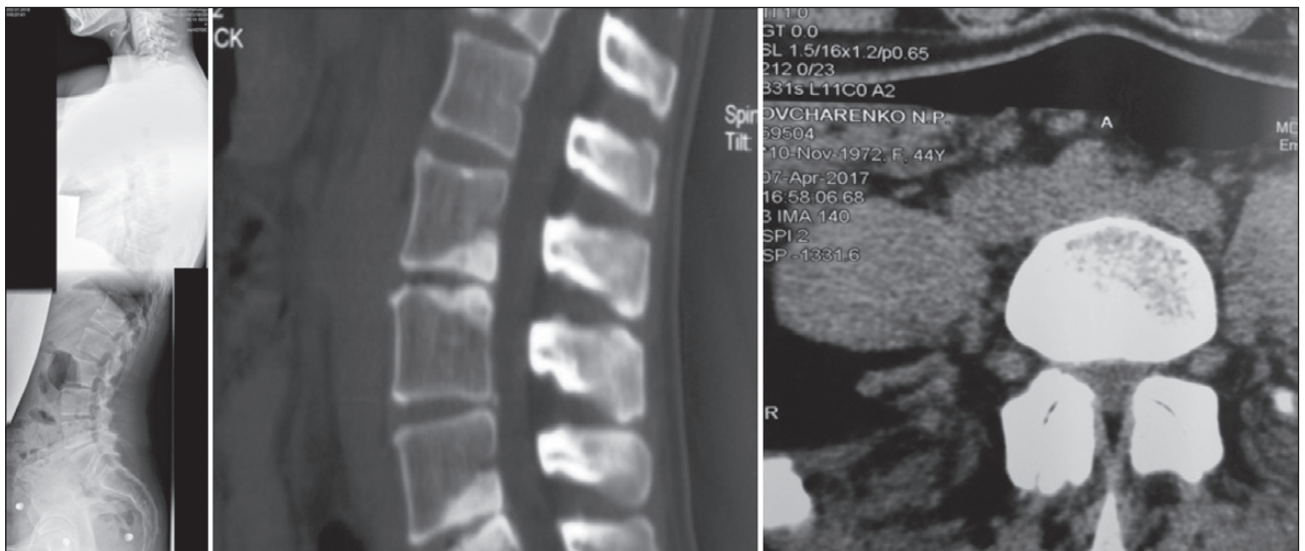


Рисунок 7. Клінічний приклад віддаленого результату консервативного лікування з формуванням компенсаторного гіперлордозу (PI–LL — 15°)

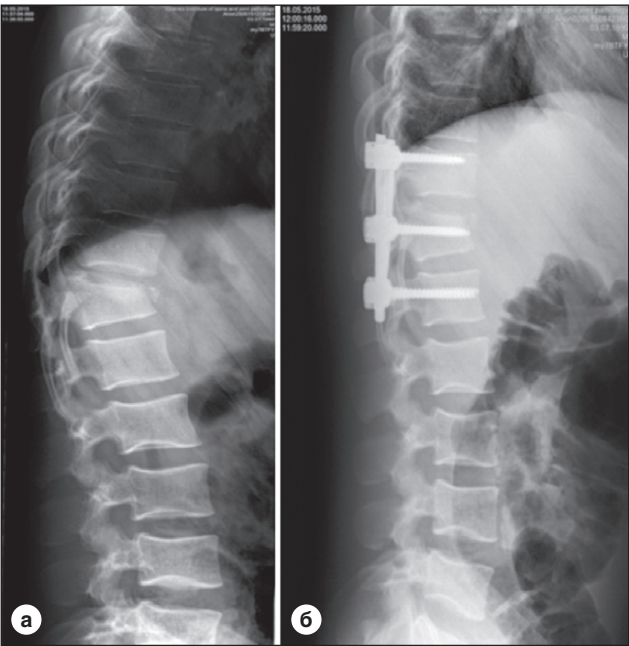


Рисунок 8. Ступінь корекції висоти тіла хребця після використання задньої транспедикулярної конструкції: а) до операції; б) після операції

стенозу хребтового каналу. Середній ступінь компресії тіла хребця до хірургічного втручання становив 27,6 % висоти тіла хребця. Середній ступінь компресії тіла хребця після операції — 16,1 %. Таким чином, при використанні короткої шестигвинтової фіксації величина корекції висоти тіла становила 11,5 %. Деталізуючи ступінь компресії тіла хребця, ми виявили такі закономірності. Так, величина компресії до 20 % була у 5 хворих (29,4 %) і ступінь корекції у цих хворих становив

8 %. Величина компресії тіла хребця 30–40 % — у 12 хворих (70,6 %). Величина корекції висоти тіла хребця у цих хворих становила 19,5 %. Таким чином, у групі хворих, у яких використовувалась коротка транспедикулярна фіксація, у більшості осіб висота компресії тіла хребця 30–40 %, а після корекції деформації за допомогою транспедикулярних конструкцій висота тіла хребця збільшилась і в середньому становила 19,5 % від початкової висоти тіла (рис. 8).

Наступною ознакою є ступінь стенозу хребтового каналу. У всіх хворих стеноз хребтового каналу виникав внаслідок фрагментації задньоверхнього краю тіла хребця (рис. 9). Задньоверхній край відколюється від основної фрагментованої ділянки тіла хребця (рис. 9а), а в деяких випадках відколюється ізольовано зі збереженням цілісності всього тіла (рис. 9б). Розміри фрагмента та ступінь його пролабіювання в хребтовий канал залежать від розподілу та інтенсивності зовнішньої сили, яка травмує. Побачити справжні розміри фрагмента задньоверхньої частини тіла хребця можливо лише за допомогою комп'ютерної томографії. В епоху відсутності томографії недооцінювали розміри заднього фрагмента, тому що за даними рентгенологічного дослідження складно оцінити його наявність і розміри, а величина кіфотичної деформації не залежить від розмірів стенозу хребтового каналу.

Середній розмір хребтового каналу після травми становив 18,5 % (розрахунок проводився, включаючи хворих, які мали показники стенозу до і після втручання 0 %). Середній розмір хребтового каналу після хірургічного втручання в групі хворих, у яких використовували коротку шестигвинтову фіксацію, — 6,5 % (кількість оцінюваних томограм та хворих з 0-м значенням становила 11). Таким чином, середня величина

Таблиця 3. Розподіл хворих за морфологією ушкодження й процесом перебігу регенерації

Рівень	Тип	Кут, град.	Стеноз, %		Компресія, %		Лігаментоз	Дуги	Корені дуг	Регенерація
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування				
L ₁	A3.1	7	10	0	30	20		—	—	Ендоост.
L ₁	A3.1	15	15	15	30	20		—	—	Ендоост.
L ₁	A3.1	14	0	0	30	30		—	—	Ендоост.
L ₁	A3.1	8	0	0	40	30				Ендоост.
L ₁	A3.1	10	10	0	10	10				Ендоост.
L _{III}	A3.1	5	20	10	30	30	+	—	—	Періост.
L _V	A3.2	45	20	—	10	0		—	—	Ендоост.
L _{III}	A3.1	8	30	7	20	20	+	—	—	Ендоост.
Th _{XII}	A3.1	26	0	0	30	15		—	—	Ендоост.
Th _{XII}	A3.1	10	50	20	30	10		—	—	Ендоост.
L ₁	A3.2	14	40	20	30	10		—	—	Ендоост.
L _{III}	A3.1	10	50	—	15	0		—	—	Ендоост.
L _{III}	A3.2	7	0	0	40	30	+			
L ₁	A3.2	21	0	—	40	10				Періост.
TH7	A3.1	40	20	—	15	10				Періост.
TH8	A3.1	40	0	—	40	10				
L _V	A3.1		60	—	30	20		—	—	

корекції стенозу хребтового каналу в групі хворих з короткою шестигвинтовою фіксацією — 12 %. Для аналізу такої важливої ознаки, як ступінь стенозу, найбільш значуща деталізація цих показників. Так, у всіх хворих групи, у якій використовували коротку шестигвинтову фіксацію, корені дуг та дуги хребців були неушкоджені, а ступінь руйнації тіла хребця був незначний та включав переважно верхню частину тіла хребця (27,6 % висоти тіла хребця) (рис. 10).

Стеноз хребтового каналу до 10 % площі перетину був у 8 хворих. Шість хворих із 8 мали показники стенозу хребтового каналу 0 %. А двоє хворих зі стенозом 10 % після хірургічного втручання мали повне відновлення просвіту хребтового каналу. Стеноз хребтового каналу від 11 до 30 % був у 5 хворих. В одній хворій зі стенозом 15 % після травми через 6 місяців розміри хребтового каналу не змінились (рис. 11).

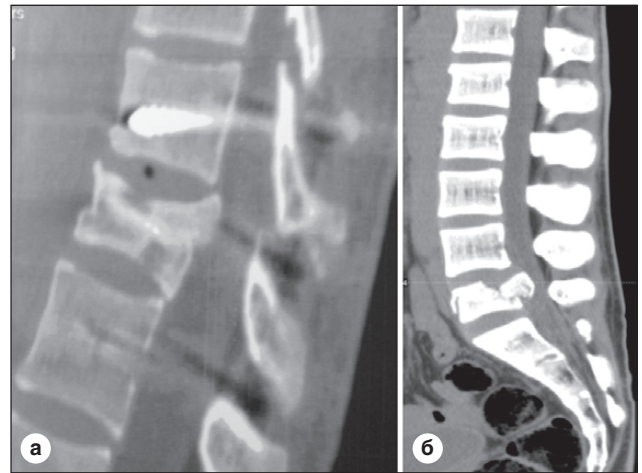


Рисунок 9. Варіанти фрагментації при вибуховому переломі тіла хребця типу A3.1, A3.2

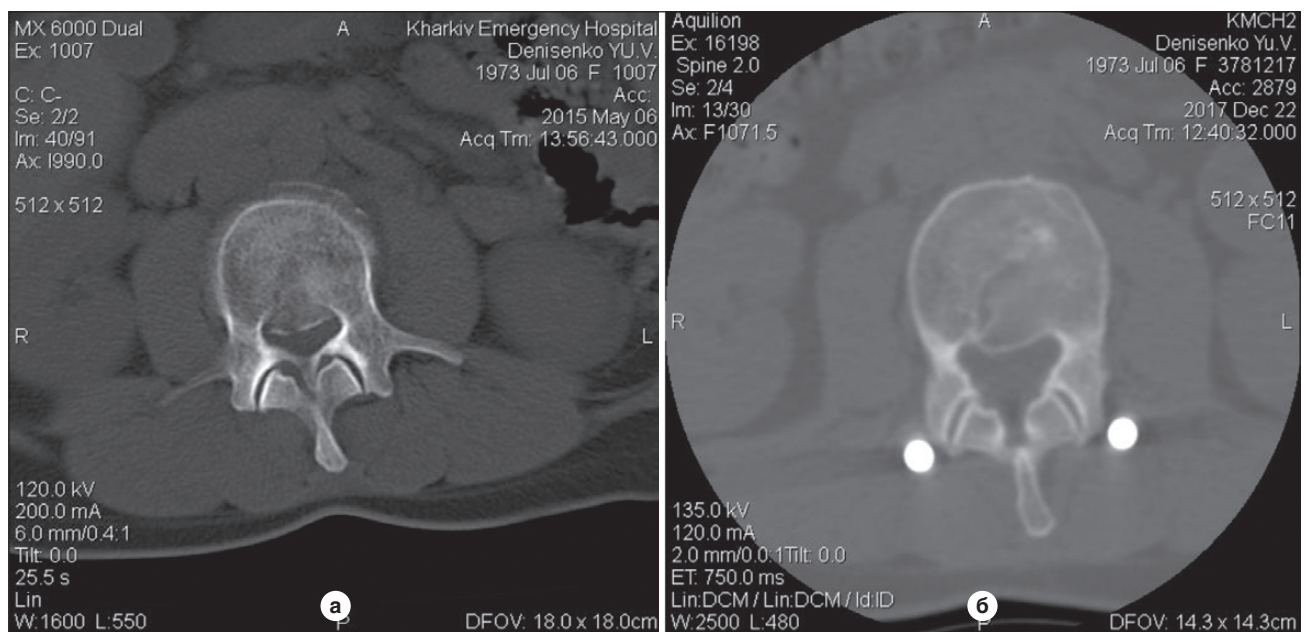


Рисунок 10. Ступінь стенозу хребтового каналу: а) до хірургічного втручання — 30 %; б) після хірургічного втручання — 7 %

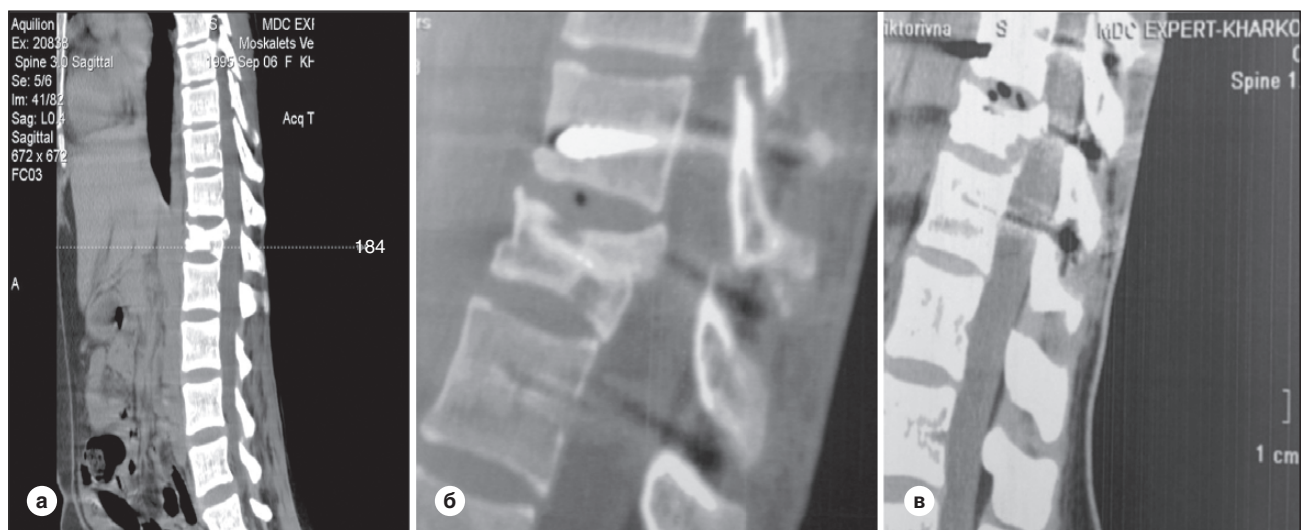


Рисунок 11. Ступінь стенозу хребтового каналу: а) до хірургічного втручання — 15 %; б) після хірургічного втручання — 15 %; в) через 6 місяців — 15 %

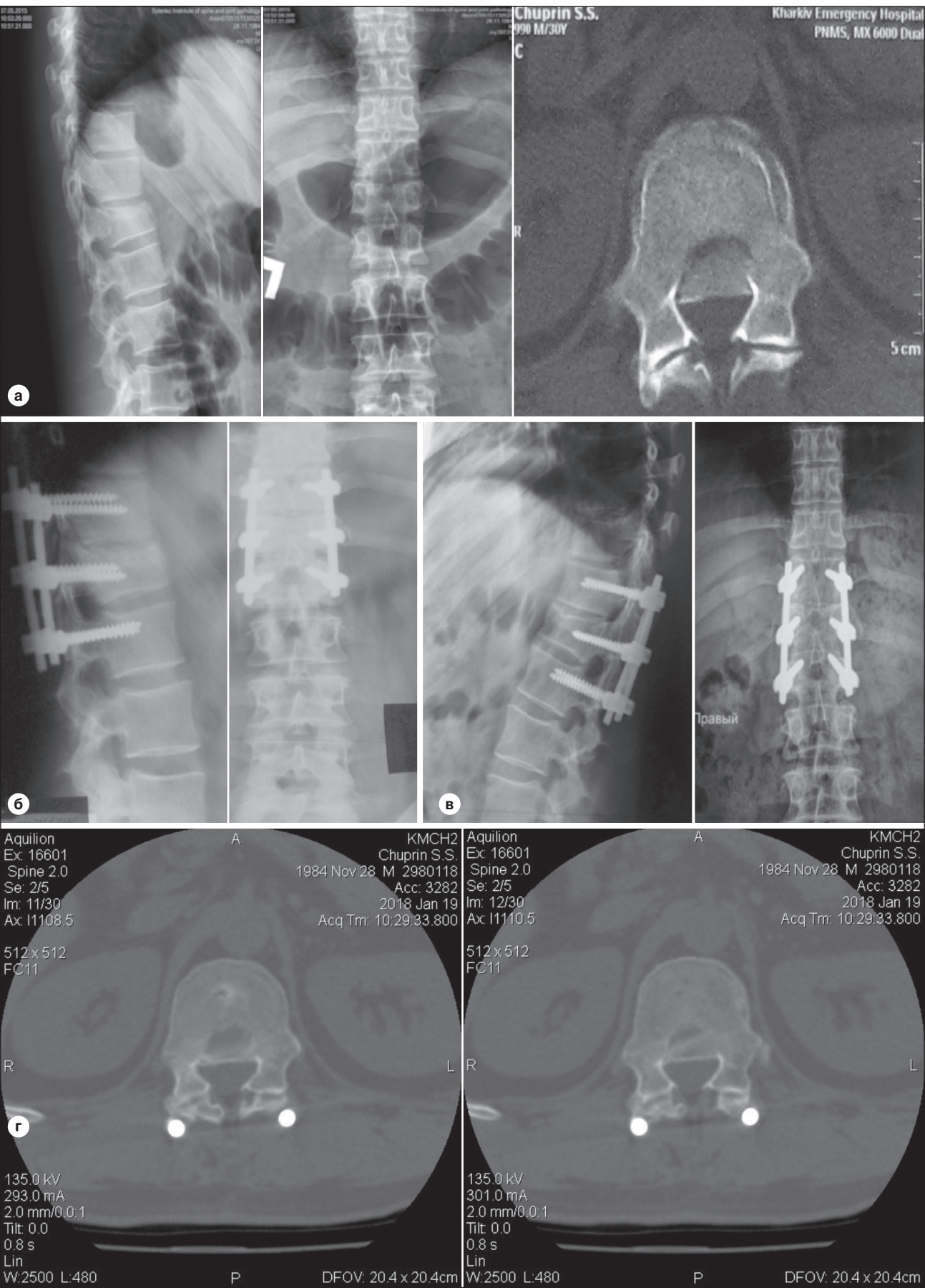


Рисунок 12. Рентгенограми й томографи хворого: а) до хірургічного втручання; б) після операції; в) через 1 рік після операції; г) через 2 роки після операції

У решти хворих зі стенозом хребтового каналу до 30 % відмічалось відновлення просвіту до різних показників (від 20 до 10 %, від 30 до 10 % і т.д.).

Четверо хворих в групі, у якій використовували коротку шістьгвинтову фіксацію, мали стеноз хребтового каналу від 40 до 60 %. Серед цих хворих один хворий зі стенозом до 60 % мав вибуховий перелом L_4 хребця. Три хворі з вибуховими переломами перехідного відділу хребта мали стеноз хребтового каналу 40–50 %. У всіх хворих з таким ступенем стенозу було відновлення просвіту хребтового каналу різного ступеня.

Клінічний приклад 3

Хворий Ч., 30 років, отримав травму при падінні з працюючого атракціону у парку розваг з висоти приблизно 4 метри на швидкості. При надходженні до стаціонару хворий мав діагноз «неускладнений неповний вибуховий перелом тіла Th_{xii} хребця». Зі слів хворого, відразу після травми ніяких порушень функції нижніх кінцівок не відчував. Протягом деякого часу після травми хворий активно пересувався, не відчуваючи ніякого дискомфорту. Відразу після звернення хворому виконано рентгенологічне обстеження з подальшим комп'ютерно-томографічним дослідженням. Хворий скаржився на наявність болю в груднопоперековому відділі хребта середньої інтенсивності (7 балів за ВАШ), порушення функції хребта. Після обстеження хворому встановлено діагноз «неускладнений неповний вибуховий перелом тіла Th_{xii} хребця». За даними томографії стеноз хребтового каналу становив 50 % внаслідок зміщення верхньозаднього фрагмента тіла хребця. Ушкодження дуг і коренів дуг хребця не спостерігалось. За даними рентгенологічного дослідження величина кіфотичної деформації становила 10°. Ступінь компресії (фрагментації) передньої частини тіла хребця — 30 %. Хворому було

запропоновано хірургічне лікування. У плановому порядку виконане хірургічне втручання: корекція деформації. Задній кістковопластичний спондилодез $Th_{xi}-Th_{xii}-L_1$ транспедикулярною конструкцією. Післяопераційний період перебігав без особливостей. Наступного дня хворого вертикалізовано. На 12-ту добу хворому знято шви та виписано. Хворому проводилось контрольне обстеження через 6 місяців, через 1 рік, через 2 роки після хірургічного втручання. Відразу після операції в положенні хворого стоячи величина кіфотичної деформації становила 4° (рис. 126). Через 2 роки після хірургічного лікування величина кіфотичної деформації 7°. Таким чином, втрати кіфотичної деформації не було.

Наступною ознакою є співвідношення ступеня стенозу хребтового каналу та величини кіфотичної деформації. Так, у хворих, які мали максимальні показники стенозу хребтового каналу 40–50 %, величина кіфотичної деформації становила 10–14°. В той же час при величині кута 26° на рівні Th_{xii} хребця стеноз хребтового каналу був відсутній. Таким чином, ми бачимо, що ступінь стенозу хребтового каналу не залежить від величини кіфотичної деформації.

Далі ми оцінювали співвідношення величини кіфотичної деформації і наявності ушкодження заднього опорного комплексу. На жаль, у цій групі лише троє хворих пройшли МРТ-дослідження. Це перш за все пов'язано з тим, що більшість фахівців вважає недоцільним виконувати МРТ хворим з неускладненим ушкодженням хребта. Так, всі хворі, які пройшли МРТ-дослідження, ушкодження заднього опорного комплексу не мали.

Регенерація тіла хребця у більшості хворих з використанням шістьгвинтової фіксації перебігала за типом ендоостального остеогенезу, який розвивається

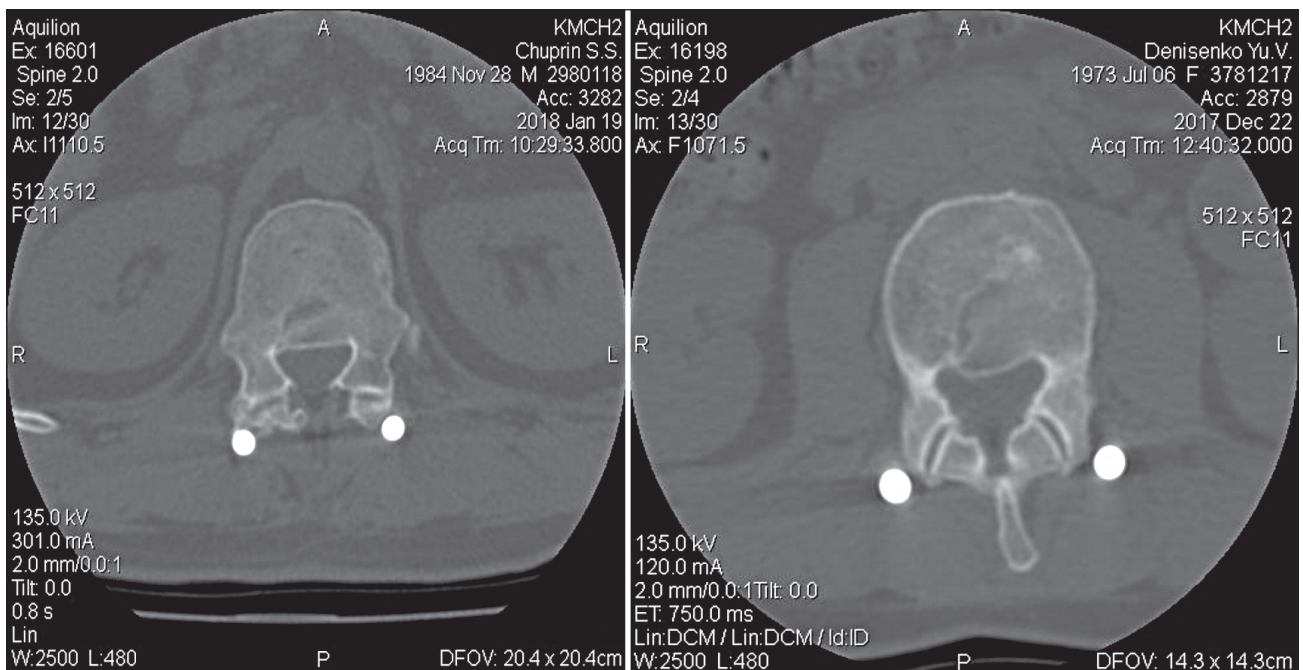


Рисунок 13. Аксіальні томограми з ознаками ендоостальної регенерації тіла хребця та заднього спондилодезу на оперованому сегменті

ся за типом ангіогенного, хондрального та десмального кісткоутворення (14 хворих) [1]. Лише у 3 хворих регенерація перебігала за рахунок періостальної регенерації з формуванням містка між тілами хребців по ходу передньої поздовжньої зв'язки. У 5 хворих, у яких термін спостереження становив більше двох років, спостерігалось формування заднього спондилодезу (рис. 13).

