

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 16, № 6, 2020

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 16, № 6, 2020


ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ В ЛІКУВАННІ ГРДС:
ЗА І ПРОТИ

НЕІНВАЗИВНА ВЕНТИЛЯЦІЯ ЛЕГЕНЬ

ДІАФРАГМАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ДІТЕЙ
НА ШТУЧНІЙ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАХОДІВ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
ТА ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ ДЕТОКСИКАЦІЇ
ПРИ КОМБІНОВАНИХ ОТРУЄННЯХ МЕТАДОНОМ

КЛЮЧОВІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ
ТЯЖКОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ
ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ


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

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРУ:
ПРОБЛЕМИ
НЕВІДКЛАДНОЇ
МЕДИЦИНИ**

6

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

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

🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ, вул. Ломоносова, 71-Б

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, № 6, 2020

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



mif-ua.com



journals.urau.ua

МЕДИЦИНА

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Medicina neotložnyh sostoânij

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 16, № 6, 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 № 6 від 14.09.2020

Українською, російською та англійською мовами

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

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 15,35
Тираж 12 000 прим. Зам. 2020-mns-109

Адреса редакції:

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

Видавець Заславський О.Ю.

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

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

Головний редактор

Ніконов В.В.

Науковий редактор

Бойко В.В. (Харків, Україна)

Редакційна колегія

Авдосьєв Ю.В. (Харків, Україна)
Більченко О.В. (Харків, Україна)
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)
Лاخно І.В. (Харків, Україна)
Лоскутов О.А. (Київ, Україна)
Михайлузов 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)
Мионов 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	6	Appeal of editor-in-chief	6
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Науковий огляд

Scientific Review

<i>Мищук В.Р. (Львів, Україна)</i> Глюкокортикостероїди в лікуванні ГРДС: за і проти. Огляд літератури	7	<i>V.R. Mishchuk (Lviv, Ukraine)</i> Glucocorticoids in the treatment of acute respiratory distress syndrome: pros and cons. Literature review	7
<i>Литовченко А.Н., Белозеров И.В., Олейник Г.А., Литовченко Е.Ю. (Харьков, Україна)</i> Вітамін D і ожогова травма	13	<i>A.M. Lytovchenko, I.V. Beloziorov, G.A. Oliynyk, O.Yu. Lytovchenko (Kharkiv, Ukraine)</i> Vitamin D and burn injury	13
<i>Купріненко Н. (Київ, Україна)</i> Місце фторхінолону левофлоксацину в лікуванні пневмонії, викликаній коронавірусом SARS-CoV-2, з точки зору сучасних рекомендацій	21	<i>N. Kuprinenko (Kyiv, Ukraine)</i> The place of levofloxacin, a fluoroquinolone, in the treatment of pneumonia caused by coronavirus SARS-CoV-2 in terms of current recommendations	21

Лекція

Lecture

<i>Арустамян О.М., Ткачишин В.С., Кондратюк В.Є., Алексійчук О.Ю., Думка І.В., Ткачишина Н.Ю. (Київ, Україна)</i> Отруєння селеном і його сполуками у промисловості й побуті	26	<i>O.M. Arustamian, V.S. Tkachyshyn, V.E. Kondratiuk, O.Yu. Aleksiychuk, I.V. Dumka, N.Yu. Tkachyshyna (Kyiv, Ukraine)</i> Poisoning with selenium and its compounds in the industry and household conditions	26
<i>Підгірний Я.М. (Львів, Україна)</i> Неінвазивна вентиляція легень (лекція)	33	<i>Ya.M. Pidhirnyi (Lviv, Ukraine)</i> Noninvasive ventilation (lecture)	33
<i>Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Канчура Т.В., Панченко Г.В., Белоцерковец О.В., Усенко А.А. (Дніпр, Україна)</i> Место коммуникативных навыков в клинической практике врача-анестезиолога	39	<i>L.V. Usenko, L.A. Maltseva, T.V. Kanchura, G.V. Panchenko, O.V. Belotserkovets, A.A. Usenko (Dnipro, Ukraine)</i> The place of communication skills in the clinical practice of an anesthesiologist	39

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Рушай А.К., Мартинчук О.О., Байда М.В., Жагдаль А.А. (Київ, Україна)</i>	<i>A.K. Rushay, A.A. Martynchuk, M.V. Baida, A.A. Zhagdal (Kyiv, Ukraine)</i>
Мультимодальне знеболювання як складова частина лікувального комплексу у хворих із незрошенням кісток гомілки в періопераційному періоді 46	Multimodal anesthesia as an integral part of treatment in patients with tibial nonunion in the perioperative period 46
<i>Філик О.В. (Львів, Україна)</i>	<i>O.V. Filyk (Lviv, Ukraine)</i>
Діафрагмальна дисфункція у дітей на штучній вентиляції легень: проспективне обсерваційне когортне дослідження 50	Diaphragmatic dysfunction in mechanically ventilated children: a prospective observational cohort study 50
<i>Андрющенко В.В., Курділь Н.В., Калиш М.М., Струк В.Ф., Падалка В.М. (Київ, Україна)</i>	<i>V.V. Andryushchenko, N.V. Kurdil, M.M. Kalish, V.F. Struk, V.M. Padalka (Kyiv, Ukraine)</i>
Обґрунтування заходів інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації при комбінованих отруєннях метадонном 60	Substantiation of intensive care and extracorporeal detoxification measures for combined methadone poisonings 60
<i>Мерза Р.О., Підгірний Я.М. (Львів, Україна)</i>	<i>R.O. Merza, Ya.M. Pidhirnyi (Lviv, Ukraine)</i>
Дискусійні питання механічної вентиляції легень у хворих із черепно-мозковою травмою, ускладненою респіраторним дистрес-синдромом 69	Discussion issues of mechanical ventilation in patients with traumatic brain injury complicated by respiratory distress syndrome 69
<i>Стаднік С.М., Сайко О.В., Думченко О.І. (Львів, Україна)</i>	<i>S.M. Stadnik, O.V. Saiko, O.I. Dumchenko (Lviv, Ukraine)</i>
Нейронспецифічна єнолаза як маркер пошкодження мозкової тканини у пацієнтів з ішемічним інсультом 72	Neuron-specific enolase as a marker of cerebral tissue lesion in patients with ischemic stroke 72
<i>Гарбар М.О., Фесенко У.А., Підгірний Я.М., Світлик Ю.О., Світлик Г.В. (Львів, Україна)</i>	<i>M.O. Harbar, U.A. Fesenko, Ya.M. Pidhirnyi, Y.O. Svitlyk, H.V. Svitlyk (Lviv, Ukraine)</i>
Аналіз періопераційного ведення пацієнтів зі супутньою серцево-судинною патологією при некардіальних операційних втручаннях 78	Analysis of perioperative management of patients with cardiovascular pathology before non-cardiac surgery 78
<i>Загуровський В.М., Калайтан Н.Л., Строна О.В. (Харків, Україна)</i>	<i>V.M. Zagurovsky, N.L. Kalaytan, Y.V. Strona (Kharkiv, Ukraine)</i>
Стрес та якість життя після перенесеної транзиторної ішемічної атаки 83	Stress and quality of life after suffering a transient ischemic attack 83
<i>Вишинська М.Б. (Львів, Україна)</i>	<i>M.B. Vyshynska (Lviv, Ukraine)</i>
Аспекти застосування транексамової кислоти в пацієнтів із політравмою 91	Aspects of tranexamic acid use in patients with severe trauma 91

<i>Барса М.М., Семенчук К.П., Підгірний Я.М.</i> (Львів, Рівне, Україна)	<i>M.M. Barsa, K.P. Semenchuk, Ya.M. Pidhirnyi</i> (Lviv, Rivne, Ukraine)
Періопераційний менеджмент хірургічної корекції сколіотичної деформації хребта та застосування фармакокінетичного та фармакодинамічного підходів у дозуванні препаратів для анестезії 95	Perioperative management of scoliosis correction and application of pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches in dosing of anaesthetic drugs 95
<i>Перова-Шаронова В.М. (Львів, Україна)</i>	<i>V.M. Perova-Sharonova (Lviv, Ukraine)</i>
Вплив методів післяопераційного знеболювання на моторну функцію шлунково-кишкового тракту в дітей із перитонітом, ускладненим інтраабдомінальною гіпертензією 102	The effect of postoperative analgesia methods on gastrointestinal motility in children with peritonitis complicated with intra-abdominal hypertension 102
<i>Бондар Р.А. (Вінниця, Україна)</i>	<i>R.A. Bondar (Vinnytsia, Ukraine)</i>
Аналіз впливу факторів ризику на розвиток ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції після отоларингологічних операцій в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією 109	Analysis of the influence of risk factors on the development of early postoperative cognitive dysfunction after otolaryngological operations under general anesthesia with controlled hypotension 109
<i>Худолій С.О., Зяблицев С.В.</i> (Київ, Україна)	<i>S.A. Khudoley, S.V. Ziablitsev</i> (Kyiv, Ukraine)
Експериментальне моделювання холінореактивності головного мозку при черепно-мозковій травмі: вплив на центральну гемодинаміку 116	Experimental modeling of cholinoreactivity in traumatic brain injury: influence on central hemodynamic 116
<i>Мынка Н.В. (Днепр, Україна)</i>	<i>N.V. Mynka (Dnipro, Ukraine)</i>
Операционный стресс-ответ в малоинвазивной хирургии 122	Surgically induced stress response in mini-invasive surgery 122

Випадок із практики

<i>Туркевич О.М., Закотянський О.П., Гарбар М.О. (Львів, Україна)</i>	
Ключові аспекти лікування тяжкої негоспітальної вірусно-бактеріальної пневмонії 127	

Case Study

<i>O.M. Turkevych, O.P. Zakotianskyi, M.O. Harbar (Lviv, Ukraine)</i>	
Key aspects in the treatment of severe community-acquired viral-bacterial pneumonia 127	

<https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216502>



Уважаемые коллеги!

У вас в руках 6-й номер нашего с вами журнала, и он, как всегда, посвящен проблемам медицины неотложных состояний. В номере много публикаций, заслуживающих вашего внимания.

Большинство статей подготовлены сотрудниками кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого под руководством профессора

Я.Н. Пидгирного. Эти статьи отличаются высоким профессионализмом и читаются с интересом. Кроме того, есть достойные внимания статьи из Винницы, Днепра, Киева...

На наш взгляд, журнал получился информативным и содержательным.

Ричард Бах, из книги «Карманный справочник Мессии»:

Ты настраиваешь свое восприятие
На определенную частоту
И все, что в результате видишь,
Именуешь «этим миром».

А ведь ты можешь настраивать себя
И на другие частоты.
Всякий раз, когда пожелаешь...

Главный редактор проф. В.В. Никонов ■

Міщук В.Р.

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

Глюкокортикостероїди в лікуванні ГРДС: за і проти. Огляд літератури

Резюме. Летальність від гострого респіраторного дистрес-синдрому залишається високою, незважаючи на впровадження сучасних технологій респіраторної підтримки та екстракорпоральних методів оксигенації. Значною мірою це зумовлено дизрегульованою запальною відповіддю організму на пошкоджуючий фактор, прогресивним ураженням альвеолярно-капілярної мембрани і, як наслідок, критичною редукцією газообміну в легенях. Глюкокортикостероїди належать до потужних протизапальних препаратів, що пояснює мотивацію клініцистів призначати ці ліки у хворих із тяжким перебігом респіраторного дистрес-синдрому. У літературному огляді проведено аналіз наукових досліджень, які як підтримують ефективність, так і заперечують користь від застосування глюкокортикостероїдів при респіраторному дистрес-синдромі. Згідно з наведеними в огляді даними, глюкокортикостероїди можуть бути ефективними, якщо застосовуються в ранній стадії захворювання (перші 5–7 днів) і у низьких дозах із пролонгованим уведенням. Щодо вибору пацієнтів, то такими слід вважати хворих із середньотяжким і тяжким респіраторним дистрес-синдромом ($PaO_2/FiO_2 < 200$), в яких, незважаючи на застосування адекватної стратегії штучної вентиляції легень, відбувається прогресивне зниження оксигенації.

Ключові слова: гострий респіраторний дистрес-синдром; глюкокортикостероїди; огляд

Вступ

Перше літературне повідомлення про гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), яке було опубліковане у 1967 році D.G. Ashbaugh et al. в журналі *Lancet*, завершується твердженням: «Видається, що кортикостероїди мають значення в лікуванні жирової емболії і, можливо, вірусної пневмонії» [1, 2].

Минуло вже понад 50 років з моменту першого опису ГРДС, і за цей час багато було вивчено про патогенез, епідеміологію, респіраторну терапію та довгострокові результати [3]. Однак пошук фармакотерапії ГРДС на сьогодні є невтішним. У наш час відсутні переконливі докази ефективності тих чи інших препаратів щодо зменшення летальності хворих із ГРДС. І все ж здається переконаливим, що цей синдром, який провокується надмірним запаленням, слід лікувати кортикостероїдами — потужними протизапальними засобами. І ми продовжуємо зберігати надію на цю групу препаратів.

Чому ми говоримо про глюкокортикостероїди?

Ендогенні глюкокортикостероїди (ГКС) є ключовими чинниками природного реагування на стрес. Пошкоджуючі фактори, такі як інфекція або травма, призводять до стимуляції передньої частки гіпофіза і продукції адренкортикотропного гормону (АКТГ). Кора надниркових залоз стимулюється АКТГ до вивільнення глюкокортикоїдів у кров. ГКС, такі як кортизол, мають безліч серцево-судинних ефектів, включаючи підвищення активності судинних адренергічних рецепторів, зменшення індукованої цитокінами NO-синтази, підвищення цілісності ендотелію, зниження проникності судин та підвищення скоротливості міокарда [4]. На додаток до протизапальної та серцево-судинної дії ГКС мають глибокий метаболічний ефект, включаючи індукцію глюконеогенезу та зміну білкового, жирового та водно-електролітного обміну [5].

Синтетичні ГКС, такі як метилпреднізолон та гідрокортизон, реалізують свої клінічні ефекти, імітуючи природні глюкокортикостероїди [5]. ГКС є потужними протизапальними засобами, що діють насамперед шляхом зв'язування з цитоплазматичними глюкокортикоїдними рецепторами. Після зв'язування комплекси «рецептор — глюкокортикоїд» регулюють транскрипцію елементів, багатьох протизапальних цитокінів, включаючи інтерлейкіни (ІЛ) — ІЛ-1 α , -1 β , -2, -3, -5, -6, -8 і -12, фактор некрозу пухлини α ; інтерферон γ , модулюється NF- κ B. Крім того, ГКС діють синергічно з природними протизапальними цитокінами, такими як ІЛ-4, -10, -13 та антагоніст рецепторів ІЛ-1 [6]. ГКС також діють, пригнічуючи проліферацію фібробластів та зменшуючи відкладення колагену [7].

Запалення, фіброз та патофізіологія ГРДС

Дизрегульоване запалення як в ендотеліальному, так і в епітеліальному просторі є ключовим рушієм патогенезу ГРДС. Гістологія на початку ГРДС виявляє інтерстиційний та альвеолярний набряк, клітинну інфільтрацію в альвеолярному просторі (нейтрофіли, макрофаги й еритроцити), а також альвеолярне та ендотеліальне пошкодження. Мембрани альвеол стають проникними для рідини і білка, що часто супроводжується утворенням гіалінових мембран [8]. Альвеолярні макрофаги вивільняють прозапальні цитокіни, включаючи нейтрофілії хемоаттрактанти, що сприяє нейтрофілії активції та міграції в інтерстиційний і альвеолярний простір.

Після початкової фази ГРДС відновлення може стати швидко, з реабсорбцією набрякової рідини, видаленням клітинних інфільтратів, однак для значної частини пацієнтів із ГРДС відновлення ускладнюється стійким запаленням та фібропроліферацією. Ці явища патоморфологічно виявляються масивною консолидацією легеневої тканини і, як наслідок, різким зниженням легеневого комплаєнсу, критичною редукцією газообміну, порушенням вентиляційно-перфузійних співвідношень і розвитком рефрактерної гіпоксемії. До згаданих порушень зазвичай додаються ШВЛ-асоційовані пошкодження легень, оскільки більшість пацієнтів із ГРДС потребують агресивних параметрів штучної вентиляції легень.

Отже, основним теоретичним підґрунтям застосування ГКС при ГРДС є пригнічення так званого цитокінового шторму і збереження цілісності альвеолярно-капілярної мембрани, що дозволить зберегти дифузію газів через паренхіму легень.

Історія клінічних досліджень ГКС щодо профілактики та лікування ГРДС

Перше дослідження Schein et al. у 1979 році включало пацієнтів із септичним шоком з ГРДС і без такого. Пацієнти були рандомізовані на три групи: перша група — з використанням метилпреднізолону (30 мг/кг/добу), друга група — із застосуванням дексаметазону (6 мг/кг/добу) і група плацебо. У цьому дослідженні не було виявлено суттєвої різниці в усіх групах щодо профілактики та перебігу ГРДС [9].

Приблизно в той самий час J.A. Weigelt досліджував 81 пацієнта з гіпоксемічною дихальною недостатністю ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 350$) в одноцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні для профілактики та лікування ГРДС. Основною етіологією дихальної недостатності був сепсис і шок. Пацієнти групи ГКС отримували 30 мг/кг внутрішньовенного метилпреднізолону кожні 6 годин у загальній сукупності 8 доз, пацієнтам контрольної групи вводили манітол. У цьому дослідженні не було виявлено доказів користі ГКС. ГРДС, інфекційні ускладнення та летальність виявлялись частіше серед пацієнтів у групі метилпреднізолону [10].

Перше рандомізоване контрольоване дослідження ГКС для зниження смертності у пацієнтів із ГРДС було проведено на початку 1980-х років. G.R. Bernard et al. застосовували аналогічний протокол — 30 мг/кг внутрішньовенного метилпреднізолону кожні 6 годин (4 дози на добу). Це дослідження не показало суттєвої різниці в летальності (60% смертність у групі метилпреднізолону та 63% — у контрольній), однак відносно широкі довірчі інтервали даних про смертність не могли заперечити невеликого ефекту від ГКС. У стероїдній групі не було відзначено збільшення інфекційних ускладнень, також не було значних переваг у зменшенні інфільтратів на рентгенограмі грудної клітки, механіки легень або оксигенації [11].

Наприкінці 1990-х Meduri et al. провели пілотне рандомізоване контрольоване дослідження, щоб дослідити вплив тривалого введення низьких доз метилпреднізолону (1–2 мг/кг/добу). Застосування стероїдів покращило результати функції легень, привело до зменшення тривалості вентиляції та показників летальності (24 % у групі ГКС і 43 % в контрольній групі, $p = 0,07$) [12].

Незважаючи на відсутність чітких доказів, у 2008 році American College of Critical Care Medicine випустив рекомендацію, що «глюкокортикоїди в середніх і малих дозах повинні враховуватися в стратегії лікування пацієнтів на ранній стадії тяжкого ГРДС ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$)», рівень доказовості 2B [12].

У 2014 році Ruan et al. опублікував у журналі Critical Care результати метааналізу 10 рандомізованих клінічних та когортних досліджень, які були відібрані з баз MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Web of Science з метою оцінки впливу ГКС на летальність у хворих із ГРДС на різних стадіях захворювання. Автори зауважили, що ГКС мали незначний, статистично недостовірний ефект щодо зниження летальності у пацієнтів, в яких ГКС застосовувались у перші 14 днів. У цілому не було відзначено зниження 60-денної летальності в результаті застосування ГКС. Окрім того, автори зауважили, що більшість когортних досліджень не мали стандартизованого підходу, протоколів лікування і тому результати статистичного аналізу можуть бути сумнівними [13].

У 2018 році Y. Arabi et al. опублікували в American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine результати лікування 309 пацієнтів з близькосхідним респіраторним синдромом (MERS), які мали тяжку дихальну

недостатність, серед них 151 хворий отримували кортикостероїди, 158 осіб становили контрольну групу. Пацієнти, які отримували кортикостероїди, частіше потребували інвазивної вентиляції легень (93,4 % проти 76,6 %, $p < 0,0001$). За допомогою граничного структурного моделювання було виявлено, що терапія ГКС не була суттєво пов'язана із 90-денною смертністю (AOR, 0,75; 95% довірчий інтервал (ДІ); $p = 0,129$ %), але була пов'язана із затримкою кліренсу РНК коронавірусу (AHR, 0,35; 95% ДІ 0,17–0,72; $p = 0,005$) [14].

Заслужує на увагу дослідження, проведене Н. Li et al. (Journal Influenza Other Respiratory Viruses, 2017), яке охоплювало 2141 пацієнта з 407 лікарень Китаю, які хворіли на грип А (H1N1). Автори досліджували результати лікування залежно від дози ГКС, а також від тяжкості ГРДС. 30-денна смертність у групі низьких і помірних доз кортикостероїдів та в контрольній групі становила 6,8 % і 14,7 % відповідно. У хворих із ГРДС, включаючи пацієнтів із $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ($n = 351$, логранговий χ^2 -квадрат = 13,24, $p < 0,001$), 30-денна смертність у групі низьких та помірних доз ГКС та в контрольній групі становила 8,1 % (14/173) і 20,2 % (36/178) відповідно. У пацієнтів з $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 300$ ($n = 179$, логранговий χ^2 -квадрат = 0,17, $p = 0,68$) 30-денна смертність у групі низьких і помірних доз кортикостероїдів та в контрольній групі становила 4,3 % (4/92) і 3,4 % (3/87) відповідно. 30-денна смертність у групі високої дози ГКС та в контрольній групі становила 17,6 % (26/148) і 19,6 % (29/148) відповідно. Автори зробили висновок, що застосування низьких доз ГКС у пацієнтів з $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ може суттєво знижувати летальність, тоді як використання високих доз ГКС, а також застосування їх у хворих з $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 300$ не впливає на результат лікування [15].

У тому самому році Y. Zhi-Gang et al. оприлюднили метааналіз 13 досліджень щодо ефективності ГКС у хворих із ГРДС. Автори встановили, що ГКС у дозі 1–2 мг/кг/добу статистично достовірно знижували летальність за умов раннього застосування (перші 7 днів). Високі дози ГКС, а також пізній початок терапії (пізніше 7 днів) асоціювалися з відсутністю покращення або зі зростанням летальності у групі ГКС [16].

G. Meduri et al. опублікували оновлений метааналіз (Journal of Intensive Care, 2018), що включав 9 рандомізованих досліджень ($n = 816$), що вивчали застосування середніх і малих доз ГКС із пролонгованим уведенням при ГРДС. Оприлюднені результати свідчать про те, що терапія ГКС є безпечною, знижує час ШВЛ, тривалість госпіталізації та летальність. Автори пропонують вводити метилпреднізолон пацієнтам у ранній стадії середньотяжкого і тяжкого ГРДС у дозі 1 мг/кг/добу та у пізній стадії ГРДС — 2 мг/кг/добу [17].

У 2018 році G. Moreno et al. опублікували в журналі Intensive Care Medicine результати проспективного когортного дослідження, яке охоплювало 1846 пацієнтів із позагоспітальною вірусною пневмонією, які мали дихальну недостатність, що потребувала госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. ГКС отримали 604 (32,7 %) пацієнти. Найчастіше застосовувався метилпреднізолон (578/604 (95,7 %)). Середня добова доза

була еквівалентною 80 мг/добу метилпреднізолону середньою тривалістю 7 днів. Контрольну групу становили 1242 пацієнти, які не отримували ГКС. Усього 165 із 604 пацієнтів (27,5 %), які отримували кортикостероїдну терапію, померли в стаціонарі порівняно з 234 із 1242 (18,8 %, $p < 0,001$) пацієнтів, які не отримували кортикостероїди. Автори роблять висновок, що прийом кортикостероїдів пацієнтами з тяжкою грипозною пневмонією пов'язаний зі збільшенням смертності. Аналізуючи це дослідження, потрібно зауважити, що автори не рандомізували пацієнтів за тяжкістю ГРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Також переважна більшість пацієнтів мали ознаки іншої органної дисфункції, що могло вплинути на результати дослідження [18].

Серед досліджень, які виділяли пацієнтів із ГРДС за ступенем тяжкості, привертає увагу багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження J. Villar et al., опубліковане в журналі Lancet (2020). Проаналізовано лікування 277 пацієнтів із середньотяжким і тяжким ГРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) у 17 госпіталях Іспанії. Пацієнти групи ГКС ($n = 139$) отримували внутрішньовенну дозу дексаметазону 20 мг/добу з 1-го по 5-й день, яка зменшувалася до 10 мг/добу з 6-го по 10-й день. Пацієнти мали однакову стратегію респіраторної підтримки. Середня кількість днів без ШВЛ була вищою у групі дексаметазону, ніж у контрольній групі (різниця між групами — 4–8 днів, $p < 0,0001$). За 60 днів померло 29 (21 %) пацієнтів з групи дексаметазону та 50 (36 %) пацієнтів контрольної групи ($p = 0,0047$). Частка побічних ефектів істотно не відрізнялася між групою дексаметазону та контрольною групою. Найпоширенішими побічними ефектами були: гіперглікемія — 105 (76 %) пацієнтів із групи дексаметазону проти 97 (70 %) пацієнтів контрольної групи; нозокоміальні інфекції (наприклад, пневмонія або сепсис — 33 (24 %) проти 35 (25 %)) та баротравма — 14 (10 %) проти 10 (7 %). Автори підсумовують, що раннє введення дексаметазону може зменшити тривалість ШВЛ і загальну смертність у пацієнтів із встановленим ГРДС середнього та тяжкого ступеня [19].

Застосування ГКС у пацієнтів із ГРДС при COVID-19

ГРДС є основною причиною летальності у пацієнтів із COVID-19. На сьогодні є низка повідомлень, які вказують на те, що ГКС не повинні рутинно застосовуватись у пацієнтів із COVID-19, у яких дихальні розлади не супроводжуються зниженням $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$.

Опубліковане 13 березня 2020 року проміжне керівництво BOO3 Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected не рекомендує рутинно використовувати ГКС у хворих із COVID-19.

Клініки, які розглядають застосування кортикостероїдів для пацієнта з COVID-19 та сепсисом, повинні збалансувати потенційне невелике зниження смертності з можливим зниженням елімінації вірусу з дихальних шляхів, як це спостерігалось у пацієнтів із MERS. Якщо призначаються кортикостероїди, слід

контролювати та лікувати гіперглікемію, гіпернатріємію та гіпокаліємію, а також стежити за рецидивом запалення та ознаками надниркової недостатності після припинення введення кортикостероїдів [20].

Одне з перших повідомлень про лікування пацієнтів із тяжкою COVID-19-пневмонією було опубліковано в журналі *Signal Transduction and Targeted Therapy* китайськими авторами Wei Zhou et al. у лютому 2020 року. Автори вважають, що системна терапія ГКС протягом перших 3–5 днів могла б підвищити насичення крові киснем (SaO_2) та поліпшити співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ шляхом інгібування цитокинового шторму і запобігання поліорганної недостатності та шоку. Попри невелику вибірку пацієнтів автори схильні підтримувати лікування кортикостероїдами для конкретної підгрупи критично хворих на COVID-19 [21].

Цікавими є рекомендації, оприлюднені 18.04.2020 р. групою американських фахівців із легеневих та інфекційних захворювань на чолі з George L. Anesi. Автори взяли до уваги досвід клініцистів, які лікували пацієнтів із COVID-19 в Китаї, Італії та штаті Вашингтон (США), де трапилися великі вогнища інфекції. Також їх рекомендації базувалися на керівництвах таких товариств: Society of Critical Care Medicine (SCCM), Chinese Thoracic Society, Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS), World Health Organization, United States Centers for Disease Control and Prevention. На підставі даних, що свідчать про потенційну користь застосування ГКС у пацієнтів із ГРДС, SCCM надає умовну «слабку рекомендацію» на користь глюкокортикоїдів у пацієнтів із COVID-19, які мають тяжкий ГРДС (у пацієнтів $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$). Автори також «слабо рекомендують» ГКС у випадках середньотяжких і тяжких ГРДС (також у випадках ГРДС, не пов'язаних із COVID-19), при яких вентиляція малими об'ємами не мала бажаного результату. Автори не радять використовувати ГКС рутинно у хворих із COVID-19. У разі використання ГКС SCCM пропонує починати терапію протягом перших 14 днів, дози повинні бути низькими, а курси — короткими (наприклад, внутрішньовенне введення дексаметазону 20 мг один раз на день протягом п'яти днів, а потім 10 мг один раз на день протягом наступних п'яти днів) [22].