Результати лікування хворих за величиною кіфотичної деформації і сагітальним балансом хребта

По-перше, ми аналізували хворих з ушкодженням перехідного груднопоперекового відділу хребта ($Th_{XI}-L_{III}$) — 13 хворих. У 8 хворих (61,5 %) після травми величина кіфотичної деформації становила до 12°. У 5 хворих (38,4 %) величина деформації до операції — від 12° до 21°. В одного хворого величина кіфотичної деформації була 26°. Таким чином, середня величина кіфотичної деформації після травми на рівні перехідного груднопоперекового відділу хребта ($Th_{XI}-L_{III}$) становила майже 12° (11,92°).

Практично в усіх хворих повної корекції деформації досягнуто не було (12 хворих, 92 %). В одного хворого була досягнута корекція деформації до 0° з ушкодженням L_I хребця. У хворих, у яких величина кіфозу була більше 12°, у 3 була досягнута корекція до 4–5°, а в одного — до 10°. У хворих, у яких первинна деформація становила до 12°, корекція деформації до 5° включно була досягнута у 6 осіб. При загальному підрахунку піс-

ля хірургічного втручання середня величина кіфотичної деформації на рівні перехідного груднопоперекового відділу хребта ($Th_{XI}-L_{III}$) у хворих з шестигвинтовою фіксацією становила 5°. Використання методу короткої транспедикулярної фіксації при вибухових переломах типу A3.1, A3.2 в середньому забезпечило корекцію деформації на 7° (середня величина кіфотичної деформації після травми — 12°, після хірургічного втручання — 5°).

Втрата корекції у віддаленому післяопераційному періоді (3,6 місяця і 1 рік) лише у 4 хворих становила до 2°. У більшості хворих (70 %) втрати корекції не було. Таким чином, середня втрата корекції у віддаленому післяопераційному періоді на рівні ($Th_{XI}-L_{III}$) — 0,7°.

Далі ми аналізували величину поперекового лордозу у хворих з ушкодженням поперекового відділу хребта ($L_{III}-S_I$). Як ми описували раніше, ушкодження L_{III} хребця ми рахували як поза принципом оцінювання перехідного відділу хребта, так і поза принципом вимірювання при ушкодженнях поперекового відділу хребта.

У 5 хворих після хірургічного втручання вимірювали показники сагітального балансу. Так, сагітальний баланс у всіх хворих було відновлено (рис. 14). У 3 хворих лінія SVA становила 1,0 см, в 1 хворого — 1,5 см і ще в 1 хворого — 0,5 см. Показник PI–LL був 10°, а в 1 хворої — 15° — помірно збільшений.

Після аналізу результатів лікування хворих з використанням шестигвинтової фіксації можливо зробити такі висновки. Задня коротка транспеди-

Таблиця 4. Розподіл хворих за величиною кіфотичної деформації і ступенем стенозу в групі з шестигвинтовою фіксацією

Рівень	Тип ушкодження	Стеноз, %	Кут кіфозу, град.			SVA, см	PI–LL, град.
			До лікування	Після лікування	Через 1 рік		
L_I	A3.1	10	7	5	6	1,5	15
L_I	A3.1	10	15	5	5	0,5	10
L_I	A3.1	0	14	4	5		
L_I	A3.1	0	8	5	—		
L_I	A3.1	10	10	5	—		
L_{III}	A3.1	20	5	3	3		
L_V	A3.2	20	17	0	—		
L_{III}	A3.1	20	8	3	0	1,0	10
Th_{XII}	A3.1	0	26	10	—		
Th_{XII}	A3.1	50	10	5	6	1,0	10
L_I	A3.2	40	14	10	3		
L_{III}	A3.1	50	10	8	8		
	A3.2	0			—		
L_I	A3.2	0	21	0	—		
Th_{VII}	A3.1		40	20	—		
Th_{VIII}	A3.1		40	20	—		
L_V	A3.1	60			—	1,0	10

кулярна фіксація є малотравматичним та достатньо безпечним методом остеосинтезу хребта, що дає добрий функціональний результат і дозволяє активізувати хворого наступного дня після операції. Використання цього методу дозволяє виконати корекцію кіфотичної деформації (середня величина корекції 5°). Використання цього методу забезпечує стабільний остеосинтез (середня втрата корекції $0,7^\circ$) і забезпечує зрощення хребця за рахунок ендоостальної регенерації та заднього сподилодезу за рахунок артродезу (рис. 15).

Порівняльний аналіз консервативного й хірургічного лікування із використанням короткої транспедикулярної фіксації

При порівнянні групи хворих, у яких використовувався консервативний метод лікування, і групи хворих із застосуванням хірургічного методу з використанням короткої транспедикулярної фіксації перш за все потрібно звернути увагу на об'єкт дослідження, а саме на морфологію ушкодження. Більшість хворих (5), які отримували консервативне лікування, мали неповний вибуховий перелом типу A3.1. У групі хворих, у яких використовувалась коротка задня транспедикулярна фіксація, всі хворі (100 %) мали неповний вибуховий перелом (A3.1) та неповний вибуховий перелом з розколюванням (A3.2). Усі хворі двох груп мали неускладнені ушкодження хребта. Таким чином, при порівняльному аналізі критеріями включення були хворі з неповним вибуховим переломом тіла хребця типу A3.1 без неврологічної симптоматики, зі збереженими задніми відділами хребта та коренями дуг, без стенозу або зі стенозом хребтового каналу близько 20 %.

Як ми бачимо, після консервативного лікування у жодного хворого не було й не виникло в процесі ліку-

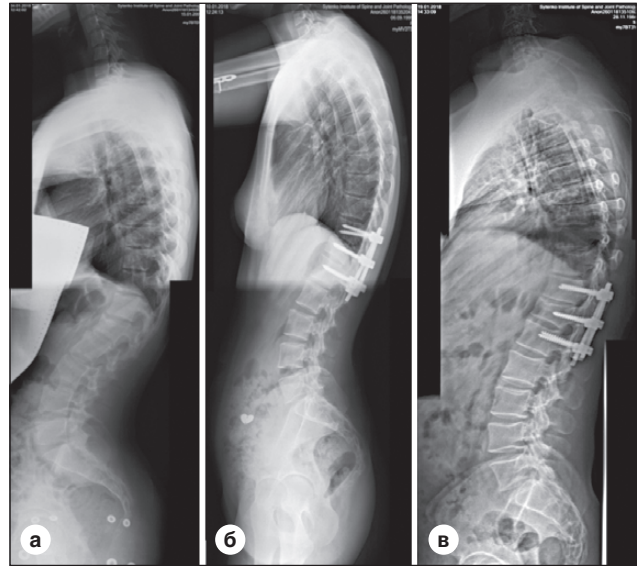


Рисунок 14. Показники сагітального балансу хребта: а) хвора через 2 роки після травми, рентгенографія після зняття конструкції, SVA — 1,5 см, PI-LL — 15° ; б) хвора через 6 місяців після операції, SVA — 1,0 см, PI-LL — 10° ; в) хворий через 2 роки після операції, SVA — 1,2 см, PI-LL — 10°

вання неврологічної симптоматики, а навпаки, після лікування спостерігалось зменшення больового синдрому, відновлення функції хребта. При використанні хірургічного лікування із застосуванням задньої транспедикулярної фіксації функціональний результат був більш позитивний. Інтенсивність больового синдрому значно зменшувалась після хірургічного лікування, хворі починали пересуватись наступного дня. Через два тижні хворі могли повернутися до праці. Післяопераційний період не потребував жорсткої фіксації тулуба ортезом.

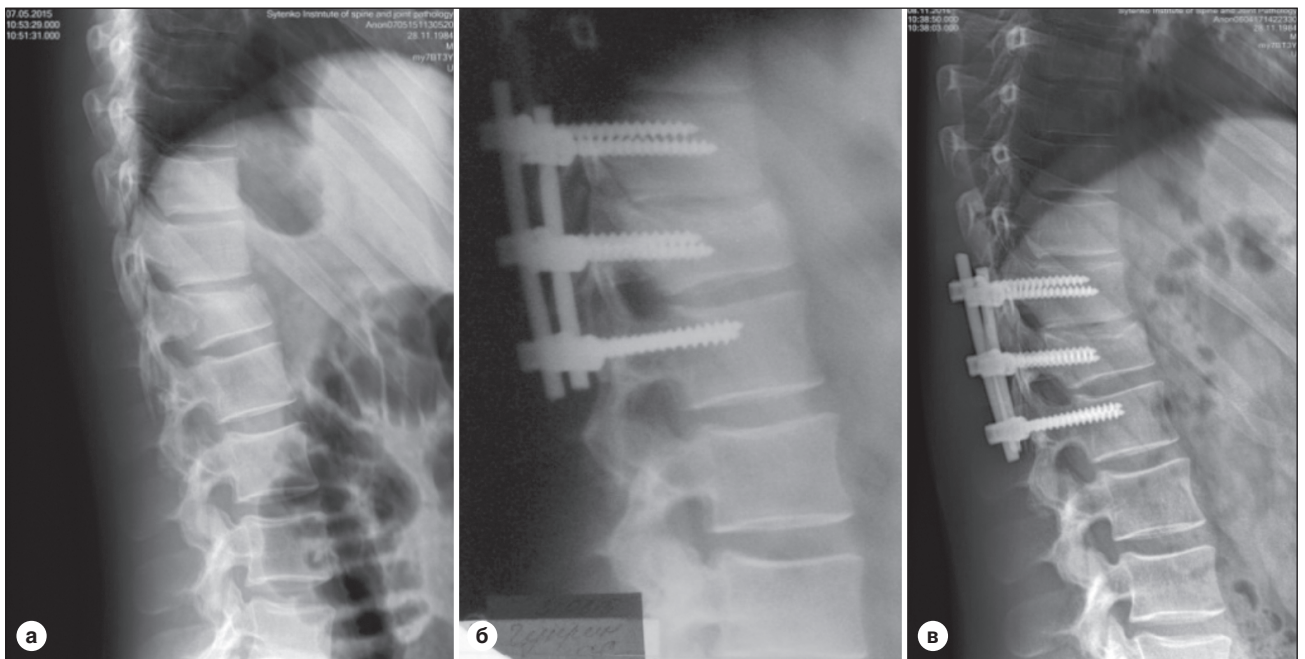


Рисунок 15. Рентгенограми хворого, який отримував лікування із застосуванням шестигвинтової транспедикулярної фіксації: а) після травми; б) після операції; в) через 1 рік після операції

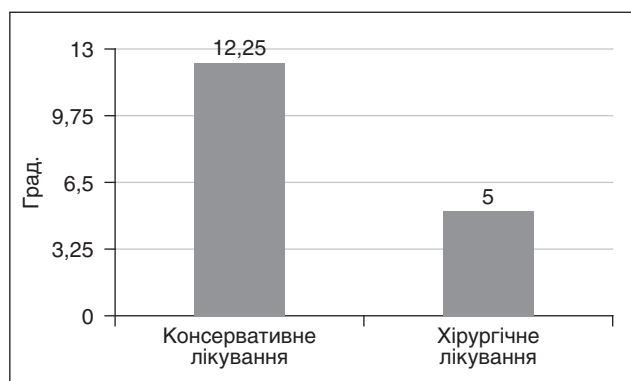


Рисунок 16. Порівняння результатів консервативного й хірургічного лікування

Найбільш важливою ознакою, що відрізняє обидві групи, є величина кифотичної деформації після проведеного лікування. Так, середня величина кифотичної деформації після хірургічного лікування становила 5°, а після консервативного лікування — 12,25° (рис. 16).

При використанні консервативного лікування функціональний стан хребта — величина кифотичної деформації після лікування збільшувалась з 8° до 12,25°. Таким чином, зрощення хребця відбувалось в положенні кифотичної деформації. Віддалені результати більше 1 року ми не спостерігали.

Висновки

Аналіз двох методів лікування дозволяє зробити висновки, що консервативне лікування є методом вибору в лікуванні вибухових переломів типу А3.1 без неврологічної симптоматики, без стенозу хребтового каналу (можливий стеноз до 10 %) і без ушкодження заднього лігаментозного комплексу.

Метод заднього спондилодезу із використанням короткої транспедикулярної фіксації є методом вибору в лікуванні неповного вибухового перелому типу А3.1 та неповного вибухового перелому з розколюванням типу А3.2, без неврологічної симптоматики, з цілими коренями дуг хребців і ступенем фрагментації тіла хребця до 50 % від його загальної площі. Використання короткої шестигвинтової фіксації забезпечує неповну корекцію деформації (до 5°), стабільний остеосинтез з ендоостальним зрощенням тіла хребця з мінімальною втратою корекції. Задня коротка транспедикулярна фіксація є достатньо безпечним та ефективним методом лікування. Порівнюючи консервативний і хірургічний методи лікування, можна

зробити висновок, що обидва методи забезпечують задовільний клінічний результат протягом 1 року після травми. Рентгенологічний результат більш позитивний при хірургічному лікуванні, що надає цьому методу більше переваг.

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

Список літератури

1. Раміх Э.А. Репаративная регенерация переломов тел позвонков (клинико-экспериментальное обоснование): Автореф. дис... д.мед.наук. М., 1975. 32 с.
2. Aebi M., Arlet V., Webb J. AO Spine Manual Principles and techniques. Thieme. 2007. Vol. 1. P. 663.
3. Aebi M., Arlet V., Webb J. AO Spine Manual Principles and techniques. Thieme. 2007. Vol. 2. P. 837.
4. Dai L.-Y., Jiang L.-S., Jiang S.-D. Conservative Treatment of Thoracolumbar Burst Fractures A Long-term Follow-up Results With Special Reference to the Load Sharing Classification. Spine. 2008. Vol. 33. № 23. P. 2536-2544.
5. Joaquim A.F., Fernandes Y.B., Cavalcante R.A. et al. Evaluation of the thoracolumbar injury classification system in thoracic and lumbar spinal trauma. Spine (Phila Pa, 1976). 2011. Vol. 36(1). P. 33-36.
6. Vaccaro A.R., Rihn J.A., Saravanja D. et al. Injury of the posterior ligamentous complex of the thoracolumbar spine: a prospective evaluation of the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging. Spine (Phila Pa, 1976). 2009. Vol. 34(23). P. E841-E847.
7. Jackson P.R., Mc Manus A.C. Radiographic analysis of sagittal plane alignment and balance in standing volunteers and patients with low back pain matched for age, sex and size. A prospective controlled clinical study. Spine. 1994. Vol. 19. P. 1611-1618.
8. Keynan O., Fisher C.G., Vaccaro A. Radiographic Measurement Parameters in Thoracolumbar Fractures: A Systematic Review and Consensus Statement of the Spine Trauma Study Group. Spine. Vol. 31. № 5. P. E156-E165.
9. Schwab F., Ungar B., Blondel B. et al. Scoliosis Research Society-Schwab adult spinal deformity classification: a validation study. Spine (Phila Pa, 1976). 2012. Vol. 37(12). P. 1077-1082.
10. Altay M., Ozkurt B., Aktekin C.N. et al. Treatment of unstable thoracolumbar junction burst fractures with short- or long-segment posterior fixation an magerl type A fractures. European Spine Journal. 2007. Vol. 16. P. 1145-1155.

Отримано/Received 24.02.2020

Рецензовано/Revised 05.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.03.2020 ■

Радченко В.А.¹, Попсуйшапка К.О.¹, Куфтерина Н.С.²

¹ ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков, Украина

² Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Результаты лечения неосложненных неполных взрывных переломов тел позвонков грудного и поясничного отдела позвоночника

Резюме. Под воздействием высокоэнергетического осевого сжатия образуется многооскольчатый (взрывной) перелом тела позвоночника, характеризующийся проникновением костных фрагментов в позвоночный канал или параверте-

бральные ткани. **Цель:** проанализировать результаты лечения пациентов со взрывными переломами грудного и поясничного отделов позвоночника с использованием консервативной терапии и хирургического метода задней короткой

транспедикулярной фиксации. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 22 больных с неполным взрывным переломом типа А3.1 и неполным взрывным переломом с раскалыванием типа А3.2 грудного и поясничного отделов позвоночника без неврологической симптоматики. Пациентов разделили на две группы: А (консервативное лечение) и Б (хирургический метод, короткая задняя транспедикулярная фиксация). Оценивали интенсивность болевого синдрома, величину кифотической деформации, степень компрессии тела позвонка и стеноза позвоночного канала, показатели сагиттального баланса. **Результаты.** Консервативная терапия показана в лечении пациентов со взрывными переломами типа А3.1 без неврологической симптоматики, стеноза позвоночного канала (или до 10 %) и

повреждения заднего лигаментозного комплекса. Метод заднего спондилодеза (короткая транспедикулярная фиксация) рекомендован для лечения неполных взрывных переломов типа А3.1 и А3.2 без неврологической симптоматики, с целыми корнями дуг позвонков и степенью фрагментации тела позвонка до 50 % от его общей площади. Короткая шестивинтовая фиксация обеспечивает коррекцию деформации до 5°, минимальную ее потерю и стабильный остеосинтез. **Выводы.** Консервативный и хирургический методы лечения гарантируют удовлетворительный клинический результат, но анализ рентгенограмм показал преимущество хирургического вмешательства.

Ключевые слова: взрывной перелом тела позвонка; задняя транспедикулярная фиксация; спондилодез; ортез

V.O. Radchenko¹, K.O. Popsuishapka¹, N.S. Kufferina²

¹State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The results of treatment of uncomplicated incomplete burst fractures of thoracic and lumbar spine

Abstract. Multifragmentary (burst) fracture can occur in case of spine trauma under the influence of high-energy axial compression with penetration of bone fragments into spine canal and paravertebral tissues. **Objective:** to analyze treatment outcomes in patients with burst thoracic and lumbar spine fractures who were treated by conservative therapy and surgery with short-segment posterior transpedicular fixation. **Materials and methods.** We performed a retrospective analysis of treatment outcomes in 22 patients with incomplete burst fractures type A3.1 and incomplete burst split fractures type 3.2 of thoracic and lumbar spine without neurological symptoms. Patients were divided into two groups: group A (conservative treatment) and group B (surgical treatment with short-segment transpedicular fixation). We made an assessment of pain severity, value of kyphotic deformity, compression degree, spine

stenosis and indexes of sagittal balance. **Results.** Conservative treatment is indicated for patients with burst fractures type A3.1 without neurological symptoms, spine stenosis (up to 10 %) and posterior ligament damage. Method of posterior fusion with short-segment transpedicular fixation can be recommended for the treatment of incomplete burst fractures type A3.1 and A3.2 without neurological symptoms, with preserved pedicles and fragmentation of vertebrae up to 50 % of its square. Short six screw fixation can provide incomplete deformity correction (to 5 %), stable fixation with minimal loss of correction. **Conclusions.** Conservative and surgical methods of treatment can provide satisfactory clinical results, but X-ray analysis showed advantages of surgical treatment.

Keywords: burst fracture of the vertebral body; posterior transpedicular fixation; spinal fusion; orthosis

УДК 616.12-089+617-089.5

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212232

Черній В.І., Собанська Л.О.

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна

Застосування багатокомпонентного гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора при операціях на серці в умовах штучного кровообігу

Резюме. *Актуальність.* Штучний кровообіг (ШК) справляє істотний вплив на організм пацієнтів. Першим потенційним фактором, здатним негативно впливати на функції органів і тканин під час перфузії, є первинний об'єм заповнення (ПОЗ) оксигенатора. Навіть при сучасному розвитку перфузіологічного забезпечення немає єдиного протоколу щодо того, які розчини і в якому співвідношенні необхідно використовувати в програмі первинного заповнення оксигенатора. Тому питання пошуку розчинів для заповнення контура оксигенатора дуже важливе для уникнення факторів, що спричиняють ускладнення після ШК. *Матеріали та методи.* На базі хірургічного центру ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС був застосований багатокомпонентний гіперосмолярний ПОЗ у 90 пацієнтів під час кардіохірургічних операцій в умовах штучного кровообігу. Чоловіків було 69 (76,6 %), жінок — 21 (23,4 %), вік пацієнтів — від 37 до 81 року, у середньому $65,0 \pm 2,5$ року. Вага пацієнтів — від 55 до 115 кг, у середньому $86,40 \pm 5,85$ кг. За функціональним класом (ФК) за NYHA пацієнти розподілилися таким чином: II ФК — 79 (87,7 %), III ФК — 11 (12,3 %). У 73 пацієнтів операції виконані на фібриляції шлуночків (група 1), у 17 пацієнтів операції виконані з використанням кардіоплегічного розчину кустодіол (група 2). При виборі розчинів для ПОЗ оксигенатора використовували комплексний підхід. Базовим розчином був препарат волютенз, основою якого є 4% модифікований желатин, іншими гіперосмолярними розчинами первинного об'єму заповнення оксигенатора були реосорбілакт і маніт 15%, для корекції порушень кислотно-лужного балансу застосовували розчин сода-буфер 4,2%. Для внутрішньовенної інфузії під час операції використовували Рінгера малат ізотонічний, який як носій резервної лужності містить ацетат і малат. Сумарний об'єм розчинів у перфузаті становив 1600–1200 мл. Сумарна осмолярність розчинів у перфузаті — $817,4$ мосмоль у 1600 мл, що становило $510,9$ мосмоль/л. *Результати.* Відзначений позитивний результат при використанні багатокомпонентного гіперосмолярного ПОЗ. Вивчення газотранспортної функції крові відображає поточні метаболічні потреби організму. При оцінці кисневотранспортної функції системи кровообігу було виявлено, що на передперфузійному етапі (за 10 хв до початку ШК) відзначався нормальний рівень доставки кисню — $571,70 \pm 30,35$ мл/(хв $\cdot$ м²) ($p < 0,001$), але рівень його споживання був дещо знижений — $74,20 \pm 6,32$ мл/(хв $\cdot$ м²) ($p < 0,001$) за рахунок вазодилатаційного ефекту севофлюрану й зменшення загального периферичного опору, зниження інтенсивності загального метаболізму через анестезію і спонтанне охолодження пацієнтів на операційному столі. На 10 -й хвилині штучного кровообігу індекс доставки кисню (IDO_2) знизився до $336,5 \pm 24,03$ мл/(хв $\cdot$ м²), це пов'язано зі зменшенням вмісту кисню в артеріальній крові, що відбувається через зниження гемоглобіну до $84,8 \pm 8,6$ г/л унаслідок гемодилуції. Індекс споживання кисню (IVO_2) на цьому етапі досягав $23,85 \pm 3,79$ мл/(хв $\cdot$ м²) за рахунок зниження метаболізму при температурі тіла хворого $32,6 \pm 0,4$ °C.

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojânij»), 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, вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014, Україна; e-mail: vladimircherniy3@gmail.com

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) 5824428.

Після виконання основного етапу операції і зігрівання пацієнта IDO_2 був $348,60 \pm 18,02$ мл/(хв $\cdot$ м²), IVO_2 збільшився до $101,90 \pm 13,04$ мл/(хв $\cdot$ м²) при температурі $36,8 \pm 0,2$ °С. Через 30 хв після ШК кровообігу показник гемоглобіну становив $96,7 \pm 9,9$ г/л, IDO_2 — $478,70 \pm 29,12$ мл/(хв $\cdot$ м²), що відповідає рівню нормальних показників. Індекс екстракції кисню в нашому дослідженні відповідав етапам операції, температурному статусу і наприкінці операції — фізіологічній нормі. При використанні багатокомпонентного гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора середній перфузійний тиск становить $68,4 \pm 5,7$ мм рт.ст., не спостерігається різкого коливання тиску. Відносний гідробаланс після ШК для операцій, виконаних на фібриляції серця, і для операції, виконаних на кустодіолі, становив $+2,7 \pm 1,1$ мл/кг і $+5,1 \pm 2,4$ мл/кг відповідно, що свідчить про відсутність волемічного навантаження після ШК. **Висновки.** Використання багатокомпонентного гіперосмолярного ПОЗ, спрямоване на запобігання набряку тканин з початком штучного кровообігу, синдрому капілярного витоку, сприяє більш фізіологічній корекції електролітів і кислотно-лужного стану, дозволяє знизити обсяг волемічного навантаження в періопераційному періоді на тлі стабільних показників центральної гемодинаміки.

Ключові слова: штучний кровообіг; багатокомпонентний гіперосмолярний первинний об'єм заповнення; оксигенатор; доставка кисню; споживання кисню

Вступ

Штучний кровообіг (ШК) справляє істотний вплив на організм пацієнтів. Першим потенційним фактором, здатним негативно впливати на функції органів і тканин під час перфузії, є первинний об'єм заповнення (ПОЗ) оксигенатора. Однією з найважливіших проблем сучасної кардіохірургії залишається використання тих чи інших розчинів у складі ПОЗ. Навіть при сучасному розвитку перфузійного забезпечення немає єдиного протоколу щодо того, які розчини — колоїдні або кристалоїдні — і в якому співвідношенні необхідно використовувати в програмі первинного заповнення оксигенатора. Інфузійна терапія під час штучного кровообігу може дати оптимальний ефект лише тоді, коли є чітке уявлення, з якою метою застосовується той чи інший розчин і який його механізм дії [1].

Стратегія інфузійної терапії (об'єм, що вводиться, і тип рідини), що використовується в пацієнтів, яким проводяться кардіохірургічні операції, змінювалася з роками [2]. Проблеми безпеки, пов'язані з використанням синтетичних колоїдних розчинів у пацієнтів у кардіохірургії, зокрема крохмалю [3], привели до збільшення використання кристалоїдних розчинів [4]. У клінічній практиці використовуються як ацетатно-буферні, так і лактатно-буферні кристалоїди. Порівняльні дослідження інфузійних середовищ показали, що застосування ацетатно-буферних розчинів кристалоїдів приводять до кращої гемодинамічної стабілізації, ніж 0,9% фізіологічний розчин, у пацієнтів, які піддаються серйозним хірургічним втручанням [5, 6]. Збалансований розчин Рінгера з ацетатним буфером не відрізняється значно від розчину Рінгера з лактатним буфером щодо післяопераційної гемодинамічної стабільності й не впливає на обсяг інотропної підтримки в пацієнтів, які перенесли планову операцію на серці [7].

Загальноприйнята думка, що при проведенні штучного кровообігу слід керуватися концепцією керованої гемодилуції — комплексом прийомів, спрямованих на створення дозованого розведення крові в певний період часу, при цьому відбувається зниження в'язкості крові, зберігається тканинна перфузія, і в результаті під час операції має місце менше зниження абсолютної кількості еритроцитів.

Багато досліджень присвячено гемодилуції при ШК з огляду на ступінь гематокриту й результати після відкритої операції на серці. Прийнятний гематокрит під час ШК у сучасних публікаціях варіює в проміжку 20–25 % залежно від клініки, віку пацієнта, супутніх захворювань і температурного режиму перфузії [8]. Помірна анемія з таким діапазоном гематокриту зазвичай добре переноситься більшістю кардіохірургічних пацієнтів, але аналіз великих баз даних демонструє, що як надмірна гемодилуція, так і гемотрансфузія збільшують ризик побічних ефектів [9]. До негативних наслідків такої ситуації відносять: значне зниження колоїдно-онкотичного тиску (КОТ), зміну осмолярності крові і, як наслідок, збільшення тканинного набряку. Мінімальний гематокрит при ШК так само може асоціюватися з післяопераційною нирковою дисфункцією [10].

При цьому гемотрансфузія під час ШК для запобігання пошкоджуючому ефекту гемодилуції парадоксально статистично значимо збільшує ризик зростання креатиніну й ниркової недостатності [10]. Ці результати показують, що виражена гемодилуція може скомпрометувати доставку кисню (DO_2) на тканинному рівні, що підсилює анаеробний обмін і накопичення недоокислених продуктів обміну, після нормалізації мікроциркуляції ці продукти потрапляють у кровотік, що призводить до виснаження буферних систем організму і згодом — до порушення кислотно-основного стану (КОС) організму [11].

Гемотрансфузія в цьому випадку не покращує і навіть може погіршити ішемічне пошкодження [12]. Одним із факторів гіпокоагуляції вважають гемодилуцію, тобто зниження концентрації факторів згортання, компонентів, що визначають протизсідальні механізми, білків системи фібринолізу й формених елементів крові за рахунок простого розведення. З іншого боку, автори деяких робіт вважають, що причиною цих кровотеч є не просте розведення, а виснаження запасу прокоагулянтних чинників через сильну вихідну активацію коагуляції, як, наприклад, в разі дисемінованого внутрішньосудинного згортання [8].

У той же час при виборі розчинів для заповнення контура оксигенатора дуже важливо враховувати їх по-

тенційний вплив на осмотичну концентрацію — сумарну концентрацію всіх розчинених частинок, що може виражатися як осмолярність (осмолу на літр розчину) або як осмолярність (осмолу на кілограм розчинника). Осмотична концентрація, визначаючи рух води між рідинними секторами, істотно впливає на тканинну перфузію та функціональний стан клітини і побічно — на результат хірургічного лікування [1]. Відомо, що одним із факторів, що визначають внутрішньосудинний об'єм, є дія різноспрямованих сил: гідростатичного й колоїдно-осмотичного тиску внутрішньосудинної і позасудинної рідини. Колоїдно-осмотичним, або онкотичним, тиском є частина осмотичного тиску, що створюється нефільтрованими через капілярну стінку колоїдними молекулами. Терміном «колоїд» позначають великі гелеутворюючі молекули з молекулярною масою понад 10 000 Да. Так, 80 % КОТ плазми створюється альбуміном, до 16–18 % КОТ — глобулінами і 2 % — білками системи згортання крові [13]. Додавання цього положення служить низька кореляція між виміряним КОТ і загальним білком плазми. Підтримка КОТ під час перфузії є невід'ємною частиною адекватної перфузії.

Існує велика кількість робіт, присвячених використанню гемоділюції при кардіохірургічних втручаннях в умовах ШК, однак єдиної думки щодо вибору оптимального розчину для заповнення контурів апарата ШК на сьогодні не вироблено [14]. Ця проблема актуальна в пацієнтів із серцевою недостатністю II–III функціонального класу (ФК) із явищами гіпергідратації, що посилюється під час проведення перфузії. Перспективним напрямком інтенсивної терапії в даній категорії хворих є використання перфузату з високою осмолярністю [14]. Використовувалися різні типи розчинів (синтетичні колоїди, кристалоїди, гіпертонічні розчини на основі NaCl, маніту) для заповнення контура апарата ШК і для інфузії під час кардіохірургічних операцій [14–17]. Проведено дослідження впливу перфузату різної осмолярності на функціональний стан формених елементів під час ШК при реваскуляризації міокарда [14]. Вивчено динаміку вмісту позасудинної води в легенях у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю II–III функціонального класу, оперованих з приводу ішемічної хвороби серця (ІХС) в умовах штучного кровообігу, в найближчому післяопераційному періоді залежно від застосовуваного складу перфузату [14]. Доведено, що застосування високоосмолярного перфузату на основі гідроксіетилкрохмалю й маніту забезпечує більш стійке функціонування кисневотransпортної функції системи кровообігу на етапах операції і в найближчому післяопераційному періоді у хворих на ІХС [14].

Отже, можна сформулювати основні вимоги до перфузату (первинного об'єму заповнення):

- забезпечення помірної гемоділюції без надмірного волемічного навантаження;
- дотримання балансу електролітів і кислотно-лужного стану;
- уникнення зниження колоїдно-онкотичного тиску плазми крові (зміна градієнта КОТ/гідростатич-

ного тиску є основним механізмом переміщення рідини через мембрану клітини);

- розчини, що застосовуються в первинному об'ємі заповнення оксигенатора, повинні мінімізувати травмування формених елементів крові або сприяти його зниженню;

- забезпечення сталого функціонування киснево-транспортної функції крові;

- мінімальний вплив на систему гемостазу.

Мета дослідження: підвищити ефективність штучного кровообігу при кардіохірургічних операціях шляхом застосування багатокомпонентного гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора, вивчення його ефективності й безпечності.

Матеріали та методи

На базі хірургічного центру ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС був застосований багатокомпонентний гіперосмолярний ПОЗ у 90 пацієнтів під час кардіохірургічних операцій в умовах штучного кровообігу. Чоловіків було 69 (76,6 %), жінок — 21 (23,4 %), вік — від 37 до 81 року, у середньому $65,0 \pm 2,5$ року. Вага пацієнтів — від 55 до 115 кг, у середньому $86,4 \pm 5,85$ кг. За функціональним класом за NYHA пацієнти розподілилися таким чином: II ФК — 79 (87,7 %), III ФК — 11 (12,3 %). Аортокоронарне шунтування було виконано на фібриляції шлуночків ($n = 73$ (81,1 %)), інша частина операцій (протезування мітрального, аортального клапанів) виконана з використанням кустодіолу ($n = 17$ (18,9 %)). Тривалість штучного кровообігу становила $92,65 \pm 10,16$ хв. У групі з використанням кустодіолу середній час перетискання аорти становив $75,8 \pm 11,8$ хв. Перфузія проводилася за допомогою мембранного оксигенатора в режимі неппульсуючого кровотоку з первинним об'ємом заповнення 1,3–1,6 л для досягнення помірної гемоділюції (гематокрит (Ht) становив 25 ± 2 г/л). Цільові показники кровотоку й середнього перфузійного тиску становили $2,5$ л/(хв $\cdot$ м²) і 60–80 мм рт.ст. відповідно. Штучний кровообіг проводився в умовах помірної гіпотермії (32–33 °C). Середня тривалість перфузії становила 90 ± 20 хв.

Для обстеження хворих застосували лабораторні (гемоглобін (Hb), Ht, SpO₂, pH, pCO₂, HCO₃⁻, BE, рівень гемолізу, K⁺, Na⁺), розрахункові (осмолярність плазми й перфузату, передбачуваний рівень гемоділюції) та інструментальні (артеріальний тиск, центральний венозний тиск, середній перфузійний тиск) методи дослідження. Статистична обробка даних була проведена за допомогою програми MedStat.

На основі аналізу сучасної вітчизняної і зарубіжної медичної літератури з даної проблеми й узагальнення власного досвіду розроблено протокол заповнення оксигенатора. Для досягнення максимального ефекту гемоділюції (зниження ступеня травматизації формених елементів крові, покращання мікроциркуляції) потрібен найбільш ретельний підбір складу перфузійного середовища й режиму волемічного навантаження.

При проведенні розрахунку первинного об'єму заповнення оксигенатора орієнтувалися на вихідні

показники гемоглобіну (г/л), що відповідає за газо-транспортну функцію крові. Розрахунок проводили за формулою:

$$ПОЗ (мл) = ОЦК (мл) \cdot Hb_{вих} / Hb_{ншк} - ОЦК (мл),$$

де ПОЗ — первинний об'єм заповнення оксигенатора; ОЦК — об'єм циркулюючої крові; $Hb_{вих}$ — вихідний показник гемоглобіну; $Hb_{ншк}$ — показник гемоглобіну, який ми бажаємо отримати з початком штучного кровообігу [17]. Як відомо, досить постійною величиною є показник частки ОЦК щодо маси тіла людини, який відповідає 0,07. Тому $ОЦК = m \cdot 0,07$, де m — маса тіла хворого в грамах [17].

Показник же Ht залежить не тільки від кількості еритроцитів в одиниці об'єму, але й від обсягу самих еритроцитів і фізичних властивостей середовища, у якому вони зависли, його величина при однакових цифрах гемоглобіну може варіювати [17].

При виборі розчинів використовували комплексний підхід: усі інфузійні розчини розподілили на базисні, які використовуються для підтримки водно-електролітної рівноваги в пацієнтів протягом тривалого часу, і коригуючі, призначені для корекції виражених порушень водно-електролітного й кислотно-лужного балансу. На роль базисного розчину для первинного об'єму заповнення оксигенатора 0,9% розчин NaCl підходить найменше, бо містить тільки два іони, Na^+ і Cl^- , у кількостях, що значно перевищують фізіологічні значення, це може призвести до розвитку гіпонатріємії і гіперхлоремії з подальшим розвитком гіперхлоремічного метаболічного ацидозу [18], одним із симптомів такого ацидозу є порушення функції нирок. Зниження діурезу пов'язують із хлорид-індукованою нирковою вазоконстрикцією, проявом пошкодження нирок є зростання маркерів гломерулярного й тубулярного ниркового пошкодження. Клінічно гіперхлоремічний ацидоз призводить до набряку інтерстицію і створює умови для розвитку набряку легенів і периферичних тканин, для зниження оксигенації тканин, збільшення часу перебування на штучній вентиляції легенів, розвитку парезу кишечника й погіршення загоєння післяопераційної рани, збільшення больового синдрому, посилення запалення й ендотеліальної дисфункції, поліорганної недостатності [19]. Тому як базисний розчин для внутрішньовенної інфузії під час операції використовували Рінгера малат ізотонічний, який як носій резервної лужності містить ацетат і малат. До його переваг належать: стабілізація кислотно-лужного стану за рахунок потенційного надлишку лугів, що дозволяє запобігти гіперхлоремії і гіпернатріємії, забезпечення мінімальної витрати O_2 в процесі відстроеної корекції метаболічного ацидозу, вміст енергетичних субстратів циклу Кребса, дезінтоксикаційна й антиоксидантна дія, підвищення біодоступності сукцинату для клітин [19].

Як базовий розчин первинного об'єму заповнення оксигенатора використовували препарат волютенз, основою якого є 4% модифікований желатин (МЖ), що елімінується з організму не тільки за допомогою клубочкової фільтрації (від 90 до 95 % перелитого роз-

чину) без небезпеки розвитку осмотичного нефрозу, але й кишечником (від 5 до 10 % перелитого розчину). Понад 60 % введеного в судинне русло 4% МЖ виводиться із сечею в першу добу. Фракції препарату, що безпосередньо не виводяться нирками, розкладаються шляхом протеолізу протягом 24–48 годин. Цей процес настільки ефективний, що явищ кумуляції не відбувається навіть при нирковій недостатності, хоча доза препарату при цьому повинна бути знижена. Саме дані особливості метаболізму 4% розчину МЖ є вирішальними щодо практично повної відсутності анафілактичних реакцій у хворих. Колоїдно-осмотичний тиск 4% розчину МЖ еквівалентний людському альбуміну, що не сприяє дегідратації інтерстиціального простору. Волемічний ефект 4% розчину МЖ становить 100 %, а тривалість терапевтичної дії — до 4 годин, що обумовлює ефективне збільшення серцевого викиду й призводить до істотного покращання постачання тканин киснем. Терапевтична широта дії становить до 200 мл/кг маси тіла на добу, що вигідно відрізняє 4% розчин МЖ від колоїдних розчинів інших груп [18]. До числа позитивних властивостей препарату можна так само віднести відсутність негативного впливу на гемостаз навіть при великих обсягах інфузії і можливість застосування на тлі триваючої кровотечі, при коагулопатії споживання й тромбоцитопенії [18]. Для ПОЗ оксигенатора використовували волютенз у дозі 1000–800 мл.

Як базовий гіперосмолярний розчин первинного об'єму заповнення оксигенатора використовували реосорбілакт (891 мосмоль/л), що містить сорбітол, натрію лактат, натрію хлорид, кальцію хлорид, калію хлорид, магнію хлориду гексагідрат. Після інфузії гіперосмолярного розчину реосорбілакту виникає осмотичний градієнт і відбувається переміщення води з інтерстиціального простору у внутрішньосудинний. Через деякий час, коли гіперосмолярний розчин рівномірно розподілиться між внутрішньосудинним і інтерстиціальним простором, підвищення осмолярності інтерстиціальної рідини провокує переміщення води з внутрішньоклітинного простору в інтерстицій. Реосорбілакт зменшує агрегаційну здатність тромбоцитів, в'язкість плазми і чинить гемодилуційну дію, у зв'язку з чим може бути використаний не тільки для покращання реологічних властивостей крові, але і з метою профілактики мікротромбоутворення, що позитивно позначається на перебігу постперфузійного періоду. Для ПОЗ оксигенатора використовували реосорбілакт у дозі 200 мл. У цілому інфузія гіперосмолярного розчину реосорбілакту буде приводити до збільшення об'єму позаклітинної рідини.

Тому як другий гіперосмолярний розчин первинного об'єму заповнення оксигенатора використовували маніт 15% розчин (823 мосмоль/л). Він підвищує осмотичний тиск плазми, сприяє переходу рідини з тканин у судинне русло, збільшує ОЦК. Фільтрується нирками без подальшої канальцевої реабсорбції, підвищує осмотичний тиск у канальцях і перешкоджає реабсорбції води, що призводить до утримування води в канальцях і збільшення об'єму сечі. Одночасно значно зростає натрійурез без істотного збільшення калій-

урезу. Діуретичний ефект тим вище, чим більше доза. Приблизно 80 % уведеної дози виявляється в сечі протягом 3 ч. Для ПОЗ оксигенатора використовували маніт 15% розчин у дозі 200–100 мл.

Для корекції порушень водно-електролітного й кислотно-лужного балансу первинний об'єм заповнення оксигенатора був доповнений розчином сода-буфер (1000 мосмоль/л). Особливістю цього препарату є те, що рН становить 7,3–7,4, це досягається за рахунок того, що розчин бікарбонату в тій же концентрації, що й у звичайному розчині натрію бікарбонату, забуферований вуглекислою до фізіологічної константи рН. У ПОЗ оксигенатора здійснюється його профілактичне введення, повторне введення проводиться до моменту зігрівання пацієнта з урахуванням показників кислотно-основного стану. Дозу 4,2% натрію бікарбонату розраховували за формулою:

$$NaHCO_3\ 4\% (мл) = 0,6 \cdot (-BE) \cdot m (кг),$$

де *мл* — обсяг розчину соди, який застосовується для корекції; *m* — маса тіла; *BE* — дефіцит буферних основ крові (ммоль/л).

Розрахункова осмолярність первинного об'єму заповнення оксигенатора залежно від кількості використаного розчину показана в табл. 1.

Сумарний об'єм розчинів у перфузаті становив 1600–1200 мл. Сумарна осмолярність розчину для початкового заповнення перфузатора була 817,4 мосмоль у 1600 мл, що становило 510,9 мосмоль/л. За рахунок наявності в складі рідини модифікованого желатину (волютенз) розчин має не тільки осмотичний, але і колоїдно-осмотичний тиск. Принциповою відмінністю

Таблиця 1. Склад стандартизованого початкового об'єму заповнення оксигенатора

Речовина	Обсяг у перфузаті й осмолярність
Волютенз, 273 мосмоль/л	1000–800 мл — 273–218 мосмоль
Реосорбілакт, 891 мосмоль/л	200 мл — 180 мосмоль
Маніт 15%, 823 мосмоль/л	200–100 мл — 164,4–82,2 мосмоль
Сода-буфер, 1000 мосмоль/л	200–100 мл — 200–100 мосмоль

створеного нами перфузійного розчину є також наявність багатоатомного спирту сорбітолу (реосорбілакт).

Розрахунок осмолярності крові здійснюється за формулою:

$$1,86 \cdot \text{натрій (ммоль/л)} + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{сечовина (ммоль/л)} + 9 [20].$$

Досліджували кисневий транспорт (SaO₂, SvO₂, PaO₂, PvO₂, CaO₂, CvO₂, DO₂, споживання кисню (VO₂), коефіцієнт екстракції кисню, індекс екстракції кисню (O₂El)) у динаміці проведення ШК [20].

Результати та обговорення

В усіх випадках відзначений позитивний результат при використанні багатокомпонентного гіперосмолярного ПОЗ. Зміни в стані крові пацієнтів при проведенні штучного кровообігу й використанні гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора подані в табл. 2.

Таблиця 2. Динаміка гематологічних показників, рівня електролітів, КОС, осмолярності плазми на різних етапах операції і перфузії (M ± σ, n = 90)

Показники	Середнє арифметичне значення показників ± SD				Рівень значущості відмінності, p
	До ШК (за 10 хв до початку ШК)	10 хв ШК (етап охолодження)	60 хв ШК (етап зігрівання)	Після ШК (через 30 хв після ШК)	
Етапи дослідження	I	II	III	IV	
Hb	131,4 ± 10,3 ^{II, III, IV}	84,8 ± 8,6 ^{I, IV}	82,7 ± 20,7 ^{I, IV}	96,7 ± 9,9 ^{I, II, III}	< 0,001
Еритроцити	4,58 ± 0,43 ^{II, III, IV}	2,96 ± 0,31 ^{I, IV}	2,97 ± 0,42 ^{I, IV}	3,24 ± 0,33 ^{I, II, III}	< 0,001
Ht	40,2 ± 3,9 ^{II, III, IV}	25,0 ± 3,1 ^I	24,7 ± 4,3 ^I	27,7 ± 3,0 ^I	< 0,001
Гемоліз	0,17 ± 0,10 ^{III, IV}	0,22 ± 0,11 ^{III, IV}	0,39 ± 0,18 ^{I, II}	0,50 ± 0,15 ^{I, II}	< 0,001
K ⁺ , ммоль/л	3,33 ± 0,95 ^{II, III, IV}	3,95 ± 0,74 ^{I, III, IV}	4,20 ± 0,59 ^{I, II}	5,10 ± 0,64 ^{I, II}	< 0,001
Na ⁺ , ммоль/л	134,48 ± 3,31 ^{II, III, IV}	143,00 ± 2,48 ^{I, III, IV}	139,17 ± 3,22 ^{I, II}	138,29 ± 2,14 ^{I, II}	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,9 ± 1,4 ^{III, IV}	6,1 ± 1,9 ^{IV}	6,9 ± 2,3 ^{I, IV}	7,2 ± 1,1 ^{I, II}	< 0,001
Осмолярність, мосм/л	278,97 ± 11,00 ^{II, III, IV}	331,39 ± 8,68 ^I	294,78 ± 2,91 ^I	293,64 ± 2,87 ^I	< 0,001
pH	7,350 ± 0,006 ^{III, IV}	7,390 ± 0,009 ^{IV}	7,420 ± 0,012 ^{I, IV}	7,320 ± 0,004 ^I	< 0,001
pCO ₂ , мм рт.ст.	45,10 ± 1,11 ^{III, IV}	44,90 ± 1,14 ^{III}	33,00 ± 1,15 ^{I, II, IV}	49,50 ± 1,18 ^{I, III}	< 0,001
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	24,5 ± 1,12 ^{III}	25,90 ± 1,16 ^{III}	23,05 ± 1,17 ^{I, II, IV}	25,70 ± 1,18 ^{III}	< 0,001
BE, ммоль/л	-1,05 ± 0,32	0,10 ± 0,02	-1,40 ± 0,22	-0,95 ± 0,12	> 0,05

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій повторних вимірювань Фрідмана (постеріорні порівняння проводилися за критерієм Conover): ^I — відмінність від показників до ШК статистично значуща (p < 0,05, критерій Крускала — Уолліса); ^{II} — відмінність від показників 10 хв ШК значуща (p < 0,05); ^{III} — відмінність від показників 60 хв ШК (зігрівання) статистично значуща; ^{IV} — відмінність від показників після ШК статистично значуща (p < 0,05).

При використанні гіперосмолярних розчинів осмолярність після початку ШК підвищувалася й відрізнялася від вихідної ($p < 0,05$) у досліджувані періоди на 18,8; 5,7 і 5,2 % відповідно. Максимальний рівень осмолярності під час ШК становив $331,39 \pm 8,68$ на етапі початку ШК, коли відбувалося змішування гіперосмолярного перфузату з кров'ю хворого (середня величина = осмолярність об'єму циркулюючої плазми + осмолярність ПОЗ у літрі).

Показники газотранспортної функції крові відображають поточні метаболічні потреби організму (табл. 3). У нормальних умовах DO_2 значно перевищує споживання кисню клітинами, тому лише частина кисню, пов'язаного з гемоглобіном, доставляється до мікроциркуляторного русла, переходить у клітини й використовується для тканинного дихання. Більша ж частина кисню залишається зв'язаною з гемоглобіном і повертається з венозною кров'ю назад до легенів. Це створює резерв кисню, запас міцності (компенсаційний потенціал), необхідний для задоволення раптово зростаючої потреби в кисні. Це досягається за рахунок перевищення DO_2 щодо реальної потреби в ньому клітин організму (в спокої VO_2 становить не більше ніж 30 % від його доставки). Потреба клітин організму в кисні визначається винятково функціональною активністю клітин: її підвищення призводить до збільшення їх потреби в кисні, і навпаки, уповільнення метаболізму супроводжується зниженням споживання кисню.

При оцінці кисневотранспортної функції системи кровообігу було виявлено, що на передперфузійному етапі (за 10 хв до початку ШК) відзначався нормальний рівень індексу доставки кисню: $571,70 \pm 30,35$ мл/(хв $\cdot$ м²) ($p < 0,001$), але рівень його споживання був дещо знижений: $74,20 \pm 6,32$ мл/(хв $\cdot$ м²) ($p < 0,001$) (табл. 3) за рахунок вазодилатаційного ефекту севофлюрану й зменшення загального периферичного опору, зниження інтенсивності загального метаболізму через анестезію і спонтанне охолодження пацієнтів на операційному столі. Температура тіла пацієнта до моменту запуску ШК становила $35,5 \pm 0,3$ °C.

На 10-й хвилині штучного кровообігу IDO_2 знизився до $336,50 \pm 24,03$ мл/(хв $\cdot$ м²), це пов'язано зі зменшенням вмісту кисню в артеріальній крові, що відбувається через зниження Нб до $84,8 \pm 8,6$ г/л унаслідок гемоділюції (табл. 2). Критична величина IDO_2 під час ШК вірогідно не встановлена. Деякі дослідники встановили рівень IDO_2 , нижче від якого IVO_2 починає знижуватися, як $280\text{--}300$ мл/(хв $\cdot$ м²) [21]. IVO_2 на цьому етапі досяг $23,85 \pm 3,79$ мл/(хв $\cdot$ м²) за рахунок зниження метаболізму при температурі тіла хворого $32,6 \pm 0,4$ °C. Після виконання основного етапу операції і зігрівання пацієнта відбувається закономірне збільшення метаболізму і, відповідно, споживання тканинами кисню.