На закінчення не можна оминати останнє керівництво *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*, опубліковане в березні 2020 року, присвячене лікуванню дорослих пацієнтів у критичному стані, викликаному COVID-19. Автори окремо приділили увагу синдрому цитокинового шторму (*Cytokine storm syndrome*), який характеризується фульмінантною поліорганною недостатністю та підвищенням рівня цитокінів. Нещодавно проведено дослідження з Китаю показало, що COVID-19 асоціюється з профілем підвищення рівня цитокінів, що нагадує вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоз (HLH) [23]. Використання ГКС з метою пригнічення запальної відповіді може бути корисним у цих хворих. Згідно з рекомендаціями SSC-2020, у дорослих пацієнтів із COVID-19, які перебувають на ШВЛ і мають ГРДС, пропонується краще використовувати системні ГКС, ніж не використовувати їх зовсім (слаб-

ка рекомендація). У дорослих пацієнтів із COVID-19 і дихальною недостатністю без ГРДС використовувати ГКС не рекомендується [24].

Обговорення

Зменшення летальності пацієнтів із ГРДС обумовлене у першу чергу вдосконаленням технологій респіраторної підтримки, а також альтернативних методів підтримання оксигенації (таких як ЕКМО). Незважаючи на численні міжнародні керівництва і консенсус щодо тактики проведення ШВЛ, рестриктивної інфузійної терапії, органозамісної терапії, летальність від ГРДС залишається високою і становить 38–50 % [25, 26].

Слід зауважити, що серед хворих із ГРДС є значна частина пацієнтів, у яких застосування сучасних алгоритмів лікування не сприяє поліпшенню оксигенації, а прогресуюча гіпоксемія стає причиною поліорганної недостатності та смерті. Такий перебіг насамперед зумовлений фульмінантним запаленням, що є основою патогенезу ГРДС. Саме прогресуюче пошкодження альвеолярно-капілярної мембрани медіаторами запалення призводить до різкого зниження газообміну і зводить нанівещь можливості респіраторної терапії. Щодо застосування ГКС у хворих із ГРДС, то, за аналогією з багатьма іншими препаратами, які використовуються в медицині критичних станів, для них мають бути чіткі показання, конкретне часове вікно й оптимальні дози; в іншому разі використання цих препаратів буде супроводжуватись побічними ефектами, що будуть нівелювати їх потенційну користь. Згідно з наведеними вище даними, ГКС можуть покращувати результати лікування у хворих із ГРДС, якщо застосовуються в ранній стадії захворювання (перші 5–7 днів) і у низьких дозах (метилпреднізолон 1–2 мг/кг/добу) з пролонгованим уведенням. Щодо вибору пацієнтів, то такими слід вважати хворих із середньотяжким і тяжким ГРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$), у яких, незважаючи на застосування адекватної стратегії ШВЛ, відбувається прогресивне зниження оксигенації. На думку авторів, основна мета застосування ГКС у ранній стадії захворювання — запобігти масивній консолидації легеневої тканини і зберегти максимальну кількість альвеол, здатних до газообміну. У пізній стадії захворювання, коли фахівці мають справу з практично нерекрутабельними легеньми пацієнта, що зумовлено процесами фібропроліферації, застосування ГКС не матиме ефекту. Серед синтетичних ГКС рекомендовано віддавати перевагу метилпреднізолону і дексаметазону, оскільки на відміну від інших синтетичних ГКС вони практично не мають мінералокортикоїдної дії і не спричиняють виражених водно-електролітних порушень. На закінчення слід наголосити: дискусія щодо ефективності ГКС при ГРДС залишається відкритою, і відношення до цього питання у різних центрах, які займаються питанням ГРДС, є неоднозначним. На сьогодні є потреба в якісних багатоцентрих дослідженнях, які б мали тожний статистичний підхід до оцінки результатів.

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

Список літератури

1. Hough C.L. Should we ever give steroids to ARDS patients? *Clin. Chest. Med.* 2014. 35(4). 781-795.
2. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* Aug 12 1967. 2(7511). 319-323.
3. Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. The acute respiratory distress syndrome. *J. Clin. Invest.* Aug 1 2012. 122(8). 2731-2740. [PubMed: 22850883].
4. Thompson B.T. Corticosteroids for ARDS. *Minerva anesthesiologica.* Jun 2010. 76(6). 441-447.
5. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax.* Jul 2000. 55(7). 603-613.
6. Wieggers G.J., Reul J.M. Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance. *Trends in pharmacological sciences.* Aug 1998. 19(8). 317-321.
7. Thompson B.T. Glucocorticoids and acute lung injury. *Crit. Care Med.* Apr 2003. 31(4 Suppl). S253-257.
8. Katzenstein A.L., Bloor C.M., Liebow A.A. Diffuse alveolar damage: The role of oxygen, shock, and related factors. *Am. J. Pathol.* 1976. 85. 209-228.
9. Schein R.M., Bergman R., Marcial E.H. et al. Complement activation and corticosteroid therapy in the development of the adult respiratory distress syndrome. *Chest.* Jun 1987. 91(6). 850-854. [PubMed: 3556054]
10. Weigelt J.A., Norcross J.F., Borman K.R., Snyder W.H. 3rd. Early steroid therapy for respiratory failure. *Archives of surgery.* May 1985. 120(5). 536-540.
11. Bernard G.R., Luce J.M., Sprung C.L. et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* Dec 17 1987. 317(25). 1565-1570.
12. Meduri G.U., Golden E., Freire A.X. et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest.* Apr 2007. 131(4). 954-963.
13. Ruan S.Y., Lin H., Huang C. et al. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Critical. Care.* 2014. 18. R63. <http://ccforum.com/content/18/2/R63>
14. Arabi Y., Mandourah Y., Al-Hameed F. et al. Corticosteroids for Critically Ill Patients with MERS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Mar 2018. 197(6). 757-767.
15. Li H., Yang S.G., Gu L., Zhang Y., Yan X.X., Liang Z.A. et al. Effect of low-to-moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A (H1N1) pdm09 viral pneumonia. *Influenza and Other Respiratory Viruses.* 2017. 11(4). 345-54.
16. Yang Z.G., Lei X.L., Li X.L. Early application of low-dose glucocorticoid improves acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 22 Feb 2017. 13(4). 1215-1224.
17. Meduri G.U., Siemieniuk R.A., Ness R.A., Samuel J., Seyler S.J. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS. *Journal of Intensive Care.* 2018. 6. 53. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0321-9>.
18. Moreno G., Rodríguez A., Reyes L. et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med.* 2018. 44(9). 1470-1482.
19. Villar J., Ferrando C., Martínez D. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2020 Mar. 8(3). 267-276.
20. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
21. Wei Zhou, Yisi Liu, Dongdong Tian et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2020. 5. 18. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0127-9>.
22. George L. Anesi. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care issues. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-issues>.
23. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. 395. 497-506.
24. Alhazzani W., Hylander M., Yaseen M., Arabi Y. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease. 2019 (COVID-19). <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06022-5>.
25. Máca J., Jor O., Holub M. et al. Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. *Respir. Care.* 2017. 62(1). 113-122.
26. Jason Phua, Joan R. Badia, Neill K.J. et al. Has Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome decreased over Time? A Systematic Review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. (179). 220-227.

Отримано/Received 23.07.2020

Рецензовано/Revised 05.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 21.08.2020 ■

Мищук В.Р.

Львівський національний медичинський університет імені Данила Галицького, г. Львів, Україна

Глюкокортикостероїди в ліченні ОРДС: за і проти. Обзор літератури

Резюме. Летальність при острому респіраторному дистресс-синдромі остається високою, незважаючи на внедрення сучасних технологій респіраторної підтримки і екстракорпоральних методів оксигенації. В значительній степені це обумовлено дизрегульованим воспалительним отвором організму на повреждающий фактор, прогрессивним повреждением альвеолярно-капиллярной мембрани, и, как следствие, критической редукацией газообмена в легких.

Глюкокортикостероїди относятся к мощным противовоспалительным препаратам, что объясняет мотивацию клиницистов назначать эти препараты у больных с тяжелым течением острого респіраторного дистресс-синдрома. В литературном обзоре проведен анализ научных исследований, которые как поддерживают эффективность, так и отрицают пользу от применения глюкокортикостероидов при остром респіраторном дистресс-синдроме. Согласно приведенным в обзоре данным,

глюкокортикостероиды могут быть эффективными, если применяются в ранней стадии заболевания (первые 5–7 дней) и в низких дозах с пролонгированным введением. Говоря о критериях выбора пациентов, такими следует считать больных со среднетяжелым и тяжелым респираторным дистресс-син-

дромом ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$), у которых, несмотря на применение адекватной стратегии искусственной вентиляции легких, происходит прогрессивное снижение оксигенации.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром; глюкокортикостероиды; обзор

V.R. Mishchuk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Glucocorticoids in the treatment of acute respiratory distress syndrome: pros and cons. Literature review

Abstract. Mortality due to acute respiratory distress syndrome remains high despite the introduction of modern mechanical ventilation technologies and extracorporeal membrane oxygenation methods. This is explained mostly by the dysregulated inflammatory response of the organism to the stress factor and the progressive damage of the alveolar-capillary membrane and, as a consequence, the critical reduction of gas exchange in the lungs. Glucocorticoids are among the powerful anti-inflammatory drugs that explains the motivation of clinicians to administer these agents to the patients with severe respiratory distress syndrome. The literature review analyzes the scientific findings

that support the efficacy and deny the benefits of glucocorticoids in acute respiratory distress syndrome. According to scientific data, glucocorticoids can be effective if they are used in the early stages of the disease (first 5–7 days) and in low doses with prolonged administration. As for the choice of patients, we may consider those with moderate to severe and severe respiratory distress syndrome ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) who had a progressive decrease in oxygenation despite the use of an adequate mechanical ventilation strategy.

Keywords: acute respiratory distress syndrome; glucocorticoids; review

УДК 616-08-039.73

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216504>Литовченко А.Н.¹, Белозеров И.В.¹, Олейник Г.А.², Литовченко Е.Ю.¹¹ Харьковський національний університет імені В.Н. Каразіна, медичинський факультет, г. Харків, Україна² Харківська медичинська академія последипломного образования, г. Харків, Україна

Витамин D и ожоговая травма

Резюме. Дефицит витамина D является характерным для общей популяции населения. Он также отмечается у 40–70 % пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Витамин D обладает широким спектром плейотропных эффектов на различные процессы и системы, включая иммунную воспалительную реакцию. Низкие уровни витамина D у критических больных ассоциируются с более частым развитием сепсиса, респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности, повышенной летальностью. Клиническое понимание гиповитаминоза D остается не совсем оцененным, и поэтому он часто игнорируется в острых клинических ситуациях, включая ожоговую травму, при которой существует ряд факторов, способствующих развитию и длительному сохранению дефицита витамина D. Хотя исследования по изучению уровня витамина D у пациентов с ожогами ограничены, было показано, что содержание витамина D снижается после термической травмы. Цель данного обзора — выяснение текущего понимания роли витамина D у больных с термической травмой, влияния уровня витамина D на результаты лечения в разные периоды ожоговой болезни, возможности и необходимости коррекции гиповитаминоза D у данной категории больных. В работе проанализирована возможность улучшения результатов лечения ожоговой травмы, предотвращения ряда осложнений ожоговой болезни путем коррекции уровня витамина D.

Ключевые слова: витамин D; холекальциферол; эргокальциферол; дефицит витамина D; ожоги; термическая травма; сепсис; обзор

Дефицит витамина D в настоящее время является значительной проблемой здравоохранения. Всего 10 лет назад потенциальная связь между острыми заболеваниями и витамином D, который хорошо известен своей ролью в кальциевом и костном гомеостазе, считалась довольно абсурдной — как этот гормон может иметь непосредственное отношение к интенсивной терапии? Фактически в настоящее время выясняется, что высокая распространенность дефицита витамина D у критически больных взрослых и детей в сочетании с плейотропным действием витамина D действительно может иметь большое значение в этой группе пациентов [1].

Дефицит витамина D обычно определяется как уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови ниже 20 нг/мл (равно 50 нмоль/л) и отмечается у 40–70 % пациентов отделений реанимации и интенсив-

ной терапии (ОРИТ) [1]. Более 1 миллиарда населения планеты имеет пониженный уровень витамина D [2]. Исследования R.N. Dickerson et al. показали, что 76 % пациентов, госпитализированных в травматологическое отделение реанимации и интенсивной терапии, имеют дефицит или тяжелый дефицит витамина D [3].

Быстрое падение концентрации циркулирующего 25(OH)D при критических состояниях возможно из-за нарушения обмена веществ, значительной инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ), снижения синтеза белка, связывающего витамин D (VDBP), вследствие дисфункции печени, экстрavasации жидкости, вызванной повышенной проницаемостью сосудов, почечных потерь витамина D, снижения почечной и увеличения тканевой конверсии 25(OH)D₃ до 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)D₃) [1, 4–7].

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

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

Для корреспонденции: Литовченко Анатолий Николаевич, ассистент кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковський національний університет імені В.Н. Каразіна, площа Свободи, 4, г. Харків, 61022, Україна; e-mail: combustiolog@gmail.com

For correspondence: Anatolii Lytovchenko, assistant of Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: combustiolog@gmail.com

В нескольких исследованиях было выявлено, что дефицит витамина D ассоциируется с большей тяжестью заболевания, вероятностью развития инфекционных осложнений, в том числе и сепсиса, развитием острой почечной, дыхательной недостаточности, более длительным проведением искусственной вентиляции легких, повышением времени пребывания как в стационаре, так и в ОРИТ, повышенным уровнем летальности у детей и у взрослых в критическом состоянии [1, 3, 8, 9].

В настоящее время витамин D получает все более широкое признание благодаря своим обширным биологическим эффектам. В действительности он не просто витамин или пищевая добавка, а предшественник сильнодействующего стероидного гормона, влияющего на широкий спектр клеточных функций в органах (регулирует более 1000 генов, а также является важным регулятором иммунной системы), которые очень важны при критических заболеваниях, и может оказывать полезные эффекты при остром воспалении, внутрибольничной инфекции, дыхательной недостаточности, кардиогенном шоке и миопатиях [1, 10]. Ожоговые же пациенты подвергаются особому и даже долгосрочному риску из-за необходимости длительного время после травмы избегать попадания прямых солнечных лучей на кожу [11, 12].

Несмотря на это, клиническое понимание гиповитаминоза D остается не совсем оцененным, и поэтому он часто игнорируется в острых клинических ситуациях, включая ожоговую травму. Литература, исследующая дефицит витамина D и его последствия у пациентов с ожогами, ограничена. После термического поражения пациенты склонны к развитию гиповитаминоза D, и влияние низкого уровня витамина D на краткосрочные и отдаленные результаты лечения больных с термической травмой относительно неизвестно.