Для запобігання порушенню DO_2 до тканин в умовах зниження Нб до $89,7 \pm 20,7$ г/л збільшували об'ємну швидкість перфузії на 10–15 % від розрахункової, IDO_2 становив $348,60 \pm 18,02$ мл/(хв $\cdot$ м²), IVO_2 збільшився до $101,90 \pm 13,04$ мл/(хв $\cdot$ м²) при температурі $36,8 \pm 0,2$ °C. Через 30 хв після ШК кровообігу Нб становив $96,7 \pm 9,9$ г/л, IDO_2 — $478,70 \pm 29,12$ мл/(хв $\cdot$ м²), що відповідає рівню нормальних показників. Критичний рівень IDO_2 в анестезованих осіб без ШК був визначений на рівні приблизно 330 мл/(хв $\cdot$ м²) [21]. IVO_2 залишався практично стабільним без суттєвої динаміки — $108,90 \pm 12,23$ мл/(хв $\cdot$ м²) при температурі $36,1 \pm 0,2$ °C, що свідчить про ефективність кисневотранспортної функції крові.

Але рівень DO_2 і VO_2 не завжди відображає величину інтенсивності загального метаболізму, оскільки залежить від стану кровообігу. За розрахунком значень DO_2 і VO_2 ми не можемо судити, як змінюється внутрішнє дихання на рівні окремо взятих органів-мішеней. Разом з тим оцінка дисбалансу між доставкою і потребою в O_2 важлива, оскільки дозволяє на ранньому етапі виявити й оцінити тяжкість глобальної дизоксії. На дисбаланс між потребою в O_2 і його доставкою організм відповідає запуском низки компенсаторних механізмів, до яких належать підвищення серцевого викиду, посилення екстракції O_2 і перерозподіл кровотоку в ті органи й тканини, де потреба в ньому найбільша.

Таблиця 3. Показники кисневотранспортної функції на етапах дослідження ($M \pm \sigma$)

Показники	Середнє арифметичне значення показників $\pm$ SD				Рівень значущості відмінності, p
	До ШК (етап за 10 хв до початку ШК)	10 хв ШК (етап охолодження)	60 хв ШК (етап зігрівання)	Після ШК (через 30 хв після ШК)	
Етапи дослідження	I	II	III	IV	
PaO_2 , мм рт.ст.	$274,20 \pm 32,04^{II, III, IV}$	$468,90 \pm 28,13^{I, III, IV}$	$370,10 \pm 25,33^{I, II, IV}$	$194,80 \pm 10,94^{I, II, III}$	$< 0,001$
PvO_2 , мм рт.ст.	$53,4 \pm 2,1^{II}$	$133,20 \pm 24,33^{I, III, IV}$	$81,07 \pm 12,76^{II, IV}$	$49,57 \pm 2,87^{II, III}$	$< 0,001$
SaO_2 , %	$99,60 \pm 0,09^{II, III}$	$99,90 \pm 0,07^{I, IV}$	$99,40 \pm 0,04^{I, IV}$	$99,50 \pm 0,05^{II, III}$	$< 0,001$
SvO_2 , %	$76,79 \pm 2,07^{II, III}$	$96,21 \pm 0,36^{I, IV}$	$83,05 \pm 1,68^{I, IV}$	$71,77 \pm 1,44^{II, III}$	$< 0,001$
IDO_2 , мл/(хв $\cdot$ м ²)	$571,70 \pm 30,35^{IV}$	$336,50 \pm 24,03^{I, IV}$	$348,60 \pm 18,02^{I, IV}$	$478,70 \pm 29,12^{I, II, III}$	$< 0,001$
IVO_2 , мл/(хв $\cdot$ м ²)	$74,20 \pm 6,32^{II, III, IV}$	$23,85 \pm 3,79^{II, III, IV}$	$101,90 \pm 13,04^{I, II}$	$108,90 \pm 12,23^{I, II}$	$< 0,001$
O_2IE , %	$21,50 \pm 3,17^{II, IV}$	$3,50 \pm 0,37^{I, III, IV}$	$17,43 \pm 2,87^{II, IV}$	$27,30 \pm 2,31^{I, II}$	$< 0,001$

Примітки: IDO_2 — індекс доставки кисню; IVO_2 — індекс споживання кисню; при проведенні порівняння використано критерій повторних вимірювань Фрідмана (постеріорні порівняння проводилися за критерієм Соповер): ^I — відмінність від показників до ШК статистично значуща ($p < 0,05$); ^{II} — відмінність від показників 10 хв ШК статистично значуща ($p < 0,05$); ^{III} — відмінність від показників 60 хв ШК (зігрівання) статистично значуща ($p < 0,05$); ^{IV} — відмінність від показників після ШК статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Динаміка показників волемічного статусу

Показники	Операції, виконані на фібриляції шлуночків (n = 73)	Операції, виконані на кустодіолі (n = 17)
Інфузійне навантаження	2,5 ± 1,8	2,8 ± 2,1
Інфузійне навантаження під час ШК, мл/кг	24,2 ± 1,5	37,5 ± 1,9
Темп діурезу до ШК, мл/кг/год	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1
Темп діурезу після ШК, мл/кг/год	12,60 ± 4,67	9,80 ± 5,92
Відносний гідробаланс після ШК, мл/кг	+2,7 ± 1,1	+4,1 ± 2,4

Для того щоб встановити, яка частина принесеного кров'ю кисню переходить у тканини, обчислюють коефіцієнт утилізації кисню. Споживання O_2 визначається потребою тканин в активності окисного фосфорилування й залежить від виду та функціональної активності тканини в даний момент часу. Цей процес характеризується за допомогою такого показника, як індекс екстракції кисню, який у нашому дослідженні відповідав етапам операції, температурному статусу й наприкінці операції — фізіологічній нормі (табл. 3).

До розробки багатокомпонентного гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенаторами застосовували загальноприйнятую на той час методику, яка полягала у використанні в складі ПОЗ розчину 0,9% NaCl як базисного. Це призводило до того, що з початком ШК і одномоментної гемодилуції знижувались онкотичний тиск і в'язкість крові, що викликало виражене початкове зниження середнього перфузійного тиску аж до критичних цифр (менше від 50 мм рт.ст.) навіть при підвищенні об'ємної швидкості перфузії, з необхідністю частого використання вазопресорів на цьому етапі для підтримки оптимального середнього перфузійного тиску. Це була одна з причин, що змусила нас шукати шляхи вирішення даної проблеми. При використанні багатокомпонентного гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора за рахунок 4% модифікованого желатину в його складі, з початком штучного кровообігу після виходу на розрахункову швидкість середній перфузійний тиск становить $66,4 \pm 5,7$ мм рт.ст. і не спостерігається різкого коливання тиску.

При оцінці волемічного статусу привертає увагу те, що з початком штучного кровообігу значно збільшується темп діурезу (табл. 4) за рахунок гіперосмолярного ПОЗ. У групі 1 темп діурезу під час ШК був $12,60 \pm 4,67$ л/кг/год, а в групі 2 — $9,80 \pm 5,92$ мл/кг/год. Більш низький темп діурезу пояснюється більш вираженою гемодилуцією при операціях з використанням кустодіолу, який після кардіоплегії в обсязі 1000–1200 мл потрапляє в екстракорпоральний контур. Це співвідноситься з літературними даними про зниження темпу діурезу при більш низькому гематокриті [10]. Задовільний темп діурезу зберігався в ранньому післяопераційному періоді — $1,80 \pm 0,25$ мл/кг/год.

Відносний гідробаланс після ШК для операцій, виконаних на фібриляції передсердь, і операцій, виконаних на кустодіолі, становив $+2,7 \pm 1,1$ мл/кг і $+5,1 \pm 2,4$ мл/кг відповідно, що свідчить про відсутність волемічного навантаження після ШК.

Висновки

1. Використання багатокомпонентного гіперосмолярного ПОЗ спрямоване на запобігання тканинному набряку з початком штучного кровообігу, синдрому капілярного витоку, на більш фізіологічну корекцію електролітів і кислотно-лужного стану, зменшення кардіохірургічних ускладнень.

2. За даними проведеного моніторингу було встановлено, що застосування гіперосмолярного первинного об'єму заповнення на основі модифікованого желатину, реосорбілакту й маніту дозволяє знизити об'єм волемічного навантаження в періопераційному періоді на тлі стабільних показників центральної гемодинаміки, що забезпечує адекватне функціонування киснево-транспортної функції системи кровообігу.

3. Упровадження багатокомпонентного гіперосмолярного ПОЗ дозволяє проводити цілеспрямовану інфузійну терапію під час штучного кровообігу, впливає на клінічний ефект як під час операції, так і в ранньому післяопераційному періоді у хворих, оперованих з приводу ІХС в умовах ШК з високим функціональним класом хронічної серцевої недостатності.

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

Список літератури

1. Синельников Ю.С., Ломиворотов В.В. Физиологические параметры искусственного кровообращения с точки зрения доказательной медицины. Часть I. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13. № 2. С. 57-69. URL: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-3-29-42>.

2. Sponholz C., Schelenz C., Reinhart K., Schirmer U., Stehr S.N. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany — results from a postal survey. PLoS One. 2014. 9(8). e103996. doi: 10.1371/journal.pone.0103996.

3. Jacob M., Fellahi J.L., Chappell D., Kurz A. The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis. Crit. Care. 2014. Vol. 18(6). P. 656. doi: 10.1186/s13054-014-0656-0.

4. Hans G.A., Ledoux D., Roediger L., Hubert M.B., Koch J.N., Senard M. The effect of intraoperative 6% balanced hydroxyethyl starch (130/0.4) during cardiac surgery on transfusion requirements. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2015. Vol. 29(2). P. 328-32. DOI: 10.1053/j.jvca.2014.06.002.

5. Pfortmueller C., Funk G.C., Potura E., Reiterer C., Luf F., Kabon B., Druml W., Fleischmann E., Lindner G. Acetate-buffered crystalloid infusate versus infusion of 0.9% saline and hemodynamic

stability in patients undergoing renal transplantation: prospective, randomized, controlled trial. *Wien Klin. Wochenschr.* 2017. Vol. 129 (17–18). P. 598–604. URL: <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1180-4>.

6. Pfortmueller C.A., Funk G.C., Reiterer C., Schrott A., Zotti O., Kabon B., Fleischmann E., Lindner G. Normal saline versus a balanced crystalloid for goal-directed perioperative fluid therapy in major abdominal surgery: a double-blind randomised controlled study. *Br. J. Anaesth.* 2018. Vol. 120(2). P. 274–83. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.088.

7. 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. Vol. 23. P. 159. URL: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2423-8>.

8. Brauer S.D., Applegate R.L. II, Jameson J.J. et al. Association of plasmadilution with cardiopulmonary bypass-associated bleeding and morbidity. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013. Vol. 27. P. 845–852. doi: 10.1053/j.jvca.2013.01.011.

9. Murphy G.S., Hessel E.A. II, Groom R.C. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth. Analg.* 2009. Vol. 108. P. 1394–1417. doi: 10.1213/ane.0b013e3181875e2e.

10. Habib R.H., Zacharias A., Schwann T.A. et al. Role of hemodilution alanemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcomes. *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33. P. 1749–1756. DOI: 10.1097/01.ccm.0000171531.06133.b0.

11. Liskaser F.J. et al. The role of pump prime in the etiology and pathogenesis of cardiopulmonary bypass-associated acidosis. *Anaesthesiology.* 2000. Vol. 93. P. 1170–1173. DOI: 10.1097/00000542-200011000-00006.

12. Ranucci M., Biagioli B., Scolletta S. et al. Lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass impairs the outcome in coronary surgery. *Tex. Heart. Inst. J.* 2006. Vol. 33. P. 300–305. PMID: 17041685. PMID: PMC1592281

13. Wright B.D., Hopkins A. Changes in colloid osmotic pressure as a function of anesthesia and surgery in the presence and absence

of isotonic fluid administration in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 2008. Vol. 35. № 4. P. 282–288. doi: 10.1111/j.1467-2995.2007.00388.x.

14. Батюк А.М. Клинико-лабораторные аспекты применения перфузата с различной осмолярностью при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения: дис... канд. мед. наук: 14.00.37. Новосибирск, 2009. 116 с. ил.

15. Соловьева И.Н. Эфферентная гемокоррекция в хирургии сердца и аорты: дис... д-ра мед. наук: 14.01.21. Москва, 2018. 132 с.

16. Фоминский Е.В. Использование раствора 7,2% NaCl/6% гидроксизилированного крахмала 200/0,5 при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения: дис... канд. мед. наук: 14.01.20. Новосибирск, 2013. 147 с.

17. Шмырев В.А. Острая норвегическая гемодилюция при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения: дис... канд. мед. наук: 14.00.37. Новосибирск, 2009. 114 с.

18. Heming N., Moine P., Coscas R., Annane D. Perioperative fluid management for major elective surgery. *January 2020.* Vol. 107. Issue 2. P. e56–e62. URL: <https://doi.org/10.1002/bjs.11457>.

19. Figge J.J. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 390. [Pub. Med.]. doi: 10.1056/NEJMc1414731.

20. Хартиг В. Современная инфузионная терапия. Парентеральное питание. 4-е изд., перераб. Москва: Медицина, 1982. 494 с. URL: <https://www.twirpx.com/file/555173>.

21. Корнилов И.А., Пономарев Д.Н., Шмырев В.А., Скопец А.А., Синельников Ю.С., Ломиворотов В.В. Физиологические параметры искусственного кровообращения с точки зрения доказательной медицины. Часть 2. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13. № 3. С. 26–42. DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-3-29-42.

Отримано/Received 02.02.2020

Рецензовано/Revised 13.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 01.03.2020 ■

Черний В.И., Собанская Л.А.

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Применение многокомпонентного гиперосмолярного первоначального объема заполнения оксигенатора при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения

Резюме. Актуальность. Искусственное кровообращение (ИК) оказывает существенное влияние на организм пациентов. Первым потенциальным фактором, способным негативно влиять на функции органов и тканей при перфузии, является первичный объем заполнения (ПОЗ) оксигенатора. Даже при современном развитии перфузиологического обеспечения нет единого протокола относительно того, какие растворы и в каком соотношении необходимо использовать в программе первичного заполнения оксигенатора. Поэтому вопрос поиска растворов для заполнения контура оксигенатора очень важен во избежание факторов, вызывающих осложнения после ИК. **Материалы и методы.** На базе хирургического центра ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД был использован многокомпонентный гиперосмолярный ПОЗ у 90 пациентов во время кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. Мужчин было 69

(76,6 %), женщин — 21 (23,4 %) в возрасте от 37 до 81 года, в среднем $65,0 \pm 2,5$ года. Вес пациентов составил от 55 до 115 кг, в среднем $86,40 \pm 5,85$ кг. По функциональному классу (ФК) по NYHA пациенты распределились таким образом: II ФК — 79 (87,7 %), III ФК — 11 (12,3 %). У 73 пациентов операции выполнены на фибрилляции желудочков (группа 1), у 17 пациентов операции выполнены с использованием кардиоплегического раствора кустодиол (группа 2). При выборе растворов для ПОЗ оксигенатора использовали комплексный подход. Базовым раствором был препарат волютенз, основой которого является 4% модифицированный желатин, другими базовыми гиперосмолярными растворами были реосорбилакт и маннит 15%, для коррекции нарушений кислотно-щелочного состояния применяли раствор сода-буфер 4,2%. Для внутривенной инфузии по ходу операции использовали Рингера малат изотонический, который в качестве носителя резервной щелочности содержит ацетат и малат. Суммарный

объем растворов в перфузате составил 1600–1200 мл. Суммарная осмолярность растворов в перфузате — 817,4 мосмоль в 1600 мл, что составило 510,9 мосмоль/л. **Результаты.** Отмечен положительный результат при использовании многокомпонентного гиперосмолярного ПОЗ. Изучение газотранспортной функции крови отражает текущие метаболические потребности организма. При оценке кислородно-транспортной функции системы кровообращения было выявлено, что на предперфузионном этапе (за 10 мин до начала ИК) отмечался нормальный уровень доставки кислорода $571,70 \pm 30,35$ мл/(мин · м²) ($p < 0,001$), но уровень его потребления был несколько снижен — $74,20 \pm 6,32$ мл/(мин · м²) ($p < 0,001$) за счет вазодилатационного эффекта севофлурана и уменьшения общего периферического сопротивления, снижения интенсивности общего метаболизма за счет анестезии и спонтанного охлаждения пациентов на операционном столе. На 10-й минуте искусственного кровообращения индекс доставки кислорода (IDO₂) снизился до $336,50 \pm 24,03$ мл/(мин · м²), это связано с уменьшением содержания кислорода в артериальной крови, которое происходит из-за снижения гемоглобина до $84,8 \pm 8,6$ г/л в результате гемодилюции. Индекс потребления кислорода (IVO₂) на этом этапе достиг $23,85 \pm 3,79$ мл/(мин · м²) за счет снижения метаболизма при температуре тела больного $32,6 \pm 0,4$ °C. После выполнения основного этапа операции и согревания пациента IDO₂ был $348,60 \pm 18,02$ мл/(мин · м²), IVO₂ увеличился до

$101,90 \pm 13,04$ мл/(мин · м²) при температуре $36,8 \pm 0,2$ °C. Через 30 минут после ИК гемоглобин был $96,7 \pm 9,9$ г/л, DO₂ — $478,70 \pm 29,12$ мл/(мин · м²), что соответствует уровню нормальных показателей. Индекс экстракции кислорода в нашем исследовании соответствовал этапам операции, температурному статусу и в конце операции — физиологической норме. При использовании многокомпонентного гиперосмолярного первоначального объема заполнения оксигенатора среднее перфузионное давление составляет $68,4 \pm 5,7$ мм рт.ст., не наблюдается его резкого колебания. Относительный гидробаланс после ИК для операций, выполненных на фибрилляции сердца, и операций, выполненных на кустодиоле, составил $+2,7 \pm 1,1$ мл/кг и $+5,1 \pm 2,4$ мл/кг соответственно, что свидетельствует об отсутствии волемической нагрузки после ИК. **Выводы.** Использование многокомпонентного гиперосмолярного ПОЗ направлено на предупреждение отека тканей с началом искусственного кровообращения, синдрома капиллярной утечки, способствует более физиологичной коррекции электролитов и кислотно-щелочного состояния, позволяет снизить объем волемической нагрузки в периоперационном периоде на фоне стабильных показателей центральной гемодинамики.

Ключевые слова: искусственное кровообращение; многокомпонентный гиперосмолярный первичный объем заполнения; оксигенатор; доставка кислорода; потребление кислорода

V.I. Cherniy, L.A. Sobanska

State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

The use of a multicomponent hyperosmolar priming volume oxygenator during cardiopulmonary bypass surgeries

Abstract. Background. Cardiopulmonary bypass (CPB) has a significant effect on the patient's body. The first potential factor that can negatively affect the functions of organs and tissues during perfusion is the CPB prime of the oxygenator. Even with the modern development of perfusion support, there is no single protocol regarding which solutions and in what proportion should be used in priming program. Therefore, the question of the search for composition of prime solutions is very important in order to avoid factors causing complications after CPB. **Materials and methods.** At the premises of the surgical center at State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, the multicomponent hyperosmolar CPB prime was used in 90 patients during cardiac surgeries. There were 69 men (76.6 %) and 21 women (23.4 %) aged 37 to 81 years, on average 65.0 ± 2.5 years. The weight of patients ranged from 55 to 115 kg, an average of 86.40 ± 5.85 kg. According to the New York Heart Association functional classification, patients were divided as follows: II functional class — 79 (87.7 %) people, III functional class — 11 (12.3 %). In 73 patients, the operations were performed for ventricular fibrillation (group 1), in 17 individuals, the surgeries were carried out using a cardioplegic solution custodiol (group 2). When choosing solutions for CPB prime, an integrated method was used. The basic solution was volutenz, the basis of which is 4% modified gelatin, other hyperosmolar priming volume solutions were rheosorbilact and 15% mannitol, a 4.2% soda-buffer solution was used to correct acid-base imbalance. For intravenous infusion during the operation, Ringer's isotonic malate was used, which contains acetate and malate as a carrier of reserve alkalinity. The total volume of solutions in the perfusate was 1600–1200 ml. The total osmolarity of the solutions in the perfusate was 817.4 mosmol in 1600 ml, which amounted to 510.9 mosmol/l. **Results.** A positive result was noted when using CPB prime. The study of the gas transport function of the blood reflects the current metabolic needs of the body. When assessing the oxygen transport function of the circulatory system, it was found that at the preperfusion stage (10 minutes before the start of CPB), the level of oxygen delivery was normal — 571.70 ± 30.35 ml/(min · m²) ($p < 0.001$), but the level of its consumption was slightly reduced — 74.20 ± 6.32 ml/(min · m²) ($p < 0.001$), due to the vasodilation effect of sevoflurane and a decrease in total peripheral resistance, in the intensity of the general metabolism due to anesthesia and spontaneous cooling of patients on the operating table. After 10 minutes of cardiopulmonary bypass, DO₂ decreased to 336.50 ± 24.03 ml/(min · m²), this is caused by a reduced oxygen content in arterial blood, which occurs due to a decrease in hemoglobin to 84.8 ± 8.6 g/l as a result of hemodilution. Oxygen consumption VO₂ at this stage reached 23.85 ± 3.79 ml/(min · m²) due to a reduced metabolism at a patient's body temperature of 32.6 ± 0.4 °C. After the main stage of the operation and warming the patient, DO₂ was 348.60 ± 18.02 ml/(min · m²), VO₂ increased to 101.90 ± 13.04 ml/(min · m²) at body temperature of 36.8 ± 0.2 °C. Thirty minutes after CPB, hemoglobin level was 96.7 ± 9.9 g/l, DO₂ — 478.70 ± 29.12 ml/(min · m²), which corresponded to the normal level. The oxygen extraction index in our study was in line with stages of the surgery, the temperature status and the physiological norm at the end of the operation. When using a multicomponent hyperosmolar priming solution, the average perfusion pressure was 68.4 ± 5.7 mmHg, and its sharp fluctuation was not observed. The relative fluid balance after CPB in operations performed for atrial fibrillation and in surgeries performed with the use of custodiol was $+2.7 \pm 1.1$ ml/kg and $+5.1 \pm 2.4$ ml/kg, respectively, which indicates the absence of a volemic load after CPB. **Conclusions.** The use of CPB prime is aimed at preventing tissue edema with the onset of cardiopulmonary bypass, capillary leak syndrome, contributes to a more physiological correction of electrolytes and acid-base balance, and allows us to reduce of a volemic load in the perioperative period against the background of stable indicators of central hemodynamics.

Keywords: cardiopulmonary bypass; multicomponent hyperosmolar CPB prime; oxygenator; oxygen delivery; oxygen consumption

УДК 616.37-002-07-08

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212233

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 2)

Резюме. Хоча очікуються специфічні методи лікування хворих на гострий панкреатит і поки немає клінічно корисного лабораторного маркера для моніторингу клінічної траєкторії пацієнтів, були накопичені нові докази, що стосуються раннього лікування пацієнтів з цією патологією. Коли ж у хворих на гострий панкреатит виникає інфікування скупчень рідини, некротичних скупчень і відмежованих некрозів, може знадобитися інтервенційне лікування. У статті наведений огляд сучасних національних і міжнародних рекомендацій з гострого панкреатиту, отриманих з бази Medline з 2013 до 2020 року. Розглянуто показання до лікування хворих на гострий панкреатит у відділеннях інтенсивної терапії, обсяг консервативної допомоги. Висвітлено сучасні методи інтервенційних втручань, що ґрунтуються на концепції step-up. Визначений малоінвазійний підхід до лікування пацієнтів із гострим біліарним панкреатитом.

Ключові слова: гострий панкреатит; рекомендації; лікування

Вступ

В останнє десятиліття проводилися багаточисельні дослідження з лікування гострого панкреатиту (ГП) та його ускладнень. Вони свідчать про те, що початкова цілеспрямована терапія, харчова підтримка та пильне спостереження за ускладненнями є найкращою тактикою. У пацієнтів можуть розвиватись гострі рідинні скупчення, псевдокісти, гострі некротичні скупчення й відмежований некроз. Кілька рандомізованих контрольованих і когортних досліджень нещодавно показали перевагу початкового дренирування об'єктів з наступними менш інвазійними методами. Інтервенційні рентгенологічні й ендоскопічні методи здаються більш безпечними, ніж стандартні хірургічні. У другій частині огляду національних і міжнародних настанов підсумовуються сучасні погляди на можливості консервативного й інтервенційного лікування хворих на гострий панкреатит. Обґрунтовується доцільність розробки та клінічного тестування лікарських засобів і малоінвазійних втручань при ГП.

Лікування

Консервативна терапія

Підтримуюче лікування, включаючи інфузійну терапію ізотонічними розчинами, контроль болю та мобілізація повинні бути основою лікування пацієнтів з легким ГП [12].

Пацієнти з тяжким ГП мають бути переведені до спеціалізованого відділення протягом 3 годин від моменту встановлення діагнозу [11]. Цей центр повинен мати можливості проведення інтенсивної терапії, харчової підтримки, інтервенційної радіології, безперервної гемодіалізації, ендоскопічного лікування холелітазу, хірургічного лікування [1, 4, 11].

Особливо ретельно потрібно розглянути питання про скерування хворих у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) [1, 4, 11]. Навіть якщо стан пацієнта на ранній стадії захворювання є легким, слід проводити його багаторазову переоцінку і, якщо стан змінився на тяжкий, необхідно розглянути можливість переведення пацієнта у ВІТ. Багато настанов рекомендують для

цього свої критерії. Вважають [12, 21], що у ВІТ потрібно перевести хворих:

1) із тяжким ГП з APACHE II > 8, С-реактивним білком (СРБ) > 150 мг/л або дисфункцією органів протягом > 48 годин, незважаючи на адекватну терапію;

2) наявною органною дисфункцією або такою, що розвивається, яка визначається таким чином:

— респіраторна ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ або частота дихання > 20 у 1 хвилину);

— серцево-судинна (гіпотонія, незважаючи на агресивну інфузійну терапію (сistolічний артеріальний тиск (сАТ) < 90 мм рт.ст. без інотропної підтримки або зниження сАТ > 40), потреба у вазопресорах (немає відповіді на інфузійну терапію) або $\text{pH} < 7,3$);

— ниркова (збільшення креатиніну в сироватці крові $\geq 1,5$ раза протягом 7 днів, підвищення креатиніну у сироватці крові $\geq 26,5$ мкмоль протягом 48 годин, діурез < 0,5 мл/кг/год протягом ≥ 6 год);

3) потребою в агресивній, постійній інфузійній терапії, яка визначається як свідчення серйозного згущення (гемоглобін > 160 г/л, гематокрит > 0,5 л/л).

Згідно з рекомендацією Товариства критичних станів (Society of Critical Care Medicine), хворі на ГП підлягають лікуванню у ВІТ при позитивному одному або більше показнику [9]:

1. Частота серцевих скорочень < 40/хв або > 150/хв.
2. Сistolічний артеріальний тиск < 80 мм рт.ст., або середній артеріальний тиск < 60 мм рт.ст., або діастолічний артеріальний тиск > 120 мм рт.ст.
3. Частота дихання > 35/хв.
4. Сироватковий натрій < 110 ммоль/л або > 170 ммоль/л.
5. Сироватковий калій < 2,0 ммоль/л або > 7,0 ммоль/л.
6. $\text{PaO}_2 < 50$ мм рт.ст.
7. $\text{pH} < 7,1$ або > 7,7.
8. Сироваткова глюкоза > 44,4 ммоль/л.
9. Сироватковий кальцій > 3,75 ммоль/л.
10. Анурія.
11. Стійка органна недостатність за модифікованою класифікацією Атланти.

Іспанські спеціалісти [10] рекомендують, щоб пацієнти з ГП із будь-яким із цих двох критеріїв лікувалися у ВІТ:

— хворі на ГП з органною дисфункцією (> 1 органної недостатності), транзиторною або постійною, і/або пов'язаною з інфікуванням підшлункової залози (ПЗ);

— хворі на ГП, які мають будь-які дані, ознаки або симптоми, пов'язані з несприятливим прогнозом, які називаються попереджувальними ознаками (> 1) (вони є кандидатами на оцінку «напівкритичні»):

- клінічні: похилий вік (> 70 років), ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²), напруження живота, плевральний випіт, зміна свідомості;

- аналітичні: СРБ > 150 мг/л або прогресуюче підвищення протягом 48 годин, гематокрит > 44 %, прокальцитонін > 0,5 нг/мл протягом перших 24 годин;

- рентгенологічні: плевральний випіт, вільна рідина в черевній порожнині;

- прогностичні шкали: APACHE II > 8, APACHE-0 > 6; Ranson-Glasgow > 3.

Водночас скерування у ВІТ хворих на ГП повинно розглядатися [13], якщо APACHE II > 8 балів, або APACHE-0 > 10 балів у перший день госпіталізації, є стійкий (> 48 годин) синдром системної запальної відповіді, а також підвищений рівень (> 44 %) гематокри-ту, збільшена концентрація креатиніну (> 1,8 мг/дл), є супутні захворювання серцево-судинної системи, органів дихання або ожиріння, вік пацієнта більше 60 років.

Головною метою первинного лікування хворих на ГП є підтримання функції життєво важливих органів за допомогою стабілізації внутрішнього середовища організму, покращення перистальтики травного каналу та пригнічення запального пошкодження для зменшення смертності та органної недостатності у ранній фазі захворювання. На пізньому етапі захворювання головною метою є відновлення функції органів, контроль інфекцій і місцевих ускладнень [16].

Основне терапевтичне лікування на початковій стадії ГП включає в себе інтенсивну внутрішньовенну (в/в) регідрацію та контроль болю [13].

При ГП спостерігається збільшення проникності судин та зменшення колоїдного осмотичного тиску, що спричиняє витік позаклітинної рідини до периферії підшлункової залози, а також у заочеревинний простір, черевну і грудну порожнини, що призводить до значної втрати циркулюючої плазми крові. Гіповолемія є основною причиною некротичного панкреатиту внаслідок зменшення мікроциркуляції підшлункової залози. Таким чином, необхідне поповнення втраченої рідини для стабілізації серцево-судинних розладів і збільшення мікроциркуляції підшлункової залози.

Рання рідинна інфузія відіграє основну роль у покращенні тканинної оксигенації та мікроциркуляторної перфузії, для того щоб зберегти не тільки панкреатичну, але також ниркову та серцеву перфузію [8, 10, 21]. Потреба в інфузії часто недооцінюється через наявні набряки ніг, випіт у плевральну порожнину та асцит [7]. При ГП на ранній, 24 години після початку, стадії інфузійна терапія зменшує прояви SIRS й органну недостатність [9]. Для початкової інфузійної терапії при ГП рекомендується розчин Рінгера лактат [1, 9–11, 15, 17, 22]. Водночас вважають, що для інфузійної терапії при ГП найкращою комбінацією є кристалоїди (розчин Рінгера лактат) і колоїди у співвідношенні 3 : 1 [8]. Американська гастроентерологічна асоціація [18] не дає рекомендацій щодо переваг розчину Рінгера або 0,9% NaCl, проте виступає проти використання розчинів гідроксietилкрохмалю, оскільки вони не знижують смертність, але можуть збільшувати частоту органної недостатності.

Рання агресивна внутрішньовенна гідратація найкорисніша у перші 12–24 год [1, 2, 15] або 24–48 год [7] і може мати невеликий ефект за цими межами. У перші 24 години після надходження доза рідинної інфузії повинна становити 2 мл/кг/год, після початкового болюсного введення 20 мл/кг протягом 30–45 хвилин [8]. Інші настанови [2, 5, 7, 9, 15, 17] рекомен-

дують для початкового поповнення рідини оптимальну швидкість інфузії у 5–10 мл/кг/год з оцінкою її ефективності за частотою серцевих скорочень ($< 120/\text{хв}$), середнім артеріальним тиском (між 65 і 85 мм рт.ст.), діурезом (0,5–1 мл/кг/год); варіабельністю серцевого об'єму, внутрішньогрудним об'ємом крові, гематокритом (35–44 %), зменшенням сечовини крові та переоцінкою з частими інтервалами протягом 6 годин від госпіталізації і протягом наступних 24–48 годин [1, 2, 5, 15]. Окрім цього, необхідно ретельно контролювати рівень лактату у крові пацієнта [16].

Польські спеціалісти вважають, що інтенсивна інфузійна терапія є ефективнішою, якщо розпочата менше ніж за 24 год від початку болю [13]. Внутрішньовенна гідратація повинна бути розпочата зі швидкістю 5–10 мл/кг/год протягом 30–60 хв (при тяжкій дегідратації — навіть 20 мл/кг/год), і її слід продовжувати при 3 мл/кг/год до 48 год. Об'єм рідини, який слід вводити протягом перших 24 годин, може становити 4,0–5,0 л. Правильна інфузійна терапія може знизити біль, викликаний ішемією органів черевної порожнини при ГП, що виникає в результаті молочного ацидозу.

Для пацієнтів з ГП в стані шоку або тих, які страждають від дегідратації у ранній стадії ГП, рекомендується короточасна швидка інфузійна терапія (150–600 мл/год) залежно від наявності шоку та рівня дегідратації [11]. Проте вона повинна проводитися дуже обережно, для того щоб уникнути перевантаження організму інфузією. Пацієнти без дегідратації повинні постійно контролюватися за допомогою відповідної кількості інфузійної рідини (130–150 мл/год). Для пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як серцева або ниркова недостатність, необхідно обережно оцінити об'єм циркулюючої крові, щоб визначити швидкість введення рідини. При стабільній гемодинаміці рекомендується використання діуретиків і гемодіалізу для корекції позитивного рідинного балансу, спричиненого надлишковою інфузійною терапією [16].

Незважаючи на ці настанови з інфузійної терапії, рекомендується все ж таки провести більше досліджень, щоб визначити тип внутрішньовенної рідини та швидкість, з якою її слід використовувати при ГП [20].

Біль, асоційований з ГП, є тяжким та персистуючим, потребує ефективного контролю [5, 11]. Лікування болю знижує ознаки та симптоми шоку. Адекватна інфузійна терапія повинна передувати медикаментозній анальгезуючій терапії, оскільки причиною болю може бути ішемія [7]. Проте ще немає консенсусу щодо препаратів, які необхідно використовувати для знеболювання [16, 21]. При лікуванні анальгетиками вибір препарату слід проводити відповідно до анальгетичних сходів, а в разі симптомів, що загострилися, рекомендується використовувати наркотичні анальгетики [13]. Немає клінічних даних про те, що морфін посилює тяжкість перебігу ГП [13], тому в деяких настановах він рекомендується [15]. Вважається, що при сильному болю потрібно використовувати опіоїди за методом, що орієнтується на результат [7, 22]. Гідроморфон є кращим за морфін або фентаніл у неінтубованих хво-

рих [21]. При помірному болю можна також використовувати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ), парацетамол або слабкі опіоїдні препарати, наприклад трамадол [13]. Парацетамол можна застосовувати й у свічках [15]. Рекомендується уникати застосування НПЗЗ [13], особливо при гострому пошкодженні нирок [21], хоча не в усіх настановах [15] це підтримується. Вважають [10, 21], що знеболювання, контрольоване пацієнтом шляхом безперервної інфузії, є хорошим варіантом, а епідуральна аналгезія може бути альтернативою або агоністом із внутрішньовенною аналгезією при мультимодальному підході [21].

Одним із принципів лікування хворих на ГП часто вважають пригнічення секреції, для чого використовують різноманітні підходи.

Використання назогастральної зондової аспірації не повинно бути рутинною процедурою при легкому [5, 11] і тяжкому [8] ГП, окрім випадків застою в шлунку, що призводить до його дилатації, обструкції або паралітичного ілеусу [5, 8].

Рутинне використання інгібіторів протонної помпи (ІПП) не рекомендується при тяжкому ГП [8]. Використання цих ліків повинно обговорюватися в кожному випадку окремо, залежно від наявності виразкової хвороби та кровотечі. При ГП H_2 -блокатори або ІПП можуть бути призначені лише пацієнтам з геморагічними ураженнями слизової оболонки шлунка або гострими виразками [5].

Використання інгібіторів протеаз при ГП також не рекомендується [8]. Хоча питання ефективності інгібіторів протеаз при ГП ще досі залишається суперечливим, останній метааналіз не продемонстрував значного зменшення рівня смертності. Результат для ризику ускладнень був гетерогенний, проте чіткого покращення не спостерігалось [26]. Водночас, оскільки більшість досліджень вивчали 90-денну смертність, а антипротеази працюють в основному на ранніх стадіях тяжкого ГП, їх ефективність може бути недооцінена, тому що інші фактори, головним чином інфекції, відіграють важливу роль у визначенні 90-денної смертності. Також повідомлялося, що безперервна регіональна внутрішньоартеріальна, але не внутрішньовенна інфузія антипротеаз обумовлює меншу частоту ускладнень порівняно з пацієнтами, які лікувалися операційно [27]. Тривала регіональна інфузія в артерію є ефективною для зменшення панкреатичної інфекції та рівня смертності при тяжкому ГП та гострому некротизуючому панкреатиті, проте її ефективність чітко не підтверджена [11]. Оскільки ефективність в/в введення інгібіторів протеаз на прогноз та рівень ускладнень при ГП вірогідно не доведена, необхідні подальші дослідження щодо використання високих доз інгібіторів протеаз, зокрема улінастатину або табексату мезилату [16, 22], при в/в введенні при тяжкому ГП [5, 11].

Використання соматостатину та його аналогів також не рекомендується для зменшення смертності та ранніх ускладнень при ГП [8, 16], проте інші настанови допускають їх застосування [5, 22], зокрема у випадках збільшення розмірів псевдокісти підшлункової залози, прогресивному збільшенні розмірів WoN, витікан-

ні секрету підшлункової залози назовні або в сусідні структури, а також при супутній кровотечі з травного каналу [16].

У випадку, якщо тяжкий ГП ускладнився гіперглікемією або у пацієнта в анамнезі є цукровий діабет, необхідно контролювати рівень глюкози в крові з паралельним визначенням HbA1c, інсуліну та С-пептиду [16]. У період гострого запалення інсулінотерапію рекомендується проводити спершу залежно від базового рівня інсуліну, а потім від періоду харчування. У той самий час дозування інсуліну повинне бути динамічним, для того щоб забезпечити рівень глюкози крові на тому рівні, який вказаний у протоколах. Виникнення гіпоглікемії треба уникати за будь-яких умов.

Існують різноманітні підходи до використання антибіотиків при ГП і профілактики інфікування.

Антибіотикопрофілактика при легкому ГП не потрібна, оскільки рівень смертності від інфекційних ускладнень при цій формі є низьким [11].

Рутинна антибіотикопрофілактика не рекомендується й при тяжкому ГП [1, 2, 7–10, 13, 15–22, 25], хоча у деяких рекомендаціях вона допускається з метою зменшення частоти інфекційних ускладнень [5]. Профілактичне введення антибіотиків при тяжкому ГП та панкреонекрозі покращує прогноз, якщо введення було проведено на ранній стадії панкреатиту (перші 72 години від моменту появи симптомів) [11], проте слід уникати безперервного введення більше 2 тижнів у пацієнтів без ознак інфікування. У випадку панкреонекрозу, що включав більше 50 % залози, антибіотикопрофілактика може бути використана залежно від випадку, оскільки існує високий ризик розвитку інфікування [8].

Європейське товариство зі шлунково-кишкової ендоскопії (European Society of Gastrointestinal Endoscopy — ESGE) рекомендує у пацієнтів із підозрою або доведеним інфікованим некрозом використовувати антибіотики, орієнтовані на бактерії, які походять з кишків, та адаптовані до культури та результатів антибіограми, якщо вони є [17]. Однак діагноз інфікування може бути складним через клінічну картину, яку не можна відрізнити від інших інфекційних ускладнень або від запального стану, спричиненого ГП [21]. Необхідно використовувати у першу чергу препарати, що проникають у ПЗ та некрози [7, 21, 25]. Такими препаратами є іміпенем, меропенем, ципрофлоксацин, метронідазол, піперацилін/тазобактам, цефалоспорини та комбінації іміпенем/ванкоміцин або ципрофлоксацин/метронідазол [7]. Для некрозу підходять карбапенеми, фторхінолони, а також метронідазол [7], їх же слід вважати першою лінією для емпіричного лікування пацієнтів з підозрою на інфікований панкреонекроз [2, 8, 15]. Середня тривалість терапії — 7–10 днів, але це залежить від розвитку клініки захворювання.

Хворі з позапанкреатичними інфекціями (холангіт, сепсис, інфекції сечовивідних шляхів, пневмонія) повинні отримувати відповідну антибіотикотерапію [2, 8, 15].

Рутинна протигрибкова профілактика не рекомендується для попередження грибової інфекції при ГП

[2, 7, 8, 10, 13, 15, 16, 21, 25], оскільки позитивного ефекту від цього не спостерігається [11], хоча *Candida* spp. поширені у пацієнтів з інфікованим некрозом підшлункової залози та вказують на пацієнтів із більш високим ризиком смертності [21]. Грибкові інфекції виникають у 9 % випадків некротичного панкреатиту. Проте невідомо, чи вони пов'язані з більшою смертністю. Навіть при грибкових інфекціях необхідно зважати на наявність резистентності при емпіричному лікуванні у тяжкохворих, так, наприклад, багато *nonalbicans Candida* є резистентними проти азолу (Azolen) [7].

Використання пробіотиків також не рекомендується при тяжкому ГП [1, 7–9, 17, 24].

Для профілактики інфекційних ускладнень при ГП може бути використана селективна деконтамінація кишків [1, 9, 13], хоча в інших настановах вона не рекомендується [7, 10], тому потрібні подальші дослідження.

Не рекомендується застосовувати інші допоміжні способи лікування хворих на тяжкий ГП, такі як пентоксифілін, низькомолекулярний гепарин або безперервна регіонарна артеріальна інфузія (continuous regional arterial infusion — CRAI) інгібіторів протеаз та антибіотиків, хоча не заперечується, що їх можна застосовувати відповідно до досвіду центру [13].

Не вважається за доцільне також використовувати перитонеальний лаваж при ГП, оскільки не було доведено його позитивного впливу на перебіг захворювання [11].

Пацієнтів з ГП слід розглядати як хворих із помірним і високим харчовим ризиком через катаболічну природу захворювання та через вплив стану харчування на розвиток хвороби [24], що обумовлює важливість харчової підтримки у цих хворих. Усі пацієнти з прогнозованим легким і середньої тяжкості ГП повинні бути обстежені за допомогою валідованих методів скринінгу, таких як скринінг ризику харчування — 2002 (Nutritional Risk Screening, NRS — 2002); однак пацієнтів з прогнозованим тяжким перебігом захворювання завжди слід розглядати з приводу ризику харчування [24]. Нутриційна підтримка при лікуванні хворих на ГП потрібна через те, що, коли бар'єрна функція травного каналу знижена при тяжкому ГП, збільшується проникність бактерій або ендотоксину, що сприяє продукції оксиду нітрогену або цитокінів і може збільшити частоту колонізації бактерій в шлунку, що може призвести до септичних ускладнень. Легке ентеральне харчування (ЕХ) може стабілізувати ці бар'єрні функції для запобігання системним ускладненням і смерті. Крім того, можна уникнути ускладнень, таких як інфекція і сепсис, пов'язаних із харчуванням через центральну вену. Цілями нутриційної підтримки при ГП є профілактика та лікування недостатності харчування, модулювання запальної відповіді й запобігання розвитку системних інфекцій [10].

Пацієнти, які мають легкий ГП, повинні отримувати регулярне харчування при надходженні [12, 15, 20], якщо біль у животі зменшується і запальні параметри також поліпшуються [1, 2, 9, 13], але ми не повинні чекати нормалізації амілази/ліпази [7, 10,

16, 19, 22, 24]. Водночас рекомендують починати пероральний прийом їжі на 3–7-й день [5]. Дієта може бути нормальною з < 30 % калорій у ліпідах і починається з м'якої [16, 24] або повної твердої [2, 5, 10, 15] їжі. Якщо пацієнти не можуть переносити пероральну дієту внаслідок болю в животі, нудоти, блювання або ілеусу, вони можуть самостійно визначати свою дієту від припинення перорального харчування та вживання рідини до нормальної дієти, яка переноситься [12]. Внутрішньовенна гіпераліментация при легкому ГП не рекомендується [11].

При середньотяжкому та тяжкому ГП переважним способом харчування є пероральне або ентеральне зондове годування [1, 2, 5, 7, 8, 10, 13, 15–17, 20–22, 24, 25]. Ентеральне харчування порівняно з парентеральним харчуванням (ПХ) здатне зменшити рівні панкреатичних і позапанкреатичних інфекційних ускладнень, поліорганної недостатності, хірургічних втручань та смертності й може використовуватися при тяжкому ГП, якщо відсутні ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту [11]. Пероральне харчування необхідно спробувати відновити негайно, як тільки у пацієнта зникне нудота та блювання, а також не буде ознак тяжкої паралітичної або обтураційної кишкової непрохідності [25].

Ентеральне харчування необхідно розпочинати через 24–48 год від моменту госпіталізації, після досягнення гемодинамічного контролю [7, 8, 11, 12, 18], або через 72 години [17, 20, 24], але необхідно зважати на розвиток гострої кишкової непрохідності, ішемію та некроз кишок. Розпочинати необхідно з ентерального харчування 250 ккал/день і надалі підвищувати до 1800 ккал/день протягом одного тижня [7]. Визнається, що раннє ентеральне харчування не є ефективним у всіх пацієнтів з ГП через біль, блювання, кишкову непрохідність, тому годування потрібно деколи відтермінувати більш ніж на 24 години. Більше того, деякі пацієнти, які не толерують ентеральне харчування, потребують встановлення ентерального зонду [18].

Загалом рекомендується проведення зонда в голодну кишку, за зв'язку Treitz. Проте у випадку, якщо це неможливо, харчова маса може вводиться у дванадцятипалу кишку або в шлунок [11]. Назогастральний і назоеюнальний шляхи ЕХ є однаково ефективними та безпечними [1, 2, 8–10, 15, 16, 18, 21, 22, 24, 25], тому початок харчування не слід затримувати з метою розміщення назоеюнального зонда [12]. Проте визнається, що ризик аспірації може бути фактором, що попереджує використання назогастрального зонда у пацієнтів з тяжким ГП [18].

ESGE та Європейське товариство з клінічного харчування і метаболізму пропонують розпочати ентеральне харчування через назогастральний зонд, за винятком пацієнтів з гемодинамічною нестабільністю, та перейти на назоеюнальний шлях у пацієнтів із харчовою непереносимістю [17, 24]. Ентеральне харчування необхідно відстрочити у критично хворих пацієнтів з неконтрольованим шоком, неконтрольованою гіпоксемією, ацидозом, неконтрольованою кровотечею з верхніх відділів травного каналу, аспірацією шлун-

кового вмісту > 500 мл/6 год, ішемією тонкої кишки, кишковою непрохідністю, абдомінальним компартмент-синдромом (АКС) та при великому об'ємі виділень через зовнішню норицю при неможливості забезпечення дистального доступу для годування [16].

Ентеральне харчування може бути забезпечене за рахунок поживних речовин, які потребують перетравлювання, напівпереварених поживних речовин та окремих компонентів поживних речовин, враховуючи в'язкість і осмотичний тиск [11]. Жодних переваг одного компонента ентерального харчування не було виявлено, тому елементарний або полімерний склад ЕХ може використовуватися при ГП [1, 8–10, 15, 22], хоча рекомендуються у першу чергу полімерні суміші [17, 24].

Пероральний прийом їжі у пацієнтів, яким провели малоінвазивну некректомію, є безпечним і повинен бути розпочатий у перші 24 години після процедури, якщо клінічний стан пацієнта дозволяє (гемодинамічна стабільність, септичні параметри, випорожнення шлунка) [24]. У пацієнтів, які перенесли малоінвазивну некректомію, яких не можна годувати перорально, показано ентеральне харчування, бажано через назоеюнальний зонд [24].

У пацієнтів з тяжким ГП та внутрішньочеревним тиском (ВЧТ) < 15 мм рт.ст. раннє ентеральне харчування починається через назоеюнальний зонд, як бажаний шлях, або назогастральний зонд [24]. Внутрішньочеревний тиск і клінічний стан пацієнтів під час ентерального харчування повинні постійно контролюватися. У пацієнтів із тяжким ГП та ВЧТ > 15 мм рт.ст. ЕХ ініціюють через назоеюнальний зонд, починаючи з 20 мл/год, збільшуючи швидкість відповідно до переносимості [24]. Тимчасове зменшення або припинення ЕХ слід враховувати, коли значення ВЧТ додатково збільшуються при ентеральному харчуванні.

Пацієнтам з тяжким ГП та відкритим животом (ВЖ) слід проводити ентеральне харчування хоча б у невеликій кількості [24]. Слід додати додаткове або повне парентеральне харчування, якщо потрібно для досягнення харчових потреб [1, 24].

Парентерального харчування при ГП потрібно уникати, використовувати його, лише коли ЕХ неможливе або не переноситься пацієнтом, а внутрішньовенну гідратацію слід поступово зменшувати після госпіталізації, оскільки потік ЕХ поступово призведе до досягнення цілі [2, 7–11, 13, 15, 17, 19–22, 24, 25]. Початок ПХ слід розглянути після 3 днів повного голодування, і воно має відповідати загальним принципам ПХ [7]. Парентеральне харчування показано пацієнтам, які перенесли малоінвазивну некректомію, які не переносять ентеральне харчування або не здатні переносити цільові харчові потреби, або якщо є протипоказання до ЕХ [24]. У пацієнтів із тяжким ГП та ВЧТ > 20 мм рт.ст. або за наявності АКС ЕХ слід (тимчасово) припинити та розпочати ПХ [24].

Забезпечення азотом при ПХ повинно бути 0,2–0,24 г/кг на день (амінокислот 1,2–1,5 г/кг на день), глюкоза як основне джерело вуглеводів (5–6 г/кг на день) та жирові емульсії (0,8–1,5 г/кг на день); щоден-

но також рекомендовано використання мультивітамінів і мікроелементів у встановлених дозах [8]. До ПХ слід додавати парентеральний глутамін у дозі 0,20 г/кг на день [24].

Інтервенційне лікування панкреонекрозу

Некротичний панкреатит, на який припадає від 10 до 20 % ГП, призводить до летальних випадків у 14–25 % і може супроводжуватися інфекцією у 20–35 %, збільшуючи рівень смертності. Зокрема, вторинне інфікування некротичної підшлункової залози у цих хворих розвивається як сепсис і поліорганна недостатність, тому потрібна точна діагностика, інтервенційна процедура або хірургічне лікування. Крім того, після 4 тижнів ГП можуть виникнути ускладнення, такі як псевдокісти. Ретельне лікування некротичного панкреатиту та перипанкреатичних ускладнень має вирішальне значення для зниження смертності у пацієнтів з ГП.