Цель этого обзора — выяснить текущее понимание роли витамина D у больных с термической травмой, влияние уровня витамина D на результаты лечения в разные периоды ожоговой болезни, возможность и необходимость коррекции гиповитаминоза D у данной категории больных.

Солнечный свет и питание являются основными источниками витамина D у людей. Солнечное ультрафиолетовое излучение проникает в кожу, превращая 7-дегидрохолестерин (7-DHC) в превитамин D₃ (pre-D₃), который впоследствии превращается в витамин D₃ — холекальциферол [13–15]. Разумное пребывание на солнце может обеспечить достаточное количество витамина D₃, который накапливается в жировой ткани и выделяется зимой, когда не может быть произведен. Обычно достаточно воздействия солнечных лучей на руки и ноги два раза в неделю с 10 до 3 часов дня в течение 5–30 минут (в зависимости от времени суток, времени года, широты и пигментации кожи). Воздействие одной минимальной эритемной дозы при ношении только купального костюма эквивалентно приему приблизительно 20 000 МЕ витамина D₂ [13].

Витамин D₂ (эргокальциферол) содержится в некоторых пищевых продуктах (жирная рыба, грибы, яичный желток) и обогащенных пищевых продуктах, включая злаки, сыр и молоко [13, 14].

Холекальциферол из кожи и эргокальциферол из кишечника венозным кровотоком доставляются в печень связанными с VDBP и альбумином. В печени они гидроксилируются до 25(OH)D, или кальцидиола [13–15]. Необходимо отметить, что для всасывания эргокальциферола в кишечнике необходима желчь.

25-гидроксивитамин D является основным циркулирующим метаболитом витамина D, и его уровень наилучшим образом отражает статус витамина D в организме человека. Именно он используется для определения статуса витамина D у пациента [8].

Затем 25(OH)D метаболизируется ферментом 25-гидроксивитамин D-1 α -гидроксилазой в почках до активной формы витамина D — 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D), или кальцитриола, который затем транспортируется к различным клеткам-мишеням и тканям, где взаимодействует с внутриклеточными рецепторами витамина D (VDR — vitamin D receptor), чтобы оказывать транскрипционные эффекты. Выработка 1,25-дигидроксивитамина D в почках строго регулируется уровнем гормона паращитовидной железы в плазме и уровнями кальция и фосфора в сыворотке крови [13–15].

Классически витамин D связан со здоровьем опорно-двигательного аппарата, принимая участие в поддержании гомеостаза кальция и минерализации костной ткани, уменьшая риск мышечной слабости, остеопении, остеопороза, переломов. Но, кроме этого, он также обладает целым рядом неклассических плейотропных эффектов [13, 16].

Витамин D оказывает большинство своих физиологических эффектов через 1,25(OH)₂D, связываясь с рецепторами витамина D. Анализ экспрессии генов 53 различных тканей более чем 500 доноров-людей показал экспрессию генов VDR в более чем половине образцов, включая жировую ткань, надпочечники, мочевой пузырь, толстую кишку, фибробласты, почки, печень, легкие, лимфоциты, гипофиз и кожу [11]. Соответственно, действие витамина D не ограничивается скелетной системой. Возможно, он защищает мышцы от быстрого истощения, оказывает защитное действие от острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома, вентилятор-ассоциированной пневмонии, обладает возможным антиаритмогенным воздействием на сердце, а также, влияя на иммунную систему, способствует защите от сепсиса, нозокомиальной инфекции [1].

С учетом такого плейотропного действия витамина D изучение его роли у тяжелых пациентов, в том числе и с тяжелыми ожогами, является предметом растущего интереса ученых и клиницистов.

Хотя исследования по изучению уровня витамина D у пациентов с ожогами ограничены, было показано, что содержание витамина D снижается после термической травмы [17–19]. Это может происхо-

дить в результате первичного эффекта травмы, вторичной реакции на саму травму, а также в результате лечения, такого как инфузионно-трансфузионная терапия, или длительного ношения компрессионной одежды [11].

При тяжелой термической травме развиваются постоянные нарушения иммунных, воспалительных, физиологических реакций одновременно, что влечет за собой стойкое воспаление, иммуносупрессию, синдром катаболизма, развитие синдрома «после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром, PICS — Post-intensive care syndrome) [20]. Эти процессы включают и снижение уровня циркулирующего витамина D и его белковых носителей — VDВР и альбумина [18].

Возможными причинами дефицита витамина D у ожоговых пациентов могут быть [11]:

- системная воспалительная реакция;
- повышенная утилизация витамина D пораженными тканями;
- скомпрометированная целостность сосудов и сдвиг жидкости в сторону интерстициального пространства;
- капиллярная утечка VDВР и альбумина;
- ИТГ и гемодилюция;
- сниженное употребление витамина D с пищей;
- нарушение всасывания витамина D;
- органная дисфункция и нарушенный метаболизм;
- хирургические операции (кровотечение);
- длительный постельный режим, неподвижность;
- значительно ограниченное время пребывания на солнце — как в результате длительного нахождения в стационаре, так и после выписки: протоколы лечения рубцов подразумевают длительное время избегать прямого попадания солнечных лучей на кожу;
- длительное ношение компрессионной одежды;
- нарушение метаболизма витамина D в рубцовой ткани.

Таким образом, у больных с термической травмой имеется ряд причин для развития дефицита витамина D, и ряд исследований показал, что такой дефицит все-таки развивается. Но возникает следующий вопрос: влияет ли гиповитаминоз D на исходы лечения пациентов с ожоговой травмой?

В последнее время состояние костной ткани было признано важным для пациентов ОРИТ, и ряд данных свидетельствует о нарушении состояния костей и высоким риске переломов у данной группы больных [19, 21, 22]. В дополнение к основной болезни при критических состояниях имеется ряд факторов, наносящих вред опорно-двигательному аппарату различными способами: иммобилизация, воспаление, множественные эндокринные изменения, гиперкатаболизм, приводящий к атрофии мышц, недостаточное питание, некоторые лекарства — все это способствует нарушению хрупкого баланса между образованием костной ткани и ее резорбцией [23, 24].

Кроме того, выявлено, что кожа обожженного пациента, как в области рубца, так и с нормально вы-

глядящей прилегающей кожей, преобразует 7-дегидрохолестерин в превитамин D₃ в 4–5 раз медленнее, чем нормальная кожа, а уровень циркулирующего 25(OH)D хронически низок [25]. В коже после аутодермопластики также было обнаружено заметное снижение уровня 7-дегидрохолестерина [13]. Таким образом, ожоговая травма приводит к истощению кальция, неспособности костей усваивать избыточный кальций и дефициту витамина D [25].

Имеется несколько работ, исследующих влияние витамина D на отдаленные результаты, в том числе и состояние костной ткани у обожженных. Так, A.F. Rousseau et al. показали, что низкие уровни витамина D в сыворотке, остеопения, мышечная слабость у пациентов с тяжелыми ожогами могут сохраняться не менее 1 года после выздоровления. Прием витамина D₃ был безопасным и эффективным для коррекции гиповитаминоза у взрослых ожоговых больных. При комбинации приема витамина D₃ с кальцием был обнаружен положительный эффект на состояние мышц (значительное повышение силы квадрицепса), однако не было достоверной разницы в состоянии костной ткани по сравнению с контрольной группой [19].

Исследование R. Terzi et al. также показало значительное снижение уровня 25(OH)D, плотности костной ткани у пациентов через 1 год после ожогов средней площадью 30 % поверхности тела (п.т.). Была также выявлена отрицательная корреляция между уровнем витамина D и тяжестью рубцов согласно модифицированной Ванкуверской шкале. Авторы рекомендуют обратить внимание на показатели витамина D в крови пациентов, имеющих высокий балл по шкале рубцов [26].

Дети, выздоровевшие после ожогов свыше 40 % п.т., имеют хроническое снижение минеральной плотности костной ткани, повышенный риск переломов и наличие остеопороза во взрослом возрасте [27–29]. Сывороточный уровень 25(OH)D был ниже у данной группы детей даже через 7 лет после получения травмы и коррелировал с уровнем минеральной плотности костей. Это позволило авторам сделать вывод, что понижение уровня витамина D может играть роль в хроническом снижении плотности костной ткани, отмечавшейся у детей данной категории [29]. Данные результаты подтверждают важность мониторинга состояния костей у педиатрических больных после ожогов и необходимость и пользу витамина D для снижения риска переломов у детей после выписки из стационара [28].

Очень мало исследований, посвященных влиянию уровня витамина D на исходы лечения больных с тяжелой термической травмой, да и вообще критических больных.

Исследование B. Vlay et al. показало более длительное пребывание в стационаре и в ОРИТ, более высокую частоту осложнений (сепсис, пневмония, сердечно-сосудистые осложнения, неприживление трансплантатов) у ожоговых пациентов с низким содержанием витамина D. Необходимо отметить, что низкие уровни

витамина D были у пациентов до травмы, а не вследствие ожога: 79,6 % пациентов, участвовавших в исследовании, при поступлении в стационар имели уровень витамина D в крови ниже нормы [30].

Хотя VITDAL-ICU, крупнейшее проспективное интервенционное исследование, включающее 480 критически больных пациентов, не продемонстрировало общего положительного эффекта от приема витамина D в высоких дозах (540 000 МЕ перорального холекальциферола) в общей популяции ОРИТ, значительно сниженный риск смертности в течение 28 дней наблюдался в подгруппе пациентов с тяжелым дефицитом 25(OH)D — < 12 нг/мл (30 нмоль/л) [31].

Высокие дозы витамина D₃ ассоциировались со снижением 28-дневной смертности в смешанной популяции тяжелобольных взрослых с дефицитом витамина D при исключении пациентов, которые умерли или были выписаны в течение 7 дней после включения в исследование [32].

А.В. Braun et al. выявили, что дефицит 25(OH)D на момент начала ИТТ является важным предиктором летальности пациентов в критическом состоянии независимо от причины смерти [33].

R.V. Moraes et al. также показали, что низкие уровни витамина D при поступлении в ОРИТ являются независимым фактором риска смерти у критически больных пациентов. Дефицит витамина D при поступлении в ОРИТ может иметь причинно-следственную связь с летальностью и служить показанием для восполнения дефицита витамина D у критически больных пациентов. Уровень витамина D 12 нг/мл при госпитализации является граничным для стратификации риска смерти среди больных в критическом состоянии [34].

Пациенты, которые принимали витамин D до поступления в стационар, имели более краткое пребывание в ОРИТ, меньшее количество дней искусственной вентиляции легких и более низкие показатели смертности [35]. Это также подтверждает важность и полезность витамина D для тяжелых больных, в том числе и с тяжелой термической травмой.

Сепсис является еще одной проблемой и лидирующей причиной смерти у больных с тяжелой термической травмой.

P. Vipul et al. исследовали влияние витамина D на результаты лечения 88 пациентов, госпитализированных в ОРИТ с сепсисом. Исследование проводилось в течение 24 часов с момента поступления. Дефицит витамина D выявлен у 73,9 % пациентов. У больных с положительным результатом лечения уровни витамина D были значительно выше, чем у пациентов с летальным исходом. При сравнении продолжительности пребывания в стационаре с уровнями витамина D обнаружена статистически значимая обратная зависимость между уровнем витамина D и продолжительностью пребывания в больнице. Авторы делают вывод, что дефицит витамина D приводит к повышенному риску смертности среди больных с сепсисом, а также к более длительному пребыванию в стационаре. Однако нет ответа, сможет ли коррекция

дефицита витамина D улучшить результаты лечения данной категории пациентов [36].

K. Amrein et al. исследовали связь статуса витамина D с сезонностью, летальностью, включая сепсис у больных в критическом состоянии. Выявлено, что низкие уровни витамина D широко распространены при критических заболеваниях, с выраженными сезонными колебаниями. Статус 25(OH)D в значительной степени связан с общей смертностью в стационаре, в том числе и у септических пациентов. Самая низкая летальность отмечена при уровне витамина D между 20 и 40 нг/мл. Летальный сепсис произошел только у пациентов с уровнем 25(OH)D < 30 нг/мл. Оптимальная точка отсчета 25(OH)D для госпитальной смертности составляла 15 нг/мл [37]. Эти выводы важны, потому что дефицит витамина D является состоянием, которое можно легко вылечить. По сравнению с другими дополнительными вмешательствами, используемыми при интенсивной терапии в целом и при сепсисе в частности, добавка витамина D является простой, недорогой и безопасной терапией [37].

Дефицит витамина D не только ассоциируется с повышенной летальностью у пациентов ОРИТ, но также является фактором риска развития инфекционных осложнений и сепсиса у критически больных [38].

Одним из осложнений тяжелой ожоговой травмы может быть развитие у пациентов острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

R.C. Dancer et al. исследовали связь дефицита витамина D с развитием и тяжестью течения ОРДС в клинике и эксперименте [39]. Дефицит витамина D часто встречался у пациентов с ОРДС. Гиповитаминоз D, по-видимому, способствует развитию этого состояния, и следует разработать подходы к коррекции дефицита витамина D у пациентов с риском развития ОРДС [39].

In vitro витамин D оказывает трофическое действие на первичные клетки альвеолярного эпителия человека, затрагивая более 600 генов. В мышинной модели интратрахеального липополисахаридного заражения дефицит витамина D, вызванный диетой, приводил к чрезмерному воспалению альвеол, повреждению эпителия и гипоксии. Отсутствие VDR в эпителиальном барьере легких, по-видимому, нарушает его защиту, приводя к более тяжелому повреждению легких, вызванному липополисахаридом (ЛПС). Кроме того, лечение витамином D облегчало вызванное ЛПС повреждение легких и сохраняло функцию альвеолярного барьера [39]. Авторы делают вывод, что витамин D может быть потенциальной терапевтической стратегией при остром повреждении легких и остром респираторном дистресс-синдроме [39].

A.R. Martineau et al. исследовали общее влияние приема витамина D на риск развития острой инфекции дыхательных путей. В результате оценки 25 подходящих рандомизированных контролируемых исследований (всего 11 321 участник в возрасте от 0 до 95 лет) было выявлено, что добавки витамина D снижали риск острой инфекции дыхательных путей у всех участников. В анализе подгрупп защитные эффекты наблюдались у

лиц, получавших витамин D ежедневно или еженедельно, без дополнительных болюсных доз. Среди тех, кто получал витамин D ежедневно или еженедельно, защитные эффекты были сильнее у пациентов с базовыми уровнями $25(\text{OH})\text{D} < 25$ нмоль/л, чем у пациентов с базовыми уровнями витамина D ≥ 25 нмоль/л. Авторы сделали вывод, что добавка витамина D была безопасной и защищала от острой инфекции дыхательных путей в целом. Пациенты с дефицитом витамина D и те, кто не получал болюсные дозы, испытывали наибольшую пользу от указанной терапии [40].

Выраженный гиперметаболический ответ на ожоговую травму ассоциируется с инсулинорезистентностью и гипергликемией, что значительно способствует повышению летальности и времени пребывания в стационаре в этой группе пациентов. Этот ответ присутствует у всех травмированных, хирургических или критически больных пациентов, но тяжесть, продолжительность и величина уникальны для ожоговых пациентов [41].

S. Tao et al. предположили, что окислительный стресс может быть основной причиной резистентности к инсулину в клетках с дефицитом витамина D. Истощение витамина D посредством стабильного молчания 1α -гидроксилазы в L02-гепатоцитах приводило к значительной продукции активных форм кислорода и повреждению ДНК. Такие эффекты были почти полностью сведены на нет лечением ацетилцистеином, известным антиоксидантом. Примечательно, что резистентность к инсулину также была устранена при лечении ацетилцистеином в гепатоцитах L02 с истощенной 1α -гидроксилазой. Авторы делают вывод, что вызванная дефицитом витамина D резистентность к инсулину, возможно, вызвана окислительным стрессом в гепатоцитах L02 [42].

Концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ может быстро падать как в течение начальной фазы тяжелого острого заболевания, так и в процессе его лечения.

При хорошем соблюдении режима приема витамина D ежедневное потребление в диапазоне от 1000 до 4000 МЕ в течение двух-трех месяцев должно достичь целевого уровня витамина D. Альтернативный подход необходим для оптимизации уровня витамина D у пациентов в критическом состоянии с дефицитом витамина D. Ясно то, что ежедневное введение низких витаминных добавок (400–4000 МЕ/день) не восстановит уровни в благоприятные сроки. Вместо этого клиницистам нужно будет рассмотреть вопрос о дозах в диапазоне от 50 000 до 600 000 МЕ (ударная, или шоковая, терапия), в зависимости от исходного уровня и веса [43].

K. Amrein et al. в экспериментальном исследовании показали, что высокая доза перорального холекальциферола (540 000 МЕ нагрузочной дозы) способна быстро восполнить дефицит витамина D у большинства пациентов [44]. Однако для оценки влияния витамина D на смертность, частоту сепсиса и другие клинически значимые результаты у пациентов в критическом состоянии срочно требуются адекватные проспективные рандомизированные исследования [44].

В настоящее время использование критической дозы витамина D для быстрого восстановления его уровней с последующим регулярным добавлением становится необходимым при критических состояниях. С учетом того, что высокие дозы могут вызывать гиперкальциемию, гиперкальциурию или нефрокальциноз, нагрузочные дозы витамина D не могут быть рекомендованы детям в критическом состоянии без данных клинических испытаний [43].

Возможные побочные эффекты после приема высоких доз витамина D включают более высокий риск переломов, падений и легкой гиперкальциемии. Симптомы в основном связаны с последствиями гиперкальциемии. Интоксикация витамином D может быть вызвана высоким потреблением ($> 50\,000$ МЕ в день) и обычно связана с гиперкальциемией и гиперфосфатемией. Тем не менее потребление 10 000 МЕ витамина D_3 в день в течение 5 месяцев считается безопасным [45].

У пациентов ОРПТ побочные эффекты развиваются очень редко, сообщений о развитии интоксикации витамином D не было [1].

В заключение следует отметить, что дефицит витамина D широко распространен и связан с неблагоприятными исходами во всем мире у детей и взрослых, находящихся в критическом состоянии. Более того, представляется реальным, что дефицит витамина D является важным фактором неблагоприятных результатов во время и после острых заболеваний. Если так, общий эффект витамина D может быть небольшим, но даже минимальное влияние недорогого лечения на важные клинические результаты с очень низким уровнем побочных эффектов может оказаться переломным моментом в интенсивной терапии [9].

Термические травмы также влияют на уровень витамина D. Хотя данных мало, витамин D чаще всего обнаруживается в дефиците у пациентов с ожогами и потенциально может влиять на краткосрочные и отдаленные результаты их лечения. С учетом очень малого количества исследований по витамину D у больных с тяжелой термической травмой необходимы дальнейшие исследования, которые могут пролить свет на данную проблему и, возможно, помогут улучшить исходы лечения данной категории пациентов.

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

Список литературы

1. Amrein K., Papinutti A., Mathew E., Vila G., Parekh D. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa. *Endocrine connections*. 2018. 7 (12). R304-R315. Doi: 10.1530/EC-18-0184.
2. Wood C.L., Cheetham T.D. Vitamin D: increasing supplement use among at-risk groups (NICE guideline PH56). *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* 2016. 101 (1). 43-5. Doi: 10.1136/archdischild-2015-308299.

3. Dickerson R.N., Van Cleve J.R., Swanson J.M., Maish G.O. III, Minard G., Croce M.A., Brown R.O. Vitamin D Deficiency in critically ill patients with traumatic injuries *Burns & Trauma*. 2016. 4 (1). 1-9. Doi: <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0054-8>.
4. Lee P. Vitamin D metabolism and Deficiency in critical illness. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 25 (5). 769-81. Doi: [10.1016/j.beem.2011.03.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.03.001).
5. Quraishi S.A., Camargo C.A. Jr. Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2012. 15 (6). 625-34. Doi: [10.1097/MCO.0b013e328358fc2b](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328358fc2b).
6. Nair P., Lee P., Reynolds C., Nguyen N.D., Myburgh J., Eisman J.A., Center J.R. Significant perturbation of vitamin D-parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2013. 39 (2). 267-74. Doi: [10.1007/s00134-012-2713-y](https://doi.org/10.1007/s00134-012-2713-y).
7. Czarnik T., Czarnik A., Gawda R., Gawor M., Piwoda M., Marszalski M. et al. Vitamin D kinetics in the acute phase of critical illness: A prospective observational study. *J. Crit. Care.* 2018. 43. 294-299. Doi: [10.1016/j.jcrc.2017.09.179](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.179).
8. Amrein K., Parekh D., Westphal S., Preiser J., Berghold A., Riedl R. et al. Effect of high-dose vitamin D₃ on 28-day mortality in adult critically ill patients with severe vitamin D Deficiency: a study protocol of a multicentre, placebo-controlled Double-blind phase III RCT (the VITDALIZE study). *BMJ Open.* 2019. 9 (11). e031083. Doi: [10.1136/bmjopen-2019-031083](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031083).
9. Martucci G., Amrein K., Nei J. Vitamin D Deficiency in ICU patients. *ICU Management & Practice.* 2019. 2. 114-116.
10. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J. Autoimmun.* 2017. 85. 78-97. Doi: [10.1016/j.jaut.2017.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.007).
11. Al-Tarrach K., Hewison M., Moiemem N., Lord J.M. Vitamin D status and its influence on outcomes following major burn injury and critical illness. *Burns Trauma.* 2018. 6. 11. Doi: [10.1186/s41038-018-0113-4](https://doi.org/10.1186/s41038-018-0113-4).
12. Rech M.A., Colon Hidalgo D., Larson J., Zavala S., Mosier M. Vitamin D in burn-injured patients. *Burns.* 2019. 45 (1). 32-41. Doi: [10.1016/j.burns.2018.04.015](https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.04.015).
13. Holick M.F. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007. 357 (3). 266-81.
14. Bouillon R., De Groot L., Jameson J. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. *Endocrinology.* 2001. 1010-1028.
15. DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. 80 (6). 1689-1696.
16. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D. Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol. Rev.* 2016. 96 (1). 365-408. Doi: [10.1152/physrev.00014.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015).
17. Rousseau A.F., Damas P., Ledoux D., Cavalier E. Effect of cholecalciferol recommended Daily allowances on vitamin D status and fibroblast growth factor-23: an observational study in acute burn patients. *Burns.* 2014. 40 (5). 865-70. Doi: [10.1016/j.burns.2013.11.015](https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.11.015).
18. Rousseau A.F., Damas P., Ledoux D., Lukas P., Carlisi A., Le Goff C., Gadisseur R., Cavalier E. Vitamin D status after a high Dose of cholecalciferol in healthy and burn subjects. *Burns.* 2015. 41 (5). 1028-1034. Doi: [10.1016/j.burns.2014.11.011](https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.11.011).
19. Rousseau A.F., Foidart-Desalle M., Ledoux D., Remy C., Croisier J.L., Damas P., Cavalier E. Effects of cholecalciferol supplementation and optimized calcium intakes on vitamin D status, muscle strength and bone health: a one-year pilot randomized controlled trial in adults with severe burns. *Burns.* 2015. 41 (2). 317-25. Doi: [10.1016/j.burns.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.07.005).
20. Gentile L.F., Cuenca A.G., Efron P.A., Ang D., Bihorac A., McKinley B.A., Moldawer L.L., Moore F.A. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012. 72 (6). 1491-501. Doi: [10.1097/TA.0b013e318256e000](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318256e000).
21. Orford N., Cattigan C., Brennan S.L., Kotowicz M., Pasco J., Cooper D.J. The association between critical illness and changes in bone turnover in adults: a systematic review. *Osteoporos. Int.* 2014. 25 (10). 2335-46. Doi: [10.1007/s00198-014-2734-1](https://doi.org/10.1007/s00198-014-2734-1).
22. Orford N.R., Bailey M., Bellomo R., Pasco J.A., Cattigan C., Elderkin T., Brennan-Olsen S.L., Cooper D.J., Kotowicz M.A. The association of time and medications with changes in bone mineral Density in the 2 years after critical illness. *Crit. Care.* 2017. 21 (1). 69. Doi: [10.1186/s13054-017-1657-6](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1657-6).
23. Grimm G., Vila G., Bieglmayer C., Riedl M., Luger A., Clodi M. Changes in osteopontin and in biomarkers of bone turnover During human endotoxemia. *Bone.* 2010. 47 (2). 388-91. Doi: [10.1016/j.bone.2010.04.602](https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.04.602).
24. Griffith D.M., Walsh T.S. Bone loss During critical illness: a skeleton in the closet for the intensive care unit survivor? *Crit. Care Med.* 2011. 39 (6). 1554-1556. Doi: [10.1097/CCM.0b013e318215beb4](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318215beb4).
25. Klein G.L. Burns. Where Has All the Calcium (and Vitamin D) Gone? *Adv. Nutr.* 2011. 2 (6). 457-462.
26. Terzi R., Güven M. Bone Mineral Density After Burn Injury and Its Relation to the Characteristics of Scar Tissue. *J. Burn Care Res.* 2016. 37 (3). e263-267. Doi: [10.1097/BCR.0000000000000241](https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000241).
27. Mayes T., Gottschlich M., Scanlon J., Warden G.D. Four-year review of burns as an etiologic factor in the Development of long bone fractures in pediatric patients. *J. Burn Care Rehabil.* 2003. 24 (5). 279-84. Doi: [10.1097/01.BCR.0000085844.84144.E0](https://doi.org/10.1097/01.BCR.0000085844.84144.E0).
28. Mayes T., Gottschlich M.M., Khoury J., Kagan R.J. Investigation of Bone Health Subsequent to Vitamin D Supplementation in Children Following Burn Injury. *Nutr. Clin. Pract.* 2015. 30 (6). 830-7. Doi: [10.1177/0884533615587720](https://doi.org/10.1177/0884533615587720).
29. Klein G.L., Langman C.B., Herndon D.N. Vitamin D Depletion following burn injury in children: a possible factor in post-burn osteopenia. *J. Trauma.* 2002. 52 (2). 346-50. Doi: [10.1097/00005373-200202000-00022](https://doi.org/10.1097/00005373-200202000-00022).
30. Blay B., Thomas S., Coffey R., Jones L., Murphy C.V. Low Vitamin D Level on Admission for Burn Injury Is Associated With Increased Length of Stay. *J. Burn Care Res.* 2017. 38 (1). e8-e13. Doi: [10.1097/BCR.0000000000000445](https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000445).
31. Amrein K., Schnedl C., Holl A., Riedl R., Christopher K.B., Pachler C. et al. Effect of high-dose vitamin D₃ on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D Deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2014. 312 (15). 1520-1530. Doi: [10.1001/jama.2014.13204](https://doi.org/10.1001/jama.2014.13204).
32. Martucci G., McNally D., Parekh D., Zajic P., Tuzzolino F., Arcadipane A., Christopher K.B., Dobnig H., Amrein K. Trying to identify who may benefit most from future vitamin D intervention trials: a post hoc analysis from the VITDAL-ICU study excluding the early Deaths. *Crit. Care.* 2019. 23 (1). 200. Doi: [10.1186/s13054-019-2472-z](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2472-z).
33. Braun A.B., Gibbons F.K., Litonjua A.A., Giovannucci E., Christopher K.B. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit. Care Med.* 2012. 40 (1). 63-72. Doi: [10.1097/CCM.0b013e31822d74f3](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d74f3).
34. Moraes R.B., Friedman G., Wawrzyniak I.C. et al. Vitamin D Deficiency is independently associated with mortality among

critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015. 70 (5). 326–332. Doi: 10.6061/clinics/2015 (05)04.

35. Leclair T.R., Zakai N., Bunn J.Y., Gianni M., Heyland D.K., Ardren S.S., Stapleton R.D. Vitamin D Supplementation in Mechanically Ventilated Patients in the Medical Intensive Care Unit. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2019. 43 (8). 1037–1043. Doi: 10.1002/jpen.1520.

36. Vipul P., Shuchi C., Avinash A., Manish G., Sukriti K., Ved P. Correlation of Serum Vitamin D Level with Mortality in Patients with Sepsis. *Indian. J. Crit. Care Med.* 2017. 21 (4). 199–204. Doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_192_16.

37. Amrein K., Zajic P., Schnedl C. et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit. Care*. 2014. 18 (2). R47. Doi: 10.1186/cc13790.

38. de Haan K., Groeneveld A.B., De Geus H.R., Egal M., Struijs A. Vitamin D Deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*. 2014. 18 (6). 660. Doi: 10.1186/s13054-014-0660-4.

39. Dancer R.C., Parekh D., Lax S., D'Souza V., Zheng S., Bassford C.R. et al. Vitamin D Deficiency contributes Directly to the acute respiratory Distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015. 70 (7). 617–24. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206680.

40. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systema-

tic review and meta-analysis of individual participant Data. *BMJ*. 2017. 356. i6583. Published 2017 Feb 15. Doi: 10.1136/bmj.i6583.