Загалом при панкреонекрозі перш за все необхідно проводити консервативне лікування [6, 11], оскільки рівень смертності при ранньому операційному втручанні є дуже високим [10]. Інтервенційне втручання на ранньому етапі захворювання необхідно проводити лише у таких випадках [9, 16]: тяжкий АКС або персистуюча органна недостатність не можуть бути ліквідовані протягом більш ніж 2 тижнів; значний асцит з ознаками інфікування або асцит не контролюється консервативним лікуванням; системні симптоми або місцеві ознаки не покращуються або погіршуються після 2–3 днів перебування у ВІТ; шок або дисфункція життєво важливих органів не можуть бути скореговані адекватним лікуванням; гостра кровотеча, що триває; ішемія кишки.

Інвазійне ж лікування панкреонекрозу (інфікованого чи неінфікованого) показане лише після адекватного медикаментозного лікування, у випадках появи персистуючої органної недостатності або появи нової органної недостатності [1, 6, 8, 9, 17].

Показання до радіологічного, ендоскопічного або хірургічного втручання при стерильному некротичному панкреатиті [1, 8–10, 15–17, 21, 25]:

1. Процес порушення шлунково-кишкового тракту, обструкція кишки або жовчних шляхів, що обумовлено інвазійним ефектом демаркованого некрозу (оптимально від 4 до 8 тижнів від початку ГП).
2. Стійкі симптоми (біль, постійна нудота) у випадку демаркованого некрозу без ознак інфекції (оптимально > 8 тижнів від початку ГП).
3. Синдром роз'єднаної протоки (повністю пересічена протока підшлункової залози за наявності некрозу підшлункової залози) зі збереженням симптомних (наприклад, болю, обструкції) скупчень з некрозом без будь-яких ознак інфекції (довільно > 8 тижнів від початку ГП).
4. Постійна органна недостатність протягом декількох тижнів від початку ГП (бажано після формування панкреонекрозу, відмежованого стінкою некрозу (wall-off necrosis — WON).
5. Персистуючий синдром системної запальної відповіді.
6. Нориця підшлункової залози.

Виявлення безсимптомних некрозів, обмежених стінкою, не є показанням для інтервенційного втручання незалежно від розміру та місця розташування [2, 13, 15].

У пацієнтів з некрозом підшлункової залози рекомендують відкласти втручання до 12 днів і, можливо, до 30 днів з моменту госпіталізації, щоб зменшити смертність [14, 19]. Після 30 днів додаткового зниження операційної смертності не було виявлено [14]. Проте найкращою стратегією є відтермінування операційного втручання мінімум на 4 тижні від появи симптомів [1, 6, 8, 9, 11, 16, 17, 21, 22, 25].

Летальність у 12–26 % спостерігається у випадках інфікування ANC (acute necrotic collection, гостре некротичне накопичення) і WoN, а тому рекомендовано проведення лікування інфікованого панкреонекрозу з підозрою або підтвердженою інфекцією, що супроводжується погіршенням загального стану. Інфікування некрозу повинно бути враховано у пацієнтів, клінічний стан яких протягом 7–10 днів після лікування не поліпшується або, незважаючи на початкове покращення, швидко погіршується на пізній стадії захворювання, супроводжується гарячкою та збільшенням лейкоцитозу [2, 13, 15, 22]. Консервативні методи лікування, такі як введення антибіотиків, можуть бути пріоритетними для стабільних пацієнтів, навіть якщо був встановлений діагноз інфікованого некротичного панкреатиту [6, 11].

Антибіотики слід призначати лише у пацієнтів з інфікованим некрозом, підтвердженим тонкоглковою аспірацією, або якщо в скупченні, що візуалізується при комп'ютерній томографії (КТ), присутній газ [2, 6, 12, 13, 16, 25]. Проте рутинне використання тонкоглкової аспірації (FNA) не є потрібним, і лише клінічні ознаки та КТ необхідно використовувати для комплексного встановлення діагнозу [1, 9, 11, 15, 17, 21, 25]. Крім того, при тонкоглкової аспірації слід враховувати ризик помилково-негативних результатів [1, 9]. Тонкоглкову аспірацію слід застосовувати лише в тому випадку, якщо є підозра на інфекцію і клінічні/візуалізаційні ознаки нечіткі [17].

У випадку підозри інфекції у пацієнта з ГП також рекомендується проведення дослідження культури крові, сечі та харкотиння [16]. Вимірювання прокальцитоніну в сироватці крові може бути цінним для прогнозування ризику розвитку інфікованого некрозу підшлункової залози [21].

Якщо підозрюється інфікування панкреонекрозу, то рекомендується відстрочення операційного втручання до 4-го тижня після початку нападу, щоб дочекатися, коли ANC перейде у WoN [1, 2, 11, 15–17], стане зрілим [2], або до тих пір, поки стан хворого залишатиметься стабільним [13].

На сьогодні, враховуючи смертність, недостатньо доказів для підтримки відкритого хірургічного, малоінвазійного або ендоскопічного підходу [21].

Водночас вважають, що оптимальною інтервенційною стратегією для лікування панкреонекрозу є малоінвазійний step-up підхід, який включає черезшкірне дренування (ЧШД), або, якщо це неможливо, наступним кроком є ендоскопічне дренування, якщо необ-

хідно, після нього проходить ретроперитонеальне видалення детриту під відеоконтролем [6, 8, 9, 11, 14, 15, 17, 22]. При інфікованому некрозі підшлункової залози ЧШД як перша лінія лікування (ступеневий підхід) відтерміновує хірургічне лікування до більш сприятливого часу, або навіть призводить до повного усунення інфекції у 25–60 % хворих, і рекомендується як перша лінія лікування [21]. Проте вважають, що застосування ЧШД як первинної терапії має сумнівний вплив на смертність, збільшує кількість загальних процедур [14], але все ж таки рекомендується як засіб для відтермінування хірургічного втручання [6, 19, 21].

Черезшкірна техніка залежить від розміру та положення скупчення; ретроперитонеальний доступ є найбажанішим. Необхідний контроль КТ для того, щоб уникнути ураження життєво важливих органів. Доречними є Seldinger або Trocar техніки із використанням одного або багатьох катетерів великих розмірів [8]. Основне завдання при виборі шляху доступу полягає в тому, щоб уникнути перетину з тонкою або товстою кишкою або магістральними судинами. Необхідні великі (12–24 F) катетери, і часто використовуються два або більше катетерів для того, щоб досягти шупр ефекту. Ретроперитонеальний доступ під контролем КТ (зазвичай зліва) більш бажаний для полегшення малоінвазивної ретроперитонеальної некректомії під відеоконтролем (VARD), якщо заплановано ступеневий підхід [8]. Агресивне промивання звичайним фізіологічним розчином повинно проводитися щонайменше кожні 8 годин [8]. Катетери слід видаляти, коли виділення з дренажу не перевищує 10 мл за 24 години [8]. КТ слід проводити перед видаленням дренажу, щоб переконатись, що порожнина облітерувалася й відсутня фістула [8]. ESGE пропонує видаляти черезшкірні дренажі, коли виділення чисті, а дебіт менше 50 мл за 24 години, без ознак панкреатичної нориці [17].

Використання ступеневого підходу, який складається із ЧШД або ендоскопічного трансмурального дренирування (ЕТД) із використанням пластикових стентів та іригації або лише металевих стентів, що самостійно розширюються у формі просвіт'єднюючих металевих стентів (Self-expanding metal stents — SEMS, lumen-apposing metal stents — LAMS), із наступним використанням прямої ендоскопічної некректомії та хірургічної некректомії, також є обґрунтованим, проте підходи можуть різнитися залежно від досвіду лікарів [25]. Металеві стенти SEMS/LAMS мають перевагу над пластиковими стентами [25]. Проте у деяких настановах при ГП для лікування інфікованого або підозрюваного інфікованого некрозу підшлункової залози рекомендується у першу чергу ендоскопічний підхід [20]. Трансгастральна ендоскопічна некректомія призводить до меншої вперше виявленої післяопераційної органної недостатності [21]. Черезшкірне дренирування пропонується виконувати, коли ендоскопічний підхід неможливий анатомічно [20, 25] або у пацієнтів з інфікованим або симптоматичним некротичним скупченням у ранній фазі захворювання (менше 2 тижнів) [25].

Черезшкірне дренирування наполегливо рекомендується як додаток до ендоскопічного дренирування WoN із поширення в параколярний простір і таз або як метод консервативного лікування залишкового некрозу після попередньо проведеної ендоскопічної або хірургічної некректомії [17, 25].

Ендоскопічне трансмуральне дренирування або ЧШД показане при WoN [1, 2, 8, 25], і йому віддається перевага, оскільки так можна уникнути формування зовнішньої панкреатичної нориці [25]. Стверджується, що доступ за допомогою ЕУСГ є кращим, ніж звичайний трансмуральний дренаж [8, 17]. ESGE вважає, що у разі ЕТД відмежованого некрозу не слід рутинно намагатися транспапілярно дренирувати головну панкреатичну протоку [17].

ESGE підтверджує, що за відсутності поліпшення після ЕТД осумкованого некрозу слід надавати перевагу ендоскопічній некректомії або малоінвазивному хірургічному втручання (якщо черезшкірне дренирування уже було здійснене) перед відкритою операцією як наступному етапу лікування, з урахуванням місця розташування відмежованого некрозу [17]. ESGE [17] пропонує виконати подальшу некректомію за допомогою терапевтичного гастроскопа, для чого попередньо здійснити прогресуючу балонну дилатацію цистоентеростомічної нориці, починаючи з 6–8 мм, потенційно збільшуючи протягом днів після ЕТД, з розміщенням стента. Пряма ендоскопічна некректомія — це також імовірний варіант у пацієнтів з великою кількістю інфікованих некрозів [25].

ESGE [17] пропонує обмежити використання водоструменевих систем з високим потоком, перекису водню або вакуумних систем, щоб полегшити випадання некрозу при WoN, і використовувати CO₂ замість повітря для інсуфляції під час некректомії, щоб зменшити ризик виникнення газової емболії.

ESGE [17] рекомендує тривале встановлення транслюмінальних пластикових стентів у пацієнтів із синдромом роз'єданого панкреатичного протоку і не поєднувати транслюмінальний дренаж з рутинним стентуванням підшлункової протоки. Якщо відбулося часткове порушення основної панкреатичної протоки, можна розглянути питання щодо усунення порушення стентом [17].

Металеві стенти, які встановлюються у просвіт, слід видаляти протягом 4 тижнів, щоб уникнути несприятливих наслідків, пов'язаних з ними [17].

ESGE пропонує дренирування відмежованого некрозу за допомогою методики єдиного транслюмінального шлюзу у пацієнтів із множинними або великим (> 12 см) WoN або з приводу неоптимальної реакції на поодинокий транслюмінальний дренаж [17]. ESGE рекомендує виконати візуалізацію (бажано секретинпосилену магнітно-резонансну холецистопанкреатохолангіографію) головної протоки підшлункової залози до видалення стента після ендоскопічного дренирування відмежованого некрозу [17].

Хірургічне лікування панкреонекрозу показане лише після невдалого малоінвазивного підходу [2, 8]. У пацієнтів із ГП протягом перших 30 днів від появи

симптомів інфікованих некротичних скупчень умовно рекомендується хірургічний дебритмент, лише якщо стан пацієнта не покращиться після рентгенологічного або ендоскопічного дренування [14]. Через 30 днів усі 3 засоби дренування мають рівноцінні результати. Рішення, що стосуються відкритої некретомії, повинні прийматися індивідуально після вичерпання можливостей консервативного або малоінвазивного лікування [13, 22, 25]. Показання до хірургічного втручання [21]:

- у ступеневому підході після черезшкірної/ендоскопічної процедури за тими ж показаннями;
- АКС;
- гостра триваюча кровотеча, коли ендоваскулярний підхід не вдається;
- ішемія кишок або гострий некротичний холецистит під час ГП;
- кишкова нориця, що поширюється на перипанкреатичне скупчення.

Багато малоінвазивних хірургічних методів є реальними до виконання та ефективними, в тому числі VARD, лапароскопічна трансгастральна некретомія та відкрита трансгастральна некретомія [25]. Вибір підходу найкраще визначається видом захворювання, фізіологічним станом пацієнта, досвідченістю мультидисциплінарної команди, а також наявними ресурсами. Технікою вибору, коли це можливо, є VARD, яка проводиться шляхом черезшкірного дренажу [8].

У випадку неефективності або відмови від малоінвазивної техніки визначеною методикою є відкрита некретомія з безперервним лаважем [10]. У пацієнтів із від'єднаною лівою половиною ПЗ внаслідок гострого некрозу середньої частини тіла підшлункової залози хірургічне лікування у вигляді дистальної панкреатектомії необхідно проводити лише у відповідній когорті пацієнтів [25]. Не існує достатньо доказів, які підтримують лікування від'єднаної лівої половини ПЗ за допомогою довготривалого черезкишкового ендоскопічного стентування.

Лікування гострих рідинних скупчень

Виявлення безсимптомних гострих перипанкреатичних скупчень рідини не є показанням для ендоскопічного або хірургічного втручання [13]. Необхідно спостерігати за пацієнтами з гострими перипанкреатичними скупченнями рідини, які не мають радіологічної або клінічної підозри на сепсис, і слід уникати тонкоголкової аспірації під візуалізаційним контролем через ризик внесення інфекції [12, 17].

Показаннями до лікування рідинного скупчення є наявність обструкційних явищ та інфекції [8]. Термін лікування рідинного скупчення залежить від появи та тривалості ускладнень. Найкращою стратегією є черезшкірне дренування [8].

Лікування псевдокісти підшлункової залози

Безсимптомні псевдокісти підшлункової залози повинні лікуватися консервативно [2, 12, 10, 15]. Втручання показане при псевдокістах, які є симптомними (постійний біль, обструкція шлунка, кишки або жовчних шляхів), інфікованими, збільшуються за роз-

міром при серійному зображенні, при перфорації, і повинно проводитися в центрах із досвідом лікування цієї патології [6, 8, 12].

Ендоскопічний дренаж, ЧШД і хірургічний дренаж можуть бути використані для лікування псевдокіст. Вибір кожного методу лікування може бути визначений місцем розташування кісти, наявністю або відсутністю зв'язку кісти та протоки підшлункової залози, анатомічним розташуванням у шлунково-кишковому тракті [6]. Анатомічне дослідження протоки Wirsung та її зв'язок з псевдокістою є дуже важливим при розгляді можливого лікування [10].

Ефективним лікуванням псевдокісти є ендоскопічне або черезшкірне трансмуральне дренування. Хірургічне лікування показане лише при невдачі цих підходів, кровотечі у псевдокісту [6, 8]. У випадку зв'язку псевдокісти з протокою Wirsung буде показано внутрішнє дренування [10].

Лікування нориць підшлункової залози

ESGE підтверджує, що початкове лікування зовнішніх нориць підшлункової залози повинно бути консервативним; втручання може бути розглянуто для пацієнтів, в яких розвиваються супутні ускладнення, та у пацієнтів зі стійкими зовнішніми панкреатичними норицями [17].

Інвазійні показання для лікування панкреатичної нориці: персистуюча нориця, незважаючи на медикаментозне лікування, панкреатичний асцит, панкреатоплевральна нориця або значні виділення із зовнішньої нориці [8]. Рекомендовано ендоскопічний підхід при лікуванні нориці. Хірургічний підхід показаний лише пацієнтам, у яких було невдале ендоскопічне лікування або воно неможливе [8]. Ендоскопічні процедури включають в себе різні варіанти дренажних технік, комплексне канюлювання пошкодженої панкреатичної протоки та стентування. Ендоскопічне трансмуральне дренування стало процедурою вибору при повному розриві протоки, яке призводить до виникнення псевдокісти та нориці. Черезшкірні процедури також можуть проводитися і включають в себе встановлення трансгастрального дренажу у рідинне скупчення після періоду в 7–10 днів, дренаж встановлюється у скупчення та шлункову порожнину. Дренаж необхідно евакуювати після декількох тижнів (6–8 тижнів). ESGE пропонує розглянути ЕТД (можливо, в умовах гібридних процедур) для зовнішньої нориці підшлункової залози, пов'язаної з частковим або повним роз'єднанням головної протоки підшлункової залози та суміжним панкреатичним скупченням рідини [17].

Лікування судинних ускладнень

Тромбози селезінкової та брижової вени не є рідкістю при некротичному ГП. Вони, як правило, безсимптомні та викликають формування колатерального кровообігу. На КТ з контрастом спостерігається гіпертрофія аркади шлунково-чепцевої вени. Ризик варикозної кровотечі зі шлунка дуже низький, і не рекомендується проводити профілактичну спленектомію або лікування бета-блокаторами. Антикоагулянтна терапія не рекомендується для лікування тромбозу [10].

Показаннями до інтервенційного лікування судинних ускладнень є псевдоаневризми і/або активна кровотеча з ерозивної судини через запальний процес у підшлунковій залозі [8]. Ангіографія з транскатетерною артеріальною емболізацією є першим вибором при активній кровотечі та псевдоаневризмі [8, 10].

Лікування абдомінального компартмент-синдрому

Вимірювання ВЧТ за допомогою катетера сечового міхура є необхідним для діагностування АКС при ГП [8, 16]. Послідовне вимірювання ВЧТ рекомендовано у випадках надмірної інфузійної терапії, тяжкого стану пацієнта, ниркових й респіраторних ускладнень і накопичення рідини в багатьох різних ділянках на КТ, оскільки АКС збільшує рівень смертності в таких випадках [11]. Відповідно до World Society of Abdominal Compartment Syndrom, внутрішньочеревна гіпертензія (ВЧГ) визначається, коли тиск ≥ 12 мм рт.ст. Абдомінальний компартмент-синдром — це підвищення ВЧТ > 20 мм рт.ст., що супроводжується новою органною недостатністю чи порушенням функції [1, 9, 10, 16].

Коли спостерігається персисуюча або рецидивуюча ВЧГ ≥ 12 мм рт.ст., необхідно розпочати консервативне лікування (гастроінтестинальна й ректальна декомпресія, інтраабдомінальна декомпресія, покращення рухливості передньої черевної стінки, відповідна інфузійна терапія та покращення циркуляції, стимулювання перистальтики) [11, 16]. При значному перитонеальному випоті та інкапсульованому скупченні рекомендується використання черезшкірного дренажу [16]. Черезшкірне катетерне дренування повинно бути першою технікою вибору для лікування АКС [8, 22].

Хірургічну декомпресію (серединна лапаротомія, білатеральна підреберна лапаротомія або підшкірна фасціотомія білої лінії) необхідно проводити, лише коли неефективне консервативне лікування + в пацієнта ВЧТ > 20 мм рт.ст. + є підозра на додаткові ускладнення у вигляді органної недостатності [1, 8, 11, 16, 22].

У пацієнтів з тяжким ГП, не реагуючим на консервативне лікування інтраабдомінальної гіпертензії/АКС, хірургічна декомпресія та використання відкритого живота є ефективними при лікуванні АКС [21]. Пропонується уникати ВЖ, якщо можна застосовувати інші стратегії для послаблення або лікування тяжкої ВЧГ при тяжкому ГП [21]. Щоб уникнути відкритої черевної порожнини та її негативних ефектів — евісцерації тонкої кишки, втрати рідини та контамінації, необхідно проводити первинне закриття після відкритої лапаротомії за допомогою сітчастих лоскутів (Mesh-grafts) [8]. Не рекомендується застосовувати ВЖ після некректомії при тяжкому ГП (якщо тяжка ВЧГ не вимагає ВЖ як обов'язкової процедури) [21]. Не рекомендується призначати та проводити ранню некректомію, якщо змушені проводити ранній ВЖ через АКС або вісцеральну ішемію [21]. При відкритому животі краще використовувати перитонеальну терапію з негативним тиском з додаванням фасціальної тяги [21]. Відкрите повторне дослідження живота слід про-

водити не пізніше ніж через 24–48 год після первинної та будь-якої наступної операції, при цьому тривалість від попередньої операції скорочується зі збільшенням ступеня непокращення пацієнта і гемодинамічної нестабільності [21]. Раннє фасціальне та/або черевне закриття повинно бути стратегією управління ВЖ, як тільки припиняються будь-які вимоги до даної ресусцитації, остаточно досягнуто контроль над джерелом, не виникає занепокоєння щодо життєздатності кишок, не потребується повторної хірургічної операції, не виникає проблем щодо АКС [21].

Гострий біліарний панкреатит (ендоскопічна ретроградна холангіо-панкреатографія й холецистектомія)

Для пацієнтів з біліарним ГП рутинне використання невідкладної ендоскопічної ретроградної холангіо-панкреатографії (ЕРХПГ) не показане [1, 2, 9, 10, 16–18, 21, 22]. Ургентна ЕРХПГ повинна бути проведена протягом 24 год у пацієнтів з гострим холангітом і тривалими порушеннями пасажу жовчі [1–3, 7–13, 15–17, 21]. При проведенні ЕРХПГ необхідно виконати посів жовчі [16]. Показаннями для виконання ЕРХПГ при ГП також є: видимі конкременти у головній жовчній протоці, розширення головної жовчної протоки та значне збільшення активності ферментів печінки, що зберігаються протягом 24–48 год без супутнього гострого холангіту [13].

У нестабільних пацієнтів з тяжким гострим біліарним панкреатитом та супутньою непрохідністю жовчних шляхів або холангітом слід враховувати можливість черезшкірного черезпечінкового дренування жовчного міхура, якщо ЕРХПГ не є безпечною [12].

ЕРХПГ повинна проводитися протягом перших 72 год після госпіталізації, коли було виявлено вклинений жовчний камінь [8], або при постійній біліарній обструкції [17]. При холедохолітіазі без холангіту ЕРХПГ може бути відтермінована на 72 години [19].

Для попередження рецидиву біліарного панкреатиту рекомендується проведення холецистектомії, якщо є можливість провести хірургічну операцію [1, 11, 22]. Холецистектомія повинна проводитися під час знаходження у лікарні у пацієнтів з легким ГП, і її слід відкласти до клінічного завершення процесу у пацієнтів з тяжким ГП [2, 3, 7, 9, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 21]. Холецистектомія під час первинної госпіталізації пов'язана із зменшенням смертності, повторної госпіталізації внаслідок рецидиву панкреатиту та панкреатобіліарних ускладнень [18]. Якщо холецистектомія не може бути зроблена під час госпіталізації, це слід зробити протягом 2 тижнів після виписки [15].

У випадку перипанкреатичних скупчень рідини холецистектомія відкладається до тих пір, коли скупчення не зникнуть, або, якщо вони зберігаються, то через 6 тижнів, коли холецистектомія вже безпечна [1, 7, 9, 21].

Якщо холецистектомія протипоказана пацієнтам через супутні захворювання, слід розглянути можливість ЕРХПГ та сфінктеротомії перед тим, як виписувати пацієнтів з гострим біліарним панкреатитом [12, 10, 22].

Висновки

Незважаючи на безліч рандомізованих і когортних досліджень, не було виявлено жодного препарату, який покращував би результати лікування пацієнтів з гострим панкреатитом. Проте останні досягнення, які використовують неспецифічні ранні методи лікування, призвели до покращення наслідків. Ці результати отримані з досліджень із застосуванням регідратації, аналгезії, профілактичних антибіотиків, нутриційної підтримки. Багато пацієнтів можна вилікувати без хірургічного втручання, але іноді операція важлива для корекції станів, які можуть виникнути при тяжкому перебігу. При цьому помітна тенденція до менш інвазивних підходів. Проте існує подальша потреба у високоякісніших дослідженнях, щоб визначити найкращі стратегії лікування.

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; Чуклін 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. Rosołowski 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. 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.
26. Seta T., Noguchi Y., Shikata S., Nakayama T. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors administered through intravenous infusion: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2014. Vol. 14. 102.
27. Zhou M., Chen B., Sun H. et al. The efficiency of continuous regional intraarterial infusion in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreatol.* 2013. Vol. 13. P. 212-215.

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 2)

Резюме. Хотя ожидаются специфические методы лечения больных острым панкреатитом и пока нет клинически полезного лабораторного маркера для мониторинга клинической траектории пациентов, были накоплены новые доказательства, касающиеся раннего лечения пациентов с этой патологией. Когда же у больных острым панкреатитом возникает инфицирование скоплений жидкости, некротических скоплений и отграниченных некрозов, может потребоваться интервенционное лечение. В статье представлен обзор современных национальных и международных

рекомендаций по острому панкреатиту, полученных из базы Medline с 2013 до 2020 года. Рассмотрены показания к лечению больных острым панкреатитом в отделениях интенсивной терапии, объем консервативной помощи. Освещены современные методы интервенционных вмешательств, базирующиеся на концепции step-up. Определен мини-инвазивный подход к лечению пациентов с острым билиарным панкреатитом.

Ключевые слова: острый панкреатит; рекомендации; лечение

S.M. Chuklin, 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 2)

Abstract. Although specific treatments for patients with acute pancreatitis are being anticipated and there is no clinically useful laboratory marker for monitoring the clinical trajectory of patients, new evidence has been accumulated regarding the early treatment of patients with this pathology. When patients with acute pancreatitis develop infection of fluid collection, necrotic collection, and wall-off necrosis, interventional treatment may be required. The article provides an overview of current national and international

recommendations for acute pancreatitis from the Medline database from 2013 to 2020. Indications for the management of acute pancreatitis patients in intensive care units and the volume of conservative care are considered. Modern methods of interventions are explained, based on the step-up concept. A mini-invasive approach to the treatment of patients with acute biliary pancreatitis has been identified.