41. Gauglitz G.G., Herndon D.N., Jeschke M.G. Insulin resistance postburn: underlying mechanisms and current therapeutic strategies. *J. Burn Care Res.* 2008. 29 (5). 683–94. Doi: 10.1097/BCR.0b013e31818481ce.

42. Tao S., Yuan Q., Mao L., Chen F.L., Ji F., Cui Z.H. Vitamin D Deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. *Oncotarget*. 2017. 8 (40). 67605–67613. Doi: 10.18632/oncotarget.18754.

43. McNally J.D. Vitamin D as a modifiable risk factor in critical illness: questions and answers provided by observational studies. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2014. 90 (2). 99–101. Doi: 10.1016/j.jpmed.2013.12.002.

44. Amrein K., Sourij H., Wagner G., Holl A., Pieber T.R., Smolle K.H., Stojakovic T., Schnedl C., Dobnig H. Short-term effects of high-dose oral vitamin D₃ in critically ill vitamin D Deficient patients: a randomized, Double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit. Care*. 2011. 15. R104.

45. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J. Bone Miner. Res.* 2007. 22 (2). 64–68. Doi: 10.1359/jbmr.07s221.

Получено/Received 21.08.2020

Рецензировано/Revised 03.09.2020

Принято в печать/Accepted 10.09.2020 ■

Литовченко А.М.¹, Белозьоров І.В.¹, Олійник Г.А.², Литовченко О.Ю.¹

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, м. Харків, Україна

² Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Вітамін D і опікова травма

Резюме. Дефіцит вітаміну D є характерним для загальної популяції населення. Він також виявляється у 40–70 % пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії. Вітамін D має широкий спектр плейотропних ефектів на різні процеси і системи, включаючи імунну запальну реакцію. Низькі рівні вітаміну D у критичних хворих асоціюються з більш частим розвитком сепсису, респіраторного дистрес-синдрому, поліорганної недостатності, підвищеною летальністю. Клінічне розуміння гіповітамінозу D залишається не зовсім оціненим, і тому він часто ігнорується в гострих клінічних ситуаціях, включаючи опікову травму, при якій існує низка факторів, що сприяють розвитку і тривалому збереженню дефіциту вітаміну D. Хоча дослідження щодо вивчення рів-

ня вітаміну D у пацієнтів з опіками обмежені, було показано, що рівні вітаміну D знижуються після термічної травми. Мета даного огляду — з'ясування поточного розуміння ролі вітаміну D у хворих із термічною травмою, впливу рівня вітаміну D на результати лікування в різні періоди опікової хвороби, можливості й необхідності корекції гіповітамінозу D у даній категорії хворих. У роботі виконано аналіз можливостей поліпшення результатів лікування опікової травми, запобігання низці ускладнень опікової хвороби шляхом корекції рівня вітаміну D.

Ключові слова: вітамін D; холекальциферол; ергокальциферол; дефіцит вітаміну D; опіки; опікова травма; сепсис; огляд

A.M. Lytovchenko¹, I.V. Beloziorov¹, G.A. Oliynyk², O.Yu. Lytovchenko¹

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Vitamin D and burn injury

Abstract. The Deficiency of vitamin D is common in the general population. It is also noted in 40–70 % of critical patients in the intensive care units. Vitamin D has a wide range of pleiotropic effects on various processes and systems, including the immune-inflammatory response. Low level of vitamin D in critical patients is associated with more frequent Development of sepsis, respiratory Distress syndrome, multiple organ failure, and increased mortality. The clinical understanding of hypovitaminosis D remains underestimated and therefore is often ignored in acute clinical situations, including burn injury, in which several factors contribute to the Development and long-term maintenance of vitamin D Deficiency. Although studies on the level of

vitamin D in burn patients are limited, vitamin D levels have been shown to Decline after thermal injury. Clarification of the current understanding of the role of vitamin D in patients with thermal injury, the effect of vitamin D level on treatment outcomes at Different periods of burn Disease, and the possibility and necessity of correcting of hypovitaminosis D in this category of patients is the goal of this review. The article analyzes the possibility of improving the results of the treatment of burn injury, preventing several complications of burn Disease by correcting the level of vitamin D.

Keywords: vitamin D; cholecalciferol; ergocalciferol; vitamin D Deficiency; burns; burn injury; sepsis; review

ЛЕФЛОК

-Дарниця


ДАРНИЦЯ



**ШИРОКИЙ СПЕКТР
АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ^{1,2}**



ЗРУЧНА СТУПІНЧАСТА ТЕРАПІЯ*



**ПРОГРЕСИВНЕ ВИРОБНИЦТВО
ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ
У ПОЛІПРОПІЛЕНОВИХ
ФЛАКОНАХ З ЄВРОКОВПАЧКОМ³**

Діюча речовина: levofloxacin. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ J01M A12. **Показання. Розчин.** Запальні процеси, спричинені чутливими до левофлоксацину бактеріями: пневмонії, ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрити), інфекції шкіри та м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит. **Таблетки.** Інфекційно-запальні захворювання легкого та середнього ступеня тяжкості, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: гострі синусити, загострення хронічних бронхітів, пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідного тракту (у тому числі пієлонефрити), інфекції шкіри та м'яких тканин, хронічний бактеріальний простатит. **Противпоказання. Розчин.** Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хінолонів, до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції з боку сухожилля після попереднього застосування хінолонів. Епілепсія. **Таблетки.** Підвищена чутливість до левофлоксацину, інших хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин. Епілепсія. Наявність скарг на побічні реакції з боку сухожилля після попереднього застосування хінолонів. **Фармакологічні властивості.** Левофлоксацин – синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину. Як антибактеріальний препарат з групи фторхінолонів левофлоксацин діє на комплекс ДНК з ДНК-гірази та топоізомерази IV. **Побічні реакції. Інфекції та інвазії:** грибові інфекції, включаючи Candida (та проліферація інших резистентних мікроорганізмів), розвиток вторинних інфекцій. З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, еозинфілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний та анафілактоїдний шок, ангіоневротичний набряк. Анафілактичні та анафілактоїдні реакції інюді можуть виникати після прийому першої дози. **Метаболічні порушення:** анорексія, гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, гіперглікемія, гіпоглікемічна кома. З боку психіки: безсоння, нервозність, депресія, сплутаність свідомості, тривожність, ажитація, занепокоєність, нічні кошмари, анормальні сновидіння, психотичні реакції, включаючи галюцинації, параною, самодеструктивну поведінку, суїцидальну спрямованість мислення чи дій. З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, сонливість, судороги, тремор, парестезії, сенсорна чи сенсомоторна периферична нейропатія, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку), включаючи агевзію (втрата смаку), паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія, екстрапірамідні розлади, синкопе, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія. З боку органів зору: розлади зору, включаючи нечіткість зору, транзиторне порушення зору, тимчасову втрату зору. З боку органів слуху: вертиго, шум у вухах, порушення слуху, втрата слуху. З боку серцево-судинної системи: тахікардія; відчуття серцебиття; шлуночкова тахікардія, що може призводити до зупинки серця; шлуночкова аритмія; аритмія типу torsade de pointes, що може призводити до зупинки серця (переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT); подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; артеріальна гіпотензія; алергічний васкуліт. З боку системи дихання: бронхоспазм, диспное, задишка, алергічний пневмоніт. З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспепсія, здуття живота, запори, геморагічна діарея, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт, панкреатит. З боку гепатобілярної системи: підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТП), підвищення білірубину крові, гепатит, жовтяниця та тяжкі порушення функції печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності, інюді летальні, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ «Особливості застосування»). З боку шкіри: висипання, свербіж, почервоніння шкіри, кропив'янка, гіпергідроз, підвищена чутливість до сонячного та ультрафіолетового випромінювання, токсичний епідермальний некроліз (Синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, лейкоцитокластичний васкуліт, стоматит. Реакції з боку шкіри та слизових інюді можуть виникати навіть після прийому першої дози. З боку кістково-м'язової системи: ураження сухожилля, у тому числі тендіт, розрив сухожилля (може виявитися протягом 48 годин від початку лікування та уразити ахіллове сухожилля обох ніг), зв'язок, м'язів, артралгія, міалгія, м'язова слабкість, рабдоміоліз, артрит. З боку сечовивідної системи: підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, гостра ниркова недостатність (наприклад, внаслідок інтерстиціального нефриту). **Загальні розлади:** астенія, ірексія; біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках). Інші: напади порфірії у пацієнтів, хворих на порфірію. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Рестраційне посвідчення** МОЗ України № UA/4427/01/01, UA/4427/01/02, UA/14011/01/01.

Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів Лефлок та Лефлок-Дарниця.

*Немає суттєвої різниці щодо фармакокінетики левофлоксацину після внутрішньовенного або перорального введення, що свідчить про те, що ці шляхи є взаємозамінними.

Джерело інформації:

1. Інструкції для медичного застосування препаратів Лефлок та Лефлок-Дарниця.
2. www.urgent.com.ua/ru-issue-article-328
3. www.darnitsa.ua/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziynikh-rozchiniv-u-polipropilenovikh-flakonakh-z-evro-kovpachkom
4. www.rommelag.com

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

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

УДК 616.24-002-022.369-07-08

Місце фторхінолону левофлоксацину в лікуванні пневмонії, викликаній коронавірусом SARS-CoV-2, з точки зору сучасних рекомендацій

Вступ

COVID-19 є потенційно тяжкою гострою респіраторною інфекцією, що викликається коронавірусом SARS-CoV-2.

Найбільш частим ускладненням цього захворювання є вірусна пневмонія, здатна призводити до гострого респіраторного дистрес-синдрому з подальшим розвитком гострої дихальної недостатності, для лікування яких найчастіше необхідні киснева терапія і респіраторна підтримка.

За відсутності етіотропної терапії на початку пандемії, спричиненої COVID-19, зусилля дослідників були зосереджені на пошуку оптимальних підходів до лікування захворювання з використанням існуючих лікарських засобів — антибактеріальних, протівірусних і протизапальних препаратів.

Етіотропним лікуванням пневмонії, особливо на госпітальному етапі, є антибактеріальна терапія. Серед груп засобів, які пропонуються для розгляду, є респіраторні фторхінолони.

Фторхінолони є синтетичними протимікробними засобами широкого спектра дії, які є хімічними похідними хіноліну, попередника хлорохіну. На особливий інтерес заслуговує той факт, що фторхінолони дають протівірусний ефект щодо вірусу *vaccinia*, *papovavirus*, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2, HCV і ВІЛ.

Якою ж є позиція провідних товариств щодо застосування антибактеріальних засобів групи фторхінолонів у лікуванні COVID-19 і зумовленої ним пневмонії?

Особливості фторхінолонів як класу антибактеріальних засобів

Фторхінолони, які належать до 6-фтор-7-піперазиніл-4-хінолонів, є синтетичними протимікробними засобами широкого спектра дії. Препарати цієї групи отримані з хінолонів із додаванням атома фтору, який приєднується до центрального кільця. Бактерицидний

ефект цих сполук зумовлений дією на бактеріальну ДНК-гіразу (топоізомераза типу II) і топоізомеразу IV, що пригнічує синтез бактеріальної ДНК і приводить до розщеплення бактеріальної ДНК і швидкої загибелі бактерій. Фторхінолони є активними щодо грамнегативних і грампозитивних бактерій, анаеробів, мікобактерій та атипових збудників. Респіраторні фторхінолони левофлоксацин і моксифлоксацин посідають перше місце серед терапевтичних засобів для лікування тяжкої позалікарняної пневмонії згідно з рекомендаціями щодо її лікування.

Окрім антибактеріального впливу також вивчалися і потенційні протівірусні властивості даного класу препаратів. Зокрема, були проведені клінічні дослідження щодо вірусу Ебола й лихоманки денге. Цікавим також є факт, що окремі дослідження продемонстрували протівірусну активність щодо вірусу коров'ячої віспи, паповавірусу, цитомегаловірусу людини, вірусу вітряної віспи, вірусу простого герпесу 1-го і 2-го типів, вірусу гепатиту С і ВІЛ.

Недавнє дослідження *in silico* показало, що фторхінолони ципрофлоксацин і моксифлоксацин можуть потенційно інгібувати реплікацію SARS-CoV-2, виявляючи сильнішу здатність зв'язуватися з основною протеазою, ніж хлорохін і нелфінавір, антиретровірусний препарат, який є інгібітором протеази. Показово, що фторхінолони продемонстрували численні імуномодуючі дії, що призводять до послаблення запальної реакції за рахунок інгібування прозапальних цитокінів. Заслуговує на увагу і той факт, що респіраторні фторхінолони левофлоксацин і моксифлоксацин є препаратами вибору для лікування тяжкої негоспітальної пневмонії. Вони характеризуються сприятливими фармакокінетичними властивостями, більшою концентрацією в легеневій тканині й задовільним профілем безпеки. З огляду на їх потенційну протівірусну активність та імуномодуючі властивості, сприятливу фармакокінетику й профіль безпеки респіраторні

фторхінолони розглядаються як засоби, що можуть застосовуватися при лікуванні пневмонії, асоційованої із SARS-CoV-2.

Застосування респіраторних фторхінолонів, зокрема левофлоксацину, при лікуванні негоспітальної пневмонії, не асоційованої з COVID-19

Застосування респіраторних фторхінолонів у випадку негоспітальної пневмонії є поширеною практикою і підтверджується включенням даного класу засобів до провідних міжнародних рекомендацій щодо даного стану.

Згідно з рекомендаціями Американського торакального товариства (ATS), Американського товариства інфекціоністів (IDSA), Національного інституту охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) та рекомендаціями українських фахівців щодо лікування амбулаторних хворих на негоспітальну пневмонію респіраторний фторхінолон **левофлоксацин** є препаратом вибору при лікуванні негоспітальної пневмонії середнього та важкого ступеня в пацієнтів дорослого віку, особливо в разі наявності супутніх захворювань.

Згідно з рекомендаціями NICE щодо лікування негоспітальної пневмонії в дорослих віком від 18 років (від 16 вересня 2019 року) **левофлоксацин** є альтернативним антибіотиком першої лінії при лікуванні негоспітальної пневмонії важкого ступеня за наявності алергії на пеніцилін, при цьому слід керуватися мікробіологічними результатами та враховувати питання безпеки.

Левофлоксацин слід призначати в дозі 500 мг 2 рази/добу п/о або в/в протягом 5 днів. Перевага надається пероральному прийому, якщо тяжкість стану пацієнта не вимагає в/в введення. У разі в/в шляху введення через 48 годин слід переглянути необхідність в/в застосування й подумати про можливий перехід на п/о прийом.

Детальний огляд рекомендацій міжнародних товариств щодо ролі респіраторних фторхінолонів при лікуванні COVID-19-асоційованої пневмонії

З огляду на цей досвід і фармакологічні властивості респіраторні фторхінолони були включені до більшості світових настанов з лікування COVID-19-асоційованої пневмонії.

Рекомендації Американського товариства інфекціоністів

Рекомендації ATS та IDSA з лікування дорослих із COVID-19-пневмонію базуються на тому, що збудники, які викликають негоспітальну пневмонію, охоплюють бактерії, які зазвичай колонізують верхні дихальні шляхи та спонтанно інфікують легені під час респіраторних захворювань. Тому IDSA вважає, що при лікуванні COVID-19-пневмонії слід враховувати спектр

патогенних мікроорганізмів, що включає *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*. Отже, рекомендації IDSA стосовно антибіотикотерапії **стаціонарних пацієнтів, інфікованих COVID-19**, є такими:

— для пацієнтів, інфікованих COVID-19, з низьким ризиком (як правило, тих, хто перебуває у медичних закладах загального профілю) — застосування:

- β-лактаму (наприклад, ампіцилін-сульбактаму, цефтріаксону або цефотаксиму) + макроліду (азитроміцину або кларитроміцину) або доксицикліну у вигляді комбінованої терапії АБО

- респіраторного фторхінолону (**левофлоксацину** або моксифлоксацину) у вигляді монотерапії;

— для пацієнтів, інфікованих COVID-19, з високим ризиком (як правило, у відділеннях інтенсивної терапії):

- комбінована терапія β-лактамом + макролідом АБО

- комбінована терапія β-лактамом + **фторхінолоном**.

Отже, респіраторний фторхінолон левофлоксацин є препаратом вибору при лікуванні пацієнтів з COVID-19 пневмонією.

Швидкі рекомендації щодо антибіотикотерапії COVID-19-пневмонії в дорослих пацієнтів віком понад 18 років в умовах стаціонару

У випадку негоспітальної COVID-19-пневмонії **середнього або важкого ступеня** рекомендовано проводити таку терапію **пероральними антибіотиками**:

— доксициклін: 200 мг у перший день, потім 100 мг 1 раз/добу;

— ко-амоксиклав: 500 мг/125 мг 3 рази/добу + кларитроміцин: 500 мг 2 рази/добу.

При COVID-19-пневмонії важкого ступеня й у разі неможливості призначити інші лікарські засоби або їх неефективності як терапію вибору рекомендовано:

— **левофлоксацин: 500 мг 1–2 рази/добу** (враховуючи питання безпеки при застосуванні фторхінолонів).

Рекомендовані варіанти **в/в антибіотикотерапії** при негоспітальній COVID-19-пневмонії **середнього або важкого ступеня**:

— ко-амоксиклав: 1,2 г 3 рази/добу + кларитроміцин: 500 мг 2 рази/добу;

— цефуроксим: 750 мг 3–4 рази/добу (у разі тяжкої інфекції доза збільшується до 1,5 г 3 рази/добу) + кларитроміцин: 500 мг 2 рази/добу.

При COVID-19-пневмонії важкого ступеня й у разі неможливості призначити інші лікарські засоби або їх неефективності як терапію вибору рекомендовано:

— **левофлоксацин: 500 мг 1–2 рази/добу** (враховуючи питання безпеки при застосуванні фторхінолонів).

Рекомендованими варіантами **пероральної антибіотикотерапії** при негоспітальній COVID-19-пневмонії **середнього або важкого ступеня за відсутності високого ризику резистентності** є такі:

— доксициклін: 200 мг у перший день, потім 100 мг 1 раз/добу;

— ко-амоксиклав: 500 мг/125 мг 3 рази/добу;

— ко-тримоксазол: 960 мг 2 рази/добу.

У разі неможливості призначити інші лікарські засоби або їх неефективності як терапію вибору рекомендовано:

— **левофлоксацин: 500 мг 1–2 рази/добу** (враховуючи питання безпеки при застосуванні фторхінолонів).

Рекомендованими варіантами **в/в антибіотикотерапії при негоспітальній COVID-19-пневмонії тяжкого ступеня (наприклад, за наявності симптомів сепсису або ШВЛ-асоційованої пневмонії)** або за наявності високого ризику резистентності є такі:

— піперацилін з тазобактамом: 4,5 г 3 рази/добу (у разі тяжкої інфекції кратність введення збільшується до 4 разів/добу);

— цефтазидим: 2 г 3 рази/добу.

У разі неможливості призначити інші лікарські засоби або їх неефективності як терапію вибору рекомендовано:

— **левофлоксацин: 500 мг 1–2 рази/добу** (у разі тяжкої інфекції дозволяється застосовувати вищу дозу, враховуючи при цьому питання безпеки при застосуванні фторхінолонів).

Як бачимо з рекомендацій щодо лікування COVID-19-пневмонії у дорослих пацієнтів в умовах стаціонару, левофлоксацин є препаратом вибору при лікуванні COVID-19-пневмонії середнього та тяжкого ступеня у п/о та в/в формі введення, особливо в разі тяжкої ШВЛ-асоційованої пневмонії та неможливості призначити інші лікарські засоби або їх неефективності.

Рекомендації українських фахівців щодо пневмонії, викликаной SARS-CoV-2

Ще з початку пандемії COVID-19 українські фахівці та МОЗ України говорили про необхідність створення

національного протоколу щодо лікування COVID-19. І такий протокол був упроваджений.

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2116 від 17.09.2020 рекомендується така схема лікування негоспітальної пневмонії у хворих на COVID-19:

— при лікуванні негоспітальної COVID-19-пневмонії:

- **легкого та середньотяжкого ступеня: респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин)** є препаратами вибору у випадку алергії на бета-лактами;

- **тяжкого перебігу: респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин)** є препаратами вибору та **призначаються у вигляді монотерапії або в комбінації з цефалоспоринами III покоління.**

— При лікуванні нозокоміальної COVID-19-пневмонії: **респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин)** є препаратами вибору у вигляді монотерапії або в комбінації з цефалоспоринами III покоління.

Отже, згідно з національним протоколом, респіраторний фторхінолон левофлоксацин у вигляді монотерапії або в комбінації з цефалоспоринами III покоління є препаратом вибору при лікуванні як негоспітальної, так і нозокоміальної пневмонії середнього та тяжкого ступеня, зокрема у випадку алергії на бета-лактами та при дуже тяжкому перебігу пневмонії.

У свою чергу, провідні фахівці ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ Украї-

Таблиця 1

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
Госпіталізовані в терапевтичне відділення з негоспітальною пневмонією середнього ступеня тяжкості	SARS-CoV-2	П/о азитроміцин у дозі 500 мг 1 раз/добу протягом 3–5 діб	П/о респіраторний фторхінолон (моксифлоксацин 400 мг, левофлоксацин 500 мг 1 раз/добу)
	SARS-CoV-2 + <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , атипіві збудники, грамнегативні ентеробактерії, респіраторні віруси	В/м, в/в: амінопеніцилін (переважно захищений) + макролід (п/о) або цефалоспорин III покоління + макролід (п/о)	В/в: фторхінолон III–IV покоління, або карбапенем (ертапенем неактивний щодо синьогнійної палички) + макролід (п/о), або цефтаролін + макролід (п/о)
Госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії з негоспітальною пневмонією тяжкого/дуже тяжкого ступеня	SARS-CoV-2	П/о азитроміцин 500 мг 1 раз на добу 3–5 діб	П/о респіраторний фторхінолон (моксифлоксацин 400 мг, левофлоксацин 500 мг 1 раз на добу)
	SARS-CoV-2 + <i>S.pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>M.pneumoniae</i> , грамнегативні ентеробактерії, <i>Pseudomonas spp.</i> , респіраторні віруси, полімікробні асоціації	За відсутності факторів ризику інфікування <i>P.aeruginosa</i> — в/в застосування: захищений амінопеніцилін + макролід, або цефалоспорин III покоління + макролід, або ертапенем + макролід, або цефтаролін + макролід За наявності факторів ризику інфікування <i>P.aeruginosa</i> — в/в застосування: цефалоспорин III–IV покоління (активний щодо синьогнійної палички) + аміноглікозид або ципрофлоксацин (левофлоксацин)	В/в застосування: фторхінолон III–IV покоління + β-лактам В/в застосування: карбапенем (іміпенем, або меропенем, або дорипенем) + аміноглікозид або ципрофлоксацин (левофлоксацин)

ни розробили схему антибактеріальної терапії хворих на SARS-CoV-2-негоспітальну пневмонію в умовах стаціонару, згідно з якою респіраторний фторхінолон левофлоксацин є препаратом вибору при лікуванні негоспітальної SARS-CoV-2-пневмонії тяжкого ступеня за наявності факторів ризику інфікування *P.aeruginosa*, а також є альтернативним варіантом терапії негоспітальної SARS-CoV-2-пневмонії середнього та тяжкого ступеня (табл. 1).

Дозування левофлоксацину

ATS рекомендує призначати левофлоксацин у добовій дозі 750 мг однократно.

Комітет NICE рекомендує дотримуватися добової дози левофлоксацину у 500 мг. Ці дані засновані на порівняльному дослідженні двох доз левофлоксацину: 500 мг 1 раз/добу та 750 мг 1 раз/добу (Zhao та співавт., 2016 рік), у результаті якого левофлоксацин у добовій дозі 500 мг продемонстрував не меншу ефективність, ніж у дозі 750 мг.

Ефективність левофлоксацину

У рекомендаціях NICE наведені дані про дослідження клінічної ефективності левофлоксацину в багатьох клінічних випробуваннях.

Зокрема, серед пацієнтів із негоспітальною пневмонією легкого ступеня тяжкості проводили порівняння клінічної ефективності левофлоксацину й азитроміцину (Pakhale та співавт., 2014) і левофлоксацину порівняно з цефтріаксоном + азитроміцином (Raz-Pasteur та співавт., 2015). Тривалість курсу лікування становила від 7 до 14 днів. Відмінностей у клінічній ефективності зазначених препаратів виявлено не було.

Серед пацієнтів із негоспітальною пневмонією середнього та тяжкого ступеня проводили порівняння клінічної ефективності левофлоксацину й тигецикліну (Nemeth та співавт., 2015), левофлоксацину й доксицикліну (Nemeth та співавт., 2015) і моксифлоксацину й левофлоксацину (Yuan та співавт., 2012). Тривалість курсу лікування становила від 7 до 14 днів. Відмінностей у клінічній ефективності зазначених препаратів виявлено не було.

Що стосується інших порівнянь антибіотиків у дорослих пацієнтів із негоспітальною пневмонією середнього або тяжкого ступеня, то спостерігалися певні відмінності в деяких результатах ефективності. Зокрема, при порівнянні фторхінолону (левофлоксацину або моксифлоксацину) з бета-лактамім антибіотиком і макролідом не спостерігалось статистично значущих відмінностей у смертності чи мікробіологічній активності, але клінічна ефективність була вірогідно нижчою при застосуванні фторхінолону (окрім випадків пневмококової пневмонії в дорослих пацієнтів, у яких ця відмінність не була статистично значущою; Raz-Pasteur та співавт., 2015).

Комітет NICE надає докази того, що монотерапія фторхінолоном (левофлоксацином або моксифлоксацином) була настільки ж ефективною, як і комбінована терапія бета-лактамом + двокомпонентна терапія

макролідами в пацієнтів із пневмонією середнього та тяжкого ступеня.

Серед дітей і дорослих пацієнтів молодого віку, хворих на негоспітальну пневмонію тяжкого та дуже тяжкого ступеня, проводилося порівняння левофлоксацину з бета-лактаміми антибіотиками (комбінацією амоксициламу або цефтріаксоном) (дослідження Lodha та співавт., 2013). Тривалість курсу становила від 3 до 10 днів. Статистично значущих відмінностей у клінічній ефективності зазначених препаратів виявлено не було.

Комітет NICE надає докази того, що в дорослих із негоспітальною пневмонією середнього та тяжкого ступеня левофлоксацин має клінічну ефективність, яка є аналогічною доксицикліну. Однак дані про доксициклін були взяті лише з одного невеликого дослідження, тому доказів щодо порівняння цих двох препаратів недостатньо.

Безпека терапії левофлоксацином

Щодо питань безпеки, пов'язаних із застосуванням фторхінолонів, слід враховувати дані Управління з контролю лікарських засобів і виробів медичного призначення Великої Британії (MHRA), згідно з яким є повідомлення про дуже рідкісні випадки потенційно тривалих або необоротних побічних ефектів фторхінолонів на опорно-руховий апарат і нервову систему, які навіть приводили до інвалідизації. Ці попередження включають: припинення лікування при перших ознаках серйозної побічної реакції (наприклад, розвитку тендиніту й розриву сухожиль), призначення препаратів з особливою обережністю людям, старшим від 60 років, та уникнення спільного введення фторхінолонів із кортикостероїдами (березень 2019 року).

Загалом побічні ефекти антибіотиків були подібними, хоча спостерігалися деякі відмінності. Так, у дослідженні Pakhale та співавт. (2014) у дорослих пацієнтів із негоспітальною пневмонією низького ступеня тяжкості побічні ефекти були значно вищими в азитроміцину порівняно з левофлоксацином (19,9 % порівняно з 12,3 %).

Комітет NICE відзначив такі проблеми безпеки при застосуванні фторхінолонів, як пошкодження сухожилків та аневризми аорти, а також зазначив, що ліцензія на даний клас препаратів повинна обмежуватися негоспітальною пневмонією, і погодився, що фторхінолони слід застосовувати лише в разі неможливості призначення інших лікарських засобів або їх не-ефективності.

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2116 від 17.09.2020 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», у пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти в поєднанні з антибактеріальними препаратами, у тому числі з фторхінолонами, макролідами й деякими цефалоспоринами, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), вік і загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими об-

ставинами складно оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Як застережний захід можливий більш частий моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянту.

Отже, при призначенні фторхінолонів слід ретельно зважувати співвідношення користі й ризиків.

Висновки

Респіраторні фторхінолони характеризуються сприятливими фармакокінетичними властивостями: вони накопичуються в значно вищих концентраціях у легеневій тканині порівняно з сироваткою і мають задовільний профіль безпеки.

З огляду на це респіраторні фторхінолони, зокрема левофлоксацин, є лікарськими засобами, що посідають важливе місце в лікуванні негоспітальної пневмонії, асоційованої із SARS-CoV-2. А у випадку тяжкого перебігу вони є препаратами вибору першої лінії терапії згідно з міжнародними та національними клінічними рекомендаціями щодо її лікування.