Keywords: acute pancreatitis; guidelines; management

УДК 15.099+615.212+615.9

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212234

Маркова С.О.¹, Курділь Н.В.², Студзинська Я.В.¹, Ващенко Л.К.¹,
Пісоченко К.В.¹, Зацаринська О.І.¹, Прийма Т.В.¹

¹ Міська лікарня швидкої медичної допомоги, м. Миколаїв, Україна

² ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Діагностика й інтенсивна терапія гострого гепатиту, обумовленого парацетамолом: дослідження випадку

Резюме. Актуальність. На сьогодні отруєння парацетамолом є одним з найбільш поширених і небезпечних видів отруєння лікарськими засобами. В Україні кількість суїцидальних спроб за участю парацетамолу в 2018 році зросла вдвічі порівняно з 2017 роком. **Мета:** дослідити динаміку клінічних і лабораторних показників при отруєнні парацетамолом тяжкого ступеня, що ускладнилося розвитком гострої печінкової недостатності, та оцінити ефективність застосування антидотів і засобів фармакологічної корекції. **Матеріали та методи.** Випадок отруєння таблетками парацетамолу тяжкого ступеня у жінки 22 років. **Результати.** Громадянка Я., 22 років, з суїцидальною метою прийняла 110 таблеток парацетамолу і 10 таблеток снодійного засобу. Загальна доза парацетамолу перевищила 250 мг/кг маси тіла. Проведене промивання шлунка й очищення кишечника. Розпочата інфузійна терапія розчинами кристалолідів, глюкози, сорбітолу, натрію гідрокарбонату 4%. Призначене лікування: ацетилцистеїн (АЦЦ) (140 мг/кг/добу); тіоктова кислота (20 мг/кг/добу); силібінін (20 мг/кг/добу); адеметіонін (400 мг/добу); аргініну глутамат (40%, 5,0 мл/добу), дексаметазон (8 мг/добу). Через 24 години зареєстровано різке підвищення рівня ферментів АсАт, АлАт, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), явища коагулопатії. Зміни набули максимальних значень через 48 годин після надходження: АсАт — 19 740 Од/л (норма — до 32 Од/л), АлАт — 14 800 Од/л (норма — до 33 Од/л), ГГТП — 157 Од/л (норма — до 32 Од/л); протромбіновий індекс (ПТІ) — 13,0 %, міжнародне нормалізоване відношення — 4, активований частковий тромбoplastиновий час — 48. Відмічені пожовтіння склери очей і шкіри, збільшення живота, печінки, асцит, з'явилися кров'янисті виділення з піхви, зниження діурезу. Призначено свіжозаморожену плазму, вітамін К, етамзилат, фуросемід, спіронолактон, дексаметазон, пентоксифілін. На 5-ту добу лікування була відмічена позитивна динаміка біохімічних показників крові, а на 16-ту добу лікування пацієнтка була виписана в задовільному стані. **Висновки.** Проблема гострих отруєнь парацетамолом залишається актуальною в практиці лікаря-токсиколога. Використання антидоту — АЦЦ дає позитивний результат при своєчасному зверненні пацієнта за медичною допомогою. Токсичний гепатит, панкреатит і ниркова недостатність — типові ускладнення тяжкого отруєння парацетамолом і потребують складного комплексного лікування. Біологічними маркерами токсичного процесу є рівні в крові АсАт, АлАт, ГГТП і ПТІ.

Ключові слова: парацетамол; гострі отруєння; гостра печінкова недостатність; ацетилцистеїн

© «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: Курділь Наталія Віталіївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: kurdil_nv@ukr.net
For correspondence: Natalia Kurdil, PhD, Senior Research Fellow, State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Heroiv Oborony st., 6, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: kurdil_nv@ukr.net

Вступ

Отруєння парацетамолом, у літературі також відоме як отруєння ацетамінофеном, викликається надмірним вживанням лікарського засобу — парацетамолу (ацетамінофену). Уперше такі отруєння були описані в 1960-х роках. За останні 50 років світова медична бібліотека поповнилася численними даними щодо отруєння парацетамолом та його наслідків.

Слід зазначити, що епідеміологія отруєнь парацетамолом відрізняється в різних регіонах світу. На статистику отруєнь впливає політика призначення нестероїдних протизапальних і знеболюючих засобів в кожній окремій країні, ступінь контролю за їх рецептурним обігом. Однак, незважаючи на контроль, у США та Великій Британії парацетамол є найпоширенішою причиною передозувань і розвитку гострої печінкової недостатності, що потребує трансплантації донорської печінки.

Отруєння парацетамолом може статися як випадково, так і навмисно (спроба самогубства). Посилюють ризик отруєння алкоголізм, неправильне харчування та одночасний прийом інших лікарських засобів.

Незважаючи на глибокі знання механізмів клітинної і системної дії парацетамолу, наявність антидоту — ацетилцистеїну (АЦЦ), гострі отруєння нерідко перебігають вкрай тяжко, безпосередньо загрожуючи здоров'ю і життю потерпілого.

Особливо небезпечні отруєння парацетамолом для дітей. У віковій категорії до 5 років тяжкі випадки отруєнь парацетамолом без спеціального лікування нерідко призводять до смерті дитини.

Специфічна токсична дія парацетамолу проявляється відчуттям втоми, болю у животі, нудотою, пізніше — явищами гепатиту, порушенням згортання крові. Додатковими ускладненнями можуть бути ниркова недостатність, панкреатит, низький рівень цукру в крові, ацидоз, кома. При ранньому зверненні за медичною допомогою і своєчасному лікуванні печінкова недостатність розвивається в поодиноких випадках, а летальність становить близько 0,1 % випадків.

Разом з тим іноді для збереження життя пацієнта необхідно докласти чимало зусиль. Пацієнти з тяжкими отруєннями парацетамолом потрапляють не тільки до спеціалізованих центрів детоксикації і відділень токсикології, але й до відділень інтенсивної терапії звичайних районних, міських та обласних лікарень. Тому метою нашої роботи є оновлення знань лікарів, які надають медичну допомогу при невідкладних станах і гострих отруєннях, в питаннях діагностики й лікуванні отруєнь парацетамолом. Для розгляду нами підготовлено опис клінічного випадку отруєння парацетамолом.

Мета: дослідити динаміку клінічних і лабораторних показників при отруєнні парацетамолом тяжкого ступеня, що ускладнилося розвитком гострої печінкової недостатності, та оцінити ефективність застосування антидотів і засобів фармакологічної корекції.

Матеріали та методи

Випадок гострого побутового отруєння сумішшю медикаментів переважно гепатотоксичної дії (парацетамол, ацетамінофен) тяжкого ступеня. Проаналізо-

вані дані медичної карти стаціонарного хворого (форма № 003/о), залучені дані клінічних, лабораторних, функціональних методів дослідження. Лікувальні заходи проводилися в умовах спеціалізованого токсикотерапевтичного відділення лікарні швидкої медичної допомоги міста Миколаєва у 2018 році.

Результати

Парацетамол (ацетамінофен). Код АТС N02BE01. Фармакотерапевтична група: анальгетики та антипіретики. У людини доза 150 мг/кг є потенційно токсичною, а більше 250 мг/кг — потенційно смертельною [1]. Статистика свідчить, що в США і країнах Європи парацетамол є лідером за кількістю отруєнь, в тому числі з летальним кінцем [1, 2]. Парацетамол та ібупрофен включені Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку найбільш дієвих, безпечних та ефективних лікарських засобів, що знижує настороженість пацієнтів і медиків до можливих побічних ефектів.

Токсичність ацетамінофену є другою найпоширенішою причиною трансплантації печінки в усьому світі та найпоширенішою у США. Понад 700 випадків гострої печінкової недостатності реєструється як наслідок отруєння ацетамінофеном, що майже 50 % від усіх випадків гострої печінкової недостатності в США [3, 4]. Щороку ацетамінофен стає причиною 56 тисяч відвідувань відділень екстреної допомоги, 2600 госпіталізацій та 500 смертей, причому 50 % усіх отруєнь — ненавмисні передозування.

Парацетамол безпосередньо спричиняє близько 150 смертей на рік у Великій Британії. У травні 2019 року у Британському журналі клінічної фармакології була оприлюднена інформація про те, що у Великій Британії і ще в 7 європейських країнах передозування ацетамінофеном (парацетамолом) спричинило п'яту частину всіх випадків гострої печінкової недостатності, що призвело до необхідності трансплантації печінки (англ. *Acute Liver Failure leading to registration for liver Transplantation, ALFT*) [5].

У Франції ацетамінофен — «майже ексклюзивна причина трансплантації печінки, пов'язаної з гострим передозуванням ліків», пишуть співробітники кафедри фармакології в Університеті Бордо, Франція, та колеги [6, 7].

В Україні кількість суїцидальних спроб за участю парацетамолу у 2018 році зросла вдвічі порівняно з 2017 роком. Нові статистичні дані й погляд на проблему отруєнь парацетамолом були висвітлені в доповіді к.м.н., доц. Н.О. Волошиної «Гостре отруєння ацетамінофеном» на науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гепатології», що відбулася 16–17 травня 2019 року в «Охматдит» [8].

Таким чином, вищевикладене дозволяє розглядати отруєння парацетамолом як один із найбільш поширених і небезпечних видів отруєння лікарськими засобами.

Матеріали одного з клінічних спостережень пропонуємо до вашої уваги.

11.06.2018 року бригадою екстреної медичної допомоги у токсикотерапевтичне відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Миколаєва була доставлена громадянка Я., 22 років, студентка. Дівчину супрово-

джували родичі, які передали знайдені за її місцем проживання порожні упаковки від таблеток парацетамолу. Також родичі повідомили, що напередодні ввечері громадянка Я. з суїцидальною метою прийняла велику кількість різних таблеток, переважно парацетамолу. Окрім того, намагалася порізати вени на передпліччі.

Досліджуючи причини отруєння, лікарі з'ясували, що напередодні ввечері, після сварки з хлопцем, пацієнтка випила 200 мл коньяку і багато таблеток, в тому числі парацетамол і снодійні. Таблетки парацетамолу пацієнтка купила того ж дня в різних аптеках міста. Усього було придбано 110 таблеток (по 200, 350 та 500 мг) парацетамолу і 10 таблеток снодійного засобу. За приблизними розрахунками загальна доза прийнятого парацетамолу була в межах 250–500 мг/кг маси тіла.

Встановлений клінічний діагноз «гостре побутове отруєння сумішшю медикаментів (парацетамол, снодійні) тяжкого ступеня. Різані рани передплічч обох рук. Суїцидальна спроба».

Хірургами була виконана первинна хірургічна обробка рани передпліччя, після чого пацієнтка була госпіталізована до токсикологічного відділення.

Під час огляду: стан пацієнтки середньої тяжкості, пониженого харчування, в свідомості, однак на запитання відповідає неохоче. Температура тіла 36,6 °С; при аускультатії легень дихання везикулярне; частота серцевих скорочень — 86 за 1 хв; ритм синусовий; артеріальний тиск — 100/60 мм рт.ст.; шкіра та слизові звичайного кольору; живіт м'який, безболісний; при пальпації печінка не збільшена.

Проведено промивання шлунка, в промивних водах залишків їжі та таблеток не виявлено. Проведено очищення кишечника, призначені сорбенти. Взята кров на лабораторні дослідження. Розпочата інфузійна терапія розчинами кристаліодів, глюкози, сорбітолу, натрію гідрокарбонату 4%.

Призначено антидот — АЦЦ (ацетилцистеїн, 140 мг/кг на добу), гепатопротектори — тіоктова кислота (10 мг/кг/добу), силібінін (20 мг/кг/добу), засоби патогенетичної і симптоматичної терапії — адеметіонін (400 мг/добу), аргініну глутамат (40%, 5,0 мл/добу), дексаметазон (8 мг/добу).

Вже на ранок 12.06.2018 р. (через 12 годин після надходження до стаціонару) відмічені негативні зміни біохімічних показників крові: рівня білірубину, АсАт і

АлАт, гамма-глутамілтрансферази (ГГТП), протромбінового індексу (ПТІ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ).

Так, через 24 години після прийому медикаментів зареєстровано стрімке підвищення рівня АсАт — 1073 Од/л (норма — до 32 Од/л), АлАт — 1116 Од/л (норма — до 33 Од/л), ГГТП — 57 (норма — до 32 Од/л) та зниження ПТІ — 38,0 % (норма — 97–100 %), МНВ — 2 (норма — 0,85–1,35), АЧТЧ — 34 (норма — 24,0–34,0 с). Динаміка показників білірубину крові та його фракцій протягом лікування наведена на рис. 1.

Продовжено введення антидотів, внутрішньовенних (в/в) розчинів, прийом сорбентів і сольових послаблюючих засобів, очищення кишечника (очисні клізми), розпочата трансфузія свіжозамороженої плазми.

Незважаючи на лікування, стан пацієнтки продовжував погіршуватися. Через 48 годин після початку спостереження показники ферментів крові продовжували збільшуватися і на ранок 13.06.2018 р. досягли максимальних значень: АсАт — 19 740 Од/л, АлАт — 14 800 Од/л, ГГТП — 157 Од/л. Динаміка показників АсАт, АлАт, ГГТП протягом лікування наведена на рис. 2.

Разом із тим показник ПТІ критично знизився до 13,0 %, збільшилися показники МНВ — 4, АЧТЧ — 48. Динаміка показників ПТІ, АЧТЧ, МНВ протягом лікування наведена на рис. 3.

Одночасно з'явилися пожовтіння склери очей і шкіри, збільшення живота, печінки, ознаки асцити, кров'янисті виділення з піхви, зменшився діурез. Неврологічний стан хворої значно погіршився, відмічена загальмованість, негативізм.

При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини підтверджено збільшення розміру печінки і наявність вільної рідини в черевній порожнині.

Проведений консилиум, визначений план подальшого лікування. Прийнято рішення продовжити введення антидотів, сорбентів, розчинів глюкози, кристаліодів, свіжозамороженої плазми. До листа призначень були додані: вітамін К, етамзилат, фуросемід, спіронолактон, дексаметазон, пентоксифілін. Схема дозування антидотів і засобів фармакологічної корекції в процесі лікування пацієнтки наведена в табл. 1.

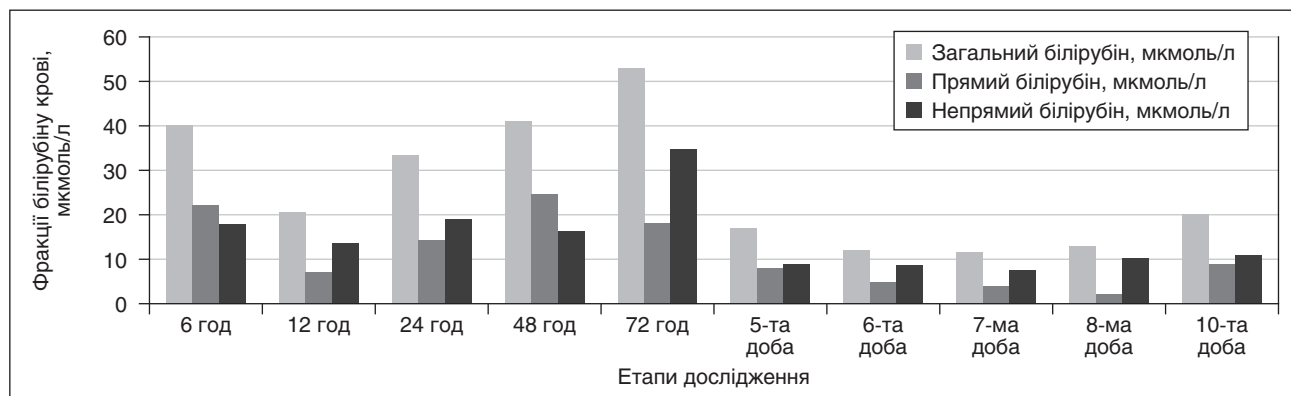


Рисунок 1. Динаміка білірубину крові та його фракцій протягом лікування

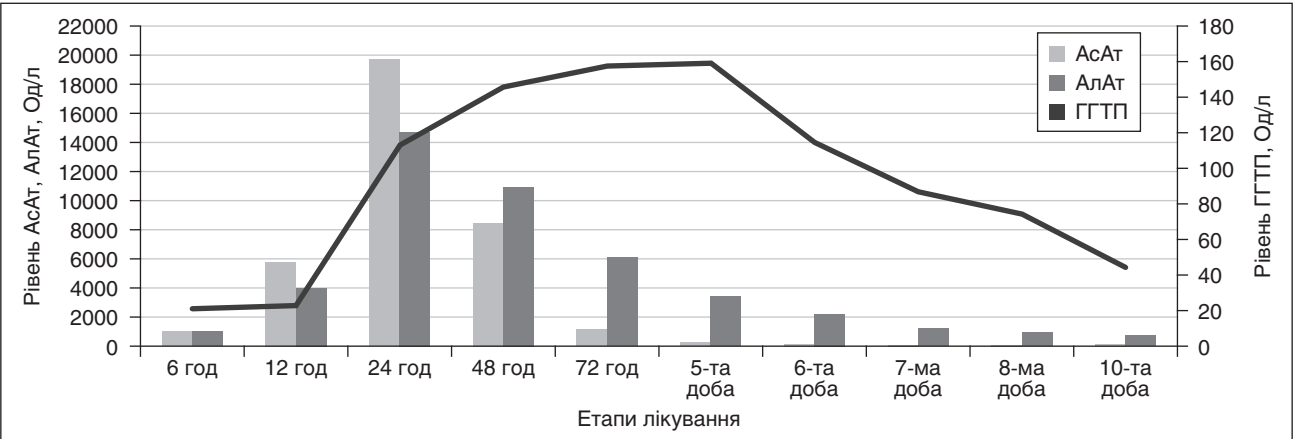


Рисунок 2. Динаміка показників АсАт, АлАт, ГГТП протягом лікування

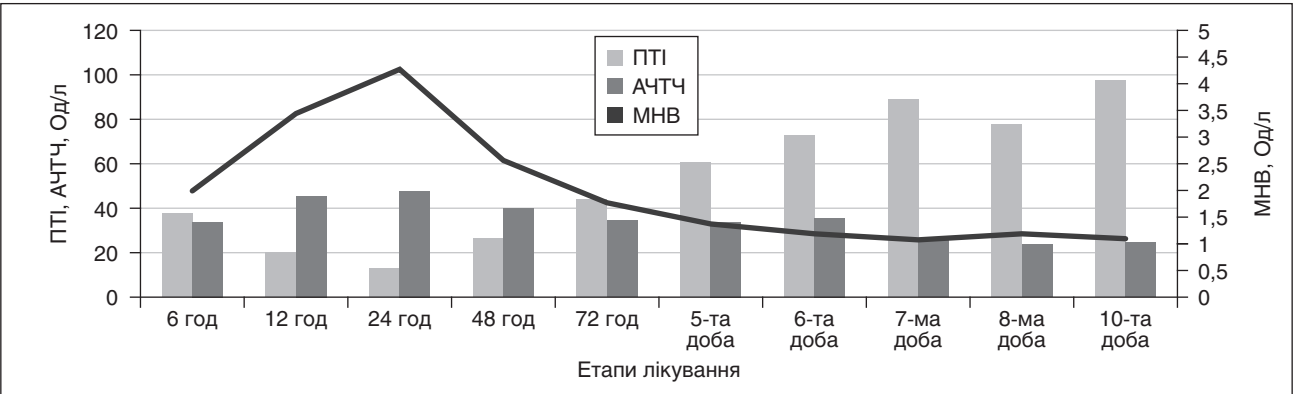


Рисунок 3. Динаміка показників ПТІ, АЧТЧ, МНВ протягом лікування

Таблиця 1. Схема дозування антидотів і засобів фармакологічної корекції в процесі лікування пацієнтки Я.

Доза за добу	6 год	12 год	24 год	48 год	72 год	5-та доба	6-та доба	7-ма доба	8-ма доба	10-та доба	14-та доба	16-та доба
АЦЦ, мг	6200	6200	6200	6200	6200	3000	3000	1200	1200	400	400	–
Силібінін, мг	1120	1120	1120	1120	1120	1120	1120	100	100	100	100	60
Тіоктова кислота, мг	600	600	600	600	600	600	300	100	20	20	20	20
Адеметіонін, мг	400	400	400	400	400	400	400	400	–	–	–	–
Аргініну глутамат 40%, мл	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	–	–	–	–
Дексаметазон, мг	8	8	8	8	8	8	8	8	8	4	2	–

Таблиця 2. Динаміка окремих біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан нирок пацієнтки Я., протягом періоду спостереження

Показник/термін лікування	6 год	12 год	24 год	48 год	72 год	5-та доба	6-та доба	7-ма доба	8-ма доба	10-та доба	14-та доба	16-та доба
Креатинін, ммоль/л	99	92	80,3	83	77	90	86	70	67	85	87	90
Сечовина, ммоль/л	4,3	4,2	3,7	3,7	3,7	4,6	4,8	4,2	4,4	5,6	5,2	5,7
Азот сечовини, ммоль/л	2	1,95	1,72	1,72	1,72	2,14	2,2	1,96	2,1	2,6	2,5	2,3
Залишковий азот, ммоль/л	14,41	14,07	12,4	12,4	12,4	15,4	16	14,1	14	19	17	16
рН сечі		5,27		5,3	5,31	5,4		5,6	5,8	5,7	6,0	
Калій, ммоль/л	2,4	2,4	2,6	2,7	3,1	3,4	2,7	4,7	5,0	5,0	5,1	5,0
Натрій, ммоль/л	136	132	133	134	134	135	136	135	134	131	134	135
Кальцій, ммоль/л	1,2	1,1	1,2	1,18	1,1	1,2	1,22	2,17	1,3	1,12	1,2	
Хлориди, ммоль/л				96	97		99	103		98	101	

Корекція об'єму в/в введених розчинів проводилася щодня згідно з лабораторними даними. Протягом 3–4 діб стан пацієнтки залишався без змін. Зберігалися явища гострої печінкової недостатності, коагулопатії, токсичної нефропатії, токсичної енцефалопатії.

На ранок 16.06.2018 р. (на п'яту добу лікування) була відмічена позитивна динаміка біохімічних показників крові. Знизилися показники АсАт — 240 Од/л, АлАт — 3495 Од/л, стабілізувався показник ПТІ — 61 %, відмічене збільшення добового діурезу.

На сьому добу стан хворої Я. стабілізувався, зменшилися явища енцефалопатії, хвора почала їсти, була відрегульована дієта. Однак ще залишалися нестабільними біохімічні показники крові.

Результати функціонального дослідження нирок (на 14-ту добу лікування): швидкість клубочкової фільтрації — 74,85 мл/хв, канальцевої реабсорбції — 97,4 мл/хв, креатинін сечі — 2,8 ммоль/л, добовий діурез (на фоні стимуляції салуретиками) — 2800 мл, рН сечі — 6,0. Динаміка окремих біохімічних показників крові пацієнтки, що характеризують функціональний стан нирок, протягом періоду спостереження наведена в табл. 2.

Повторне УЗД органів черевної порожнини також було проведене на 14-ту добу лікування. Відмічена позитивна динаміка. Печінка зменшилася в розмірі, підшлункова залоза і нирки — без патології; вільна рідина в черевній порожнині не виявлена. Пацієнтка була оглянута психіатром, надані рекомендації.

27.06.2018 р., на 16-ту добу після надходження до стаціонару, хвора була виписана в задовільному стані для продовження лікування та спостереження за місцем проживання. На момент виписки скарг не пред'являла. Було рекомендовано спостереження сімейного лікаря, дотримання дієти, прийом гепатопротекторів (силібінін), повторне УЗД органів черевної порожнини і контрольне дослідження біохімічних показників крові через 1 місяць.

Обговорення

Проблема гострих отруєнь парацетамолом залишається актуальною, що підтверджується чисельними публікаціями в міжнародних індексованих виданнях. Кожний випадок отруєння неповторний, а на розвиток патологічного стану впливають індивідуальні особливості організму постраждалого.

Основу диференціальної діагностики отруєння парацетамолом становить ретельний збір анамнезу: відомості про прийом токсичної дози отрути, про відсутність контакту з іншими гепатотоксичними речовинами (чотирихлористим вуглецем, дихлоретаном, блідою поганкою тощо), відсутність в анамнезі переливів компонентів крові, операцій, ін'єкцій, інших епідемічних факторів, що роблять можливим зараження вірусним гепатитом.

Основна увага спеціаліста має бути спрямована на клінічні ознаки отруєння. Основним методом лікування гострого отруєння парацетамолом є специфічна антидотна терапія, що найбільш ефективна в перші 12 годин з моменту прийому парацетамолу.

У світовій і вітчизняній практиці N-ацетилцистеїн (N-acetyl-L-cysteine, NAC, Acetylcysteine, LNAC) використовується як антидот. Механізм антидотної дії ацетилцистеїну заснований на здатності його реактивної групи SH зв'язувати хімічні радикали [9, 10]. Крім того, ацетилцистеїн сприяє посиленню синтезу глутатіону, що є особливо цінним при отруєнні парацетамолом. Тому призначення АЦЦ показано в усіх випадках прийому парацетамолу в дозі від 5 г у дорослих і від 100 мг/кг у дітей [11–14].

Таблетки АЦЦ, або їх розчин, призначаються в перші 12–72 години в дозі 140 мг/кг кожні 12 годин, у період понад 72 годин після отруєння призначається в дозі 70 мг/кг кожні 12 годин. Орієнтовна доза на добу становить 3000–6000 мг АЦЦ. У зв'язку з неприємним смаком розчину ацетилцистеїну рекомендується давати його разом з фруктовим соком. Розчинні шипучі форми препарату більш приємні на смак. Розчинені таблетки АЦЦ можна вводити в зонд при тяжкому стані хворого за відсутності в/в форм АЦЦ.

При в/в введенні АЦЦ початкова доза (140–150 мг/кг) додається до 250 мл 5% розчину глюкози і вводиться в/в краплинно повільно (протягом 1–2 годин) кожні 12 годин. Добова доза також становить близько 6000 мг АЦЦ.

Побічними ефектами можуть бути нудота і блювання. При внутрішньовенному введенні АЦЦ можливі алергічні реакції (почервоніння шкіри, висип, задуха, колапс). Для запобігання негативним явищам розчин АЦЦ слід вводити повільно.

Незважаючи на зниження ефективності специфічної терапії в більш пізні терміни, вважаємо доцільним її проведення навіть через 24–48 годин з моменту отруєння протягом не менше ніж 1–3 діб під контролем біохімічних показників крові (АсАт, АлАт, ПТІ).

Тривалість проведення специфічної терапії досі є предметом дискусії. При пероральному способі введення рекомендується її продовження протягом 72 годин, при внутрішньовенному введенні — 24–48 годин.

Сучасні дослідження дозволяють рекомендувати введення антидотів протягом усього періоду наявності парацетамолу в крові пацієнта.

Застосування методів екстракорпоральної детоксикації, на нашу думку, не вирішує проблему детоксикації при отруєнні парацетамолом. Однак окремі з методів (гемодіалізація й ультрафільтрація) можуть сприяти налагодженню водно-електролітного балансу, компенсувати ацидоз, зменшити набряки та послабити прояви інтоксикації [15–17].

Разом із тим за відсутності інформації щодо концентрації парацетамолу в плазмі крові не можна впевнено визначити необхідність гемодіалізу, при застосуванні якого період напіввиведення парацетамолу з плазми крові становить 1,5 години. Безперечно, у випадках розвитку гострого токсичного панкреатиту, ниркової недостатності на фоні глибокого ураження печінки за життєвими показаннями слід застосовувати високопоточний гемодіаліз та гемодіалізацію з використанням діалізаторів із високим коефіцієнтом ультрафільтрації.

Висновки

1. Проблема гострих отруєнь парацетамолом залишається актуальною в практиці лікаря-токсиколога у зв'язку із суттєвим збільшенням чисельності таких отруєнь серед пацієнтів різних вікових груп.

2. Наявність антитоту — АЦЦ забезпечує ефективне лікування при своєчасному зверненні пацієнта за медичною допомогою.

3. Розвиток токсичного гепатиту (іноді — панкреатиту та ниркової недостатності) є типовим ускладненням тяжкого отруєння парацетамолом і потребує складного комплексного лікування. Як біологічні маркери ефективності лікування пацієнтів з отруєнням парацетамолом можуть бути використані рівні АсАт, АлАт, ГГТП, ПТІ в крові пацієнта.

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

Список літератури

1. Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning. Evidence Based Review. Electronic resource. URL: https://www.doctors.net.uk/_datas-tore/ecme/mod1145/paracetamol_poisoning_EBR_ch_v01.pdf (Accessed: 09/21/2019).
2. Chiew A.L., Gluud C., Brok J., Buckley N.A. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 Feb. 2018(2). CD003328. Electronic resource. doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3 (Accessed: 09/21/2019).
3. Mason C.L., Leedale J., Tasoulis S., Jarman I., Antoine D.J., Webb S.D. Systems Toxicology Approach to Identifying Paracetamol Overdose. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2018. 7(6). 394-403.
4. Lee W.M. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. *Hepatology.* 2004. 40(1). 6-9.
5. Park B.K., Dear J.W., Antoine D.J. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ Clin. Evid.* 2015. 2015. 2101.
6. Larrey D., Meunier L., Pageaux G.-P., Maleyran S., Miccon S., Lorrain S., Lassalle R., Moore N. Drug exposure and risk of

Acute Liver Failure leading to registration for liver Transplantation (ALFT): Results of the SALT III study in adults in France. *Journal of Hepatology.* 2018. 68(1). 587-588.

7. Caparrotta T.M., Antoine D.J., Dear J.W. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2018. 74(2). 147-160.

8. Волошина Н.О. Гостре отруєння ацетамінофеном. Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання дитячої гепатології» (16–17 травня 2019 року). Електронний ресурс. URL: http://mediamed.com.ua/hepatology2019_presentation.

9. Ramachandran A., Jaeschke H. Acetaminophen Hepatotoxicity. *Semin. Liver Dis.* 2019. 39(2). 221-234.

10. Nguyen V. Calculated decisions: King's College Criteria for Acetaminophen Toxicity. *Emerg. Med. Pract.* 2018. 20(4). S1-S2.

11. Jaeschke H., Duan L., Akakpo J.Y., Farhood A., Ramachandran A. The role of apoptosis in acetaminophen hepatotoxicity. *Food Chem. Toxicol.* 2018. 118. 709-718.

12. Moles A., Torres S., Baulies A., Garcia-Ruiz C., Fernandez-Checa J.C. Mitochondrial-Lysosomal Axis in Acetaminophen Hepatotoxicity. *Front. Pharmacol.* 2018. 9. 453.

13. Hendrickson R.G. What is the most appropriate dose of N-acetylcysteine after massive acetaminophen overdose? *Clin. Toxicol. (Phila).* 2019, Feb 19. 1-6.

14. Kennon-McGill S., McGill M.R. Extragepatic toxicity of Acetaminophen: critical evaluation of the evidence and proposed mechanisms. *J. Clin. Transl. Res.* 2018. 3(3).

15. He Y.H., Lu L., Wang Y.F., Huang J.S., Zhu W.Q., Guo Y., Li C.X., Li H.M. Acetaminophen-induced acute pancreatitis: A case report and literature review. *World J. Clin. Cases.* 2018. 6(9). 291-295.

16. Marin T.M., de Carvalho Indolfo N., Rocco S.A., Basei F.L., de Carvalho M., de Almeida Gon alves K., Pagani E. Acetaminophen absorption and metabolism in an intestine/liver microphysiological system. *Chem. Biol. Interact.* 2019. 299. 59-76.

17. Wong A., Tong R.L.K., Ryan L., Crozier T., Gaudins A. The use of sustained low efficiency dialysis (SLED) in massive paracetamol overdose. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2018. 56(3). 229-231.

Отримано/Received 04.02.2020

Рецензовано/Revised 13.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2020 ■

Маркова С.О.¹, Курдиль Н.В.², Студзинская Я.В.¹, Ващенко Л.К.¹, Писоченко К.В.¹, Зацаринская Е.И.¹, Прийма Т.В.¹

¹ Городская больница скорой медицинской помощи, г. Николаев, Украина

² ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

Диагностика и интенсивная терапия острого гепатита, обусловленного парацетамолом: клиническое наблюдение

Резюме. Актуальность. На сегодняшний день отравление парацетамолом является одним из наиболее распространенных и опасных видов лекарственных отравлений. В Украине количество суицидальных попыток с участием парацетамола в 2018 году выросло вдвое по сравнению с 2017 годом. **Цель:** исследовать динамику клинических и лабораторных показателей при отравлении парацетамолом тяжелой степени, осложненном развитием острой печеночной недостаточности, и оценить эффективность применения антидотов и средств фармакологической коррекции. **Материалы и методы.** Случай отравления таблетками парацетамола тяжелой степени у женщины 22 лет. **Результаты.** Гражданка Я., 22 лет, с суицидальной целью приняла 110 таблеток парацетамола

и 10 таблеток снотворного средства. Общая доза принятого парацетамола превысила 250 мг/кг массы тела. Проведено промывание желудка и кишечника. Начата инфузионная терапия растворами кристаллоидов, глюкозы, сорбитола, натрия гидрокарбоната 4%. Назначено лечение: ацетилцистеин (АЦЦ) (140 мг/кг/день), тиоктовая кислота (20 мг/кг/день), силибинин (20 мг/кг/день), адеметионин (400 мг/день), аргинина глутамат (40%, 5,0 мл/день), дексаметазон (8 мг/день). Через 24 часа зарегистрированы высокие уровни ферментов АсАт, АлАт, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), явления коагулопатии. Изменения достигли максимальных значений через 48 часов после поступления: АсАт — 19 740 Ед/л (норма — до 32 Ед/л), АлАт — 14 800 Ед/л (норма — до 33 Ед/л),

ГГТП — 157 Ед/л (норма — до 32 Ед/л); протромбиновий індекс (ПТИ) — 13,0 %, міжнародне нормалізованне відношення — 4, активоване частинне тромбопластинове время — 48. Отримані пожелтіння склер і шкіри, збільшення жовтоти, печінки, асцит, з'явилися кров'янисті виділення з влагалища, зменшення діурезу. Назначені свіжезаморожена плазма, вітамін К, етамзілат, фуросемід, спіронолактон, дексаметазон, пентоксифілін. На 5-е сутки лікування почалась нормалізація біохімічних показателів крові, а на 16-е сутки лікування пацієнтка була виписана в задовільному стані. **Висновки.** Проблема гострих

отравлений парацетамолом залишається актуальною в практиці лікаря-токсиколога. Використання антидоту — АЦЦ дає позитивний результат при своєчасному зверненні пацієнта за медичною допомогою. Токсический гепатит, панкреатит і печінкова недостатність — типові ускладнення важкого отравлення парацетамолом і потребують складного комплексного лікування. Біологічними маркерами токсического процесу є рівні в крові АсАт, АлАт, ГГТП і ПТИ.

Ключові слова: парацетамол; гострі отравлення; гостра печінкова недостатність; ацетилцистеїн

S.O. Markova¹, N.V. Kurdil², Ya.V. Studzinskaya¹, L.K. Vashchenko¹, K.V. Pesochenko¹, O.I. Zatsarinskaya¹, T.V. Priyma¹

¹ City Emergency Hospital, Mykolaiv, Ukraine

² State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Diagnosis and intensive care of acute paracetamol-induced hepatitis: a case study

Abstract. Background. Today paracetamol poisoning is one of the most common and most dangerous types of drug poisoning. In Ukraine, the number of suicide attempts involving paracetamol in 2018 has doubled compared to 2017. The purpose was to investigate the dynamics of clinical and laboratory indicators for severe paracetamol poisoning, complicated by the development of acute liver failure, and evaluate the effectiveness of the use of antidotes and pharmacological remedies. **Material and methods.** The article presents a case of severe paracetamol tablets poisoning in a 22-year old woman. The treatment was conducted in the toxic-therapeutic department of the hospital of emergency medical aid of the city of Mykolaiv in 2018. Data of clinical, laboratory, functional research methods was analyzed. **Results.** In June 2018, a 22-year woman, a student, admitted to the toxic-therapeutic department of the emergency hospital in Mykolaiv. Relatives informed that on the eve of the evening the woman had swallowed a large number of various pills, mainly paracetamol, for suicidal purposes. She also tried to cut the veins in her forearm. The patient bought paracetamol tablets the same day at various drugstores in the city; 110 tablets (200, 350, and 500 mg) of paracetamol and 10 sleeping pills were purchased. According to approximate estimates, the total dose of paracetamol taken exceeded 250 mg/kg body weight. Diagnosis: acute household drugs poisoning (paracetamol, hypnotics). Suicidal attempt. Cut wounds of forearms of both hands. The gastric lavage and bowel cleansing were carried out. There were prescribed the antidote — ACC (acetylcysteine, NAC — 140 mg/kg/day); hepatoprotective remedies: thioctic acid (20 mg/kg/day), silibinin (20 mg/kg/day), ademetionine (400 mg/day), arginine glutamate (40%, 5.0 ml/day), dexamethasone (8 mg/day). After 24 hours, there developed a sharp increase in the level of ASAT — 1073 U/l (normal — up to 32 U/l), ALAT — 1116 U/l (normal — up to 33 U/l), GGTP — 57 (normal — up to 32 U/l) and decrease in prothrombin index (PTI) — 38.0 % (normal — 97–100 %), INR — 2 (normal — 0.85–1.35), APTCH — 34 (normal — 24.0–34.0 sec.). After 48 hours, the indicators reached maximum values: ASAT — 19,740 U/l, ALAT — 14,800 U/l, GGTP — 157 U/l. However, the indicator of PTI critically decreased to 13.0 %, indicators of INR increased — 4, APTCH — 48. At the same time, yellowing of the sclera of the eyes and skin developed; the enlargement of the abdomen, liver, ascites were observed; bloody vaginal discharge and decreased urine output appeared. The neurological status of the patient worsened; drowsiness and negativism were noted. During the ultrasound examination of abdominal organs, enlargement of the liver and the presence of free fluid were noted. After a consultation, it was decided to continue the treatment with antidotes, sorbents, glucose solutions, crystalloids, fresh frozen blood plasma. Besides, there were prescribed vitamin K, etamsylate, furosemide, spironolactone, dexamethasone, and pentoxifylline. On the fifth day of treatment, the positive dynamics of blood biochemical parameters was noted. ASAT — 240 U/l, ALAT — 3,495 U/l, PTI — 61 %

stabilized, daily diuresis increased. On the 14th day of treatment, the second examination of abdominal organs showed positive dynamics, the normal size of the liver, pancreas, and kidney had no pathology; free fluid in the abdomen was not detected. A psychiatrist examined the patient. On the 16th day of treatment, the patient was discharged in satisfactory condition. At the time of discharge, the patient did not have any complaints. Consultation of a family physician, diet, and hepatoprotectors (silibinin) were recommended for one month. Abdominal ultrasound control and laboratory control of blood biochemical parameters were recommended to be performed one month later. The specialist's focus should be on the clinical signs of poisoning. The basic treatment for acute paracetamol poisoning is a specific antidote therapy, which is most effective in the first twelve hours after taking acetaminophen. In the world and domestic practice, ACC — N-acetylcysteine (N-acetyl-L-cysteine, NAC, acetylcysteine, LNAC) is used as an antidote. The mechanism of the antidote action of acetylcysteine is based on the ability of its SH reactive group to bind chemical radicals. Besides, acetylcysteine enhances the synthesis of glutathione, which is particularly valuable for paracetamol poisoning. Therefore, the use of ACCs is indicated in all cases of taking paracetamol at a dose of 5 g in adults and 100 mg/kg in children. ACC tablets or a solution are given in the first 12–72 hours at a dose of 140 mg/kg every 12 hours, for more than 72 hours after poisoning it is administered at a dose of 70 mg/kg every 12 hours. The estimated daily dose is 3,000–6,000 mg of ACC. Despite the decrease in the effectiveness of specific therapy at a later date, we consider it advisable to conduct even after 24–48 hours from the moment of poisoning for at least 1–3 days under the control of blood biochemical parameters (ASAT, ALAT, PTI). The duration of specific therapy is still a matter of debate. With the oral administration, it is recommended to continue for 72 hours, with intravenous administration within 24–48 hours. Current studies suggest the administration of antidotes throughout the paracetamol presence in a patient's body. The use of extracorporeal treatment, in our opinion, does not solve the problem of detoxication after paracetamol poisoning. However, some of the methods (hemodiafiltration, hemodialysis, and ultrafiltration) can help to correct the water-electrolyte balance, compensate for acidosis, reduce swelling and the effects of intoxication. **Conclusions.** The problem of acute paracetamol poisoning remains urgent in toxicology practice due to a significant increase in the number of such poisonings among patients of different age groups. Using an antidote, ACC (acetylcysteine, NAC) is effective in case of timely treatment of patients. The development of toxic hepatitis, pancreatitis and renal failure are typical complications of acute paracetamol poisonings and require complex treatment. The biomarkers of the toxic process are ASAT, ALAT, GGTP in blood, PTI, and INR.

Keywords: paracetamol; acute poisoning; acute liver failure; acetylcysteine

придаточных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, глазничной щели, верхней и нижней челюстей, а также воспалительные и дегенеративные заболевания в проекции височно-нижнечелюстного сустава.

Диагностика:

- Диагностика:**
- детальный общеклинический и неврологический осмотр;
 - лабораторные исследования (общий анализ крови; уровень глюкозы в крови);
 - консультация отоларинголога, офтальмолога;
 - консультация хирурга-стоматолога (по показаниям);
 - консультация нейрохирурга и психиатра (по показаниям);
 - оценка характеристик боли по шкалам;
 - МРТ/КТ головного мозга в сосудистом режиме.

Лечение

Направлено на выявление и санацию основного заболевания.

- Препаратами первого ряда в лечении неврозита трюнического нерва являются противосудорожные средства:
- габапентины: неиралгин 600-1200 мг в сутки;
 - прегабалины: лирика 150-300 мг в сутки;
 - карбамазепины: финлепсин, тегретол 200мг 1-2 раза в сутки, увеличивая постепенно дозу до получения оптимального терапевтического эффекта.
- Препаратом второго ряда является финитон. Принимается в начальной дозе 50-100мг 2-3 раза в день, с увеличением дозы на 100мг каждые два дня, не превышая максимальную дозу в 400 мг.

При отсутствии желаемого терапевтического эффекта рекомендовано назначение средств третьего ряда, обычно в сочетании с препаратами первого и второго ряда.

Наиболее успешно применяется баклофен в начальной дозе 5 мг 3-раза в день с постепенным увеличением дозы до 15 мг. Максимальная доза препарата не должна превышать 80 мг в сутки.

В случае формирования сосудисто-нервного конфликта, компрессии ствола нерва опухолью, а также при отсутствии стойкого терапевтического эффекта, рекомендуется проведение операции.

рапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии рекомендована консультация нейрохирурга с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Методы хирургического лечения тригеминальной невралгии:

- чрескожная термокоагуляция
- чрескожная инъекция глицерина в тригеминальную цистерну;
- микроваскулярная декомпрессия;
- чрескожная компрессия ганглиона с помощью баллона и стереотаксического облучения корешочного нерва.

Неврит лицевого нерва

Неврит (невропатия) лицевого нерва или паралич Белла, — воспалительное поражение лицевого нерва с развитием пареза или паралича мышц лица.

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция. Провоцирующие факторы возникновения заболевания — переохлаждение и сквозняки, особенно при езде в автомобиле с открытым окном или длительном нахождении под кондиционером.

Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неопластических процессов на основании слюнной железы. В стоматологической практике причиной неврита может быть травматизация нижнелюбного нерва во время вмешательства.

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением неврита лицевого нерва является паралич (па-

В большинстве случаев неврит носит односторонний характер. Нередко пациенты в начале заболевания на стороне поражения отмечают легкие боли и покалывания в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне ядра лицевого нерва (например, при стволовой форме полиомиелита):

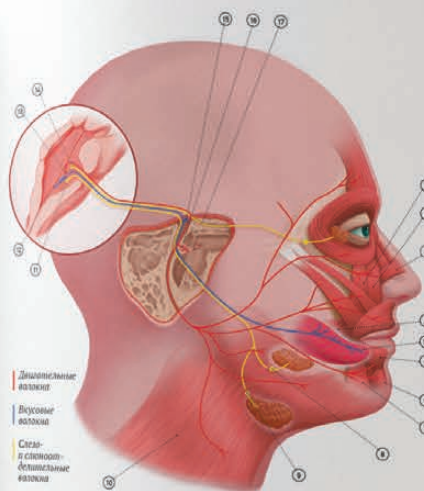


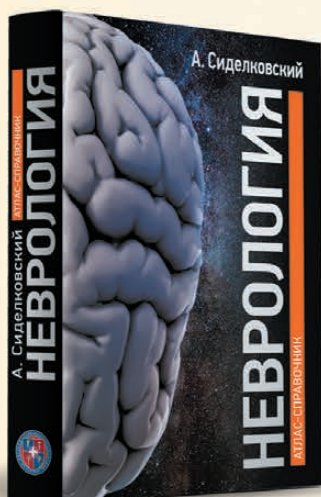
Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема). 1 — щечная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подязычный нерв; 9 — поднижнечелюстной узел; 10 — мышца, поднимающая щеку (платизма); 11 — второе слюноотделительное ядро; 12 — ядро одиночного пути; 13 — двигательное ядро лицевого нерва; 14 — слезное ядро; 15 — коллатеральный путь; 16 — стигматический нерв; 17 — большой каменистый нерв; 18 — язык

важно помнить
Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологический стационар

Правильный чертёжный процесс

Правильные черепные нервы

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



По вопросам приобретения книги
«Неврология: атлас-справочник»
обращайтесь по тел.:

(067) 675 71 04,
(044) 223 27 42,
(099) 095 24 94,
(067) 325 10 26

Предлагаемый атлас-справочник содержит краткие и вместе с тем исчерпывающие сведения об основных нозологических формах неврологических расстройств, симптомах и синдромах, представленных в лаконичном текстовом и ярком иллюстративном формате, включающем уникальные рисунки, фотографии, схемы и инфографику, что облегчает восприятие материала.

Используя современные диагностические и лечебные протоколы, специалист сможет выбрать наиболее оптимальную тактику индивидуальной терапии с учетом требований доказательной медицины.

Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

Значительное место занимает описание прионных заболеваний нервной системы, психосоматических расстройств, синдрома хронической усталости, поражения нервной системы при нарушениях обмена веществ и воздействии физических факторов, а также экзогенных интоксикаций и неотложных состояний в неврологии.

Раскрыты основы хрономедицины в неврологии и методы современной нейрореабилитации.

В приложениях специалист может найти часто используемые в практической деятельности диагностические шкалы, показатели общеклинических исследований, терминологический словарь и краткий русско-английский медицинский разговорник.

Атлас-справочник будет полезен неврологам, нейрохирургам, психиатрам, врачам общей практики — семейным врачам, терапевтам, студентам старших курсов высших медицинских учебных заведений, а также врачам в процессе последипломного образования.

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. Форманазначення: анагетик, нестероїдні протизапальні та протирематичні засоби. Код АТХ M01A E12. **ДЕКСАЛГІН®. Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма:** Таблетка, вкрита плівковою оболонкою. **Показання:** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, мігрені, менструальний біль, біль при менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози:** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Додаткова доза не повинна перевищувати загальну добову дозу препарату. Якщо препарат можна вжити до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективного дозу протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. **Побічні реакції:** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін®. **Виробник:** Laboratorios Menarini S.A., Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг. Політискс ед Сервісес С.Р.Л. В'я Калмо ді Пале, 67100 Л'Аква (Італія).

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкції містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (загальна кількість декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма:** Розчин для ін'єкції. **Показання:** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе, наприклад, при післяопераційних болях, нирковій коликах та болю в попереку. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗП) 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-П'ю). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі. Рекомендована 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 в період гострого болю (не довше 2 днів). Пацієнти слід перевести на пероральне застосування анагетиків, 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. **Виробник:** Laboratorios Menarini S.A., Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг. Політискс ед Сервісес С.Р.Л. В'я Калмо ді Пале, 67100 Л'Аква (Італія).

ДЕКСАЛГІН® САСШЕ. Склад: декскетопрофену трометамолу 1 однократовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма:** Гранули для орального розчину. **Показання:** Короткотривале лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, мігрені, менструальний біль, біль при менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза, яку застосовують дорослим, становить 25 мг з інтервалом 8 годин. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменш ефективного дозу впродовж мінімального часу, необхідного для покращення стану. Перед застосуванням розчинити вміст 1 пакета у скляній воді та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приміняти вмісту після приготування. Препарат Дексалгін® саше призначений тільки 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. **Виробник:** Laboratorios Menarini S.A., Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія.

Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін®. **Від 11.01.2019 № 81.** Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше. **Від 14.11.2019 № 2283.** Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ІН'ЄКТ. **Від 30.05.2019 № 1212.** ¹ Sanchez-Carpela J, et al. Comparison of dextketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ² Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dextketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ³ Marenco JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dextketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁴ Metscher B, et al. Dextketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortsch Med Onq 2001; 118:147-151. ⁵ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dextketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁶ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dextketoprofen Trometamol and Mepredine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013; May 9, 1-8. ⁷ Karaman Y, et al. Efficacy of Dextketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ⁸ Дексалгін® та Дексалгін® ІН'ЄКТ є першими лікарськими засобами на Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофену» (Market research system «Pharmstandart», ТОВ «Моріон», 2003-2016, M01A market). ⁹ Показання. Симптоматичне лікування гострого болю від легкого до помірного ступеня тяжкості. ¹⁰ Дексалгін® саше до болю середньої та високої (Дексалгін® ІН'ЄКТ) інтенсивності. ¹¹ Пацієнтам особливих груп (літнього віку, при порушенні функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушенні функції нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. 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. **ДЕКСАЛГІН®** не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короткотривалого застосування, тому його слід застосовувати тільки в період гострого болю (не довше 2 днів). Пацієнти слід перевести на пероральне застосування анагетиків, якщо це можливо. **ДЕКСАЛГІН® САСШЕ** призначений тільки для короткотривалого застосування, необхідного для усунення симптомів.

BERLIN-CHEMIE MENARINI Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березинівська, 29,
тел. (044) 354-1777, факс: (044) 354-1778