Список літератури

1. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., Cooley L.A., Dean N.C., Fine M.J., Flanders S.A., Grif-fin M.R., Metersky M.L., Musher D.M., Restrepo M.I., Whitney C.G.

Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. 7. 45-67.

2. Karampela I., Dalataga M. Чи можуть респіраторні фторхінолони, левофлоксацин та моксифлоксацин бути корисним у якості допоміжних засобів лікування при COVID-19? Архіви медичних досліджень. 2020.

3. Швидкі рекомендації з лікування COVID-19: антибіотиотерапія при пневмонії у дорослих в умовах стаціонару: Рекомендації NICE, 1 травня 2020 року. www.nice.org.uk/guidance/ng173.

4. Негоспітальна пневмонія: призначення антимікробних препаратів: Рекомендації NICE. 16 вересня 2019 року. www.nice.org.uk/guidance/ng138.

5. Metlay J.P., Waterer G.W. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Annals of Internal Medicine.* 173. 4. 304-305.

6. Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Дзюблик Я.О., Пилипенко М.М., Боророва О.Л. Негоспітальна пневмонія, асоційована з Covid-19: погляд на лікування. Український пульмонологічний журнал. 2020. № 2.

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2116 від 17.09.2020 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2116282-20#Text>.

Підготувала **Наталія Купріненко** ■

УДК 613.62:616.099

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216505>Арустамян О.М., Ткачишин В.С., Кондратюк В.Є.,
Алексійчук О.Ю., Думка І.В., Ткачишина Н.Ю.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Отруєння селеном і його сполуками у промисловості й побуті

Резюме. Селен — хімічний елемент з атомним номером 34. Позначається символом Se. Селен — необхідний для життя мікроелемент. Має виражені антиоксидантні й антиканцерогенні властивості. Бере участь у багатьох процесах в організмі, чим забезпечує функціонування імунної та ендокринної систем. Впливає на фізичний і розумовий розвиток у дітей. Їжа є основним джерелом селену для людини. У промисловості селен отримують як побічний продукт переробки міді. Його використовують в електронних напівпровідниках, як знебарвлюючу речовину для кераміки і скла, як вулканізуючу речовину у виробництві шин. Селен застосовується у фармакології, як антиканцерогенний засіб. Солі селену легко всмоктуються слизовими оболонками шлунково-кишкового тракту. У крові селен зв'язується з гемоглобіном, утворюється селенгемоглобін, у результаті виникає гемічна гіпоксія. У тканинах селен витісняє сірку з сірковмісних амінокислот, порушуються окислювально-відновні процеси. Селеніти як активні антиоксиданти зменшують активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази й блокують метаболізм глутатіону. Заміна S-S зв'язків селенотрисульфідними комплексами призводить до зміни третинної структури білків і порушує їх функцію. У великих дозах селен викликає отруєння — селенізм. Для людини токсична доза селену становить 5 мг. Має політропну дію з переважним ураженням печінки, нирок і центральної нервової системи. Гострі тяжкі інгаляційні отруєння протікають бурхливо і фульмінантно. Після вдихання парів селену у великих концентраціях спостерігається втрата свідомості і стан колапсу. Характерним є часниковий запах з рота. При інгаляційному шляху надходження селену в концентрації 1–4 мкг/л описана клініка подразнення верхніх дихальних шляхів із розвитком токсичного набряку легень і пневмонії. Спостерігаються явища гастроентериту, енцефаломієліту, анорексії, вологий і себорейний дерматит. Хронічна інтоксикація селеном нагадує миш'якову інтоксикацію. Характерним є зниження маси тіла, апатія, втома, мігрень, запаморочення, нудота, блювання, діарея, тяжкість в ділянці правого підребер'я, хронічні бронхіти, гіпохромна анемія; також випадіння волосся, білі горизонтальні смуги на нігтях рук, пароніхія, дратівливість, гіперрефлексія, часниковий запах при диханні і металевий присмак у роті; хвороблива чутливість м'язів, тремор, запаморочення і почервоніння обличчя. Лікування включає в себе введення антидотів, промивання слизових оболонок, протишокові заходи та симптоматичну терапію.

Ключові слова: селен; отруєння селеном (селенізм); селеніт натрію; діоксид селену; селенід натрію

Загальна характеристика

Селен — хімічний елемент з атомним номером 34. Належить до 16-ї групи періодичної таблиці хімічних елементів, знаходиться в четвертому періоді таблиці. Атомна маса елемента 78,971 (8) а.е.м. Позначається символом Se (від лат. *Selenium*). Крихкий блискучий на зламі неметал сірого кольору (стіжка алотропна форма,

нестійкі форми — різних відтінків червоного кольору). Відноситься до халькогенів [1, 3, 8]. Основними представниками сполук селену є селенід натрію, діоксид селену, селенід натрію, селеноводень.

Загальновізнано, що селен у фізіологічних дозах — необхідний для життя мікроелемент. Його біологічна роль в організмі значна. Селен забезпечує функціону-

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

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

Для кореспонденції: Ткачишин Володимир Степанович, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: tkachishin@i.ua; контактний телефон: + 38 (097) 255-14-72.

For correspondence: Volodymyr Tkachishin, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; contact phone: + 38 (097) 255-14-72.

вання захисної глутатіонпероксидазної системи, входячи в активний центр глутатіонпероксидази, що викликає руйнування надлишкових перекисів в організмі; захищає вітамін Е і ліпіди біологічних мембран від абераційного окисного руйнування, запобігає утворенню надлишкових кількостей вільних радикалів, стимулює синтез сірковмісних амінокислот і білків, стимулює реакційну здатність SH-груп ферментів, підсилює процеси біологічного окиснення і фосфорилування, сприяє нормальному засвоєнню поживних речовин м'язами і формуванню фізіологічної функції м'язової тканини. Він має дуже сильну антиканцерогенну дію. Цей хімічний елемент забезпечує захист і рухливість сперматозоїдів, і цю його властивість широко використовують при лікуванні чоловічого безпліддя [2, 13].

Крім того, селен підвищує імунітет і відіграє важливу роль в підтримці нормального функціонального стану органів ендокринної системи, зорового аналізатора. В організмі людини міститься 10–14 мг селену, більша його частина сконцентрована в печінці, нирках, селезінці, серці, статевих гонадах у чоловіків. Селен присутній в ядрі клітини. Він входить до складу білків м'язової тканини, білків міокарда.

Їжа є основним джерелом селену для людини. Вміст селену в харчових продуктах: морква — 0,093 мг/кг, огірок — 0,058 мг/кг, яблуко — 0,004 мг/кг, яйце куряче — 0,022 мг/кг, молоко — 0,1 мг/кг, сир жирний — 0,298 мг/кг, м'ясо — 0,292 мг/кг. Вміст селену в їжі може дещо відрізнятись залежно від географічного положення місцевості. Після кулінарної обробки продуктів кількість селену в них значно знижується, зокрема в готових до вживання борошняних і круп'яних стравах залишається 53 % селену від вихідних значень, у молочних — 14,2 %, овочевих — 20,8 %, м'ясних і рибних — 6,7 %, інших — 5,3 % [4, 8, 17].

Необхідний рівень селену в їжі — 0,2 мг/кг, оптимальна середньодобова доза селену для людини становить від 139 до 185 мкг.

Селен може потрапляти в організм людини і при палінні. Вміст селену у табаку сигарет — 0,03–0,13 мг/кг, у табаку сигар — 0,33–1,01 мг/кг [2, 12].

Виражений дефіцит селену при його концентрації в плазмі крові менше 20 мкг/л здатний викликати прогресуюче ураження міокарда — хворобу Кеша (ендемична кардіоміопатія). Значний дефіцит селену може призвести до зниження темпів росту дитини в зв'язку зі зменшенням трийодтиронін-контрольованого синтезу соматотропного гормону в гіпофізі. Дефіцит селену погіршує прогноз гіпотиреозу, оскільки бере участь у перетворенні тироксину у трийодтиронін. Дані літературних джерел [4, 7] свідчать, що прийом препаратів селену протягом 3 місяців призводить до значного зменшення рівнів автоантитіл до тиреопероксидази і поліпшення самопочуття пацієнтів. У регіонах з високим дефіцитом селену захворюваність на автоімунний тиреїдит суттєво вище. Це пояснюється зниженням активності глутатіонпероксидази в клітинах щитоподібної залози. Оскільки селен належить до синергістів йоду, при дефіциті селену йод не засвоюється, що призводить до йододефіциту і, відповідно, до гіпотиреозу,

що у дорослих проявляється мікседемою, а у дітей — затримкою росту й порушенням розумового розвитку. Дефіцит селену може спостерігатися при таких захворюваннях, як кістозний фіброз підшлункової залози, бронхіальна астма, захворювання серцево-судинної системи, та інших патологічних станах. Недостатнє надходження селену та інших мікроелементів розглядається як етіологічний фактор хвороби Кашина — Бека (урівської хвороби) — остеоартрозу з множинними деформаціями суглобів і порушеннями росту кісток [1, 10]. Етіологічні фактори цієї патології до кінця ще не вивчені. Вважається, що захворювання зумовлено глибоким дефіцитом селену, високою концентрацією органічних кислот (особливо фолієвої кислоти) у питній воді й ураженням зерна грибом *Fusarium oxysporum* або *Alternaria alternata*.

Наслідки гострого селенового дефіциту проявляються в дитинстві як раптова «колискова» смерть [3, 5, 26].

Надмірні концентрації селену в оточуючому довкіллі і продуктах харчування мають негативне значення.

Селен змінює органолептичні властивості води, надаючи їй виражений землистий запах при концентраціях вище 1,0 мг/л. Порогові концентрації селену за впливом на органолептичні властивості води знаходяться в діапазоні 0,001–0,1 мг/л, а концентрація 2,5 мг/л — порогова за впливом на загальносанітарний режим водойм. Оксид селену (IV) надає воді часниковий запах при концентрації 0,1 мг/л, терпкий присмак — при 50 мг/л [11, 16].

Надмірне надходження селену в організм може викликати гостру і хронічну інтоксикацію, що залежить від дози мікроелемента чи його сполук, тривалості їх впливу. Найчастіше отруєння селеном спостерігається у працівників ливарних, електронних, мідеплавильних, нафтопереробних, хімічних виробництв при недотриманні профілактичних заходів із запобігання розвитку професійних захворювань [9, 13, 22].

Метою цієї роботи стало вивчення інтоксикацій сполуками селену.

Використання селену у виробництві та в інших сферах

У промисловості селен в основному отримують як побічний продукт переробки мідної руди. При переробці сировини селен концентрується в пилу і шламах випалювальних, плавильних печей і сірчаноокислотного виробництва, анодних шламах мідного і нікелевого переділу, при отриманні благородних металів, у процесі технологічної схеми вилучення ртуті, у шламах целюлозно-паперового виробництва. Його використовують в електронних напівпровідниках, як знебарвлюючу речовину для кераміки і скла, як вулканізуючу речовину у виробництві шин. Одним із найважливіших напрямків його технології, видобутку і споживання є напівпровідникові властивості як самого селену, так і його численних сполук (селенідів), їх сплавів з іншими елементами, в яких селен відіграє ключову роль. У сучасній технології напівпровідників застосовуються селеніди багатьох елементів, наприклад селеніди олова, свинцю, вісмуту, сурми, лантанідів. Особливо

важливі фотоелектричні і термоелектричні властивості як самого селену, так і селенідів. Радіоактивний ізотоп селен-75 використовується як джерело гамма-випромінювання для дефектоскопії. Селенід калію спільно з п'ятиокисом ванадію застосовується при термохімічному отриманні водню і кисню з води (селеновий цикл). Напівпровідникові властивості селену в чистому вигляді широко використовувалися в середині ХХ століття для виготовлення випрямлячів, особливо у військовій техніці. Сполуки селену застосовуються для фарбування скла в червоний і рожевий колір. Звичай використовують сірий селен (γ -Se, так званий металевий селен) і селенисто-кислий натрій Na_2SeO_3 . Червоне скло, пофарбоване селеном, називають селеновим рубіном. Селен застосовується в фармакології, в першу чергу як антиканцерогенний засіб, а також при лікуванні інших патологічних процесів [6, 9, 11].

Механізм дії та патогенез

Ключовим аспектом токсичності сполук селену при надмірному надходженні його в організм є вплив на порушення метаболізму сірки в організмі. Заміщення сульфгідрильних груп селенгідрильними в низці ферментів призводить до пригнічення клітинного дихання і зниження дегідрогеназної активності, порушення синтезу білка. У тканинах селен витісняє сірку з сірковмісних амінокислот, порушуються окислювально-відновні процеси. При заміщенні сульфгідрильних груп (SH) селенгідрильними (SeH) в низці ферментів, а також при взаємодії селенідів з SN-групами цистеїну і коферменту А утворюються стабільні селенотрисульфідні комплекси, що зумовлюють блокування важливих метаболічних шляхів, зокрема циклу трикарбонових кислот, і призводять до зниження дегідрогеназної активності. Крім того, селеніти, як активні антиоксиданти, можуть блокувати метаболізм глутатіону. Вони зменшують активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. Заміна S-S зв'язків селенотрисульфідними комплексами може призвести до зміни третинної структури білків і порушення їх функціонування [7, 8, 19]. Селен має політропну дію з переважним ураженням печінки, нирок і центральної нервової системи.

Сірий селен (γ -Se, металевий селен) є менш отруйним. З неорганічних сполук селену найбільш токсичними є селеноводень, діоксид селену ($\text{LD}_{50} = 1,5$ мг/кг, щури, інтратрахеально) і селеніти натрію ($\text{LD}_{50} = 2,25$ мг/кг, кролик, перорально) і літію ($\text{LD}_{50} = 8,7$ мг/кг, щури, перорально). Особливо токсичний селеноводень, однак, з огляду на його дуже неприємний запах, що відчувається навіть у незначних концентраціях (0,005 мг/л), вдається уникнути отруєнь. Органічні сполуки селену, такі як алкіл- або арил-похідні (наприклад, диметилселен, метилетилселен або дифенілселен), є найсильнішими нервовими отрутами з дуже неприємним запахом; так, поріг сприйняття для диетилселену становить 0,0064 мг/л [10, 21].

Найбільшу небезпеку у виробничих умовах становлять пари і пил селенистого ангідриду SeO_2 і селену у чистому вигляді (Se). LD_{50} селеніту, селенату натрію, DL-селеноцистеїну, DL-селенометіоніну практично

однакові. Значно меншу токсичність мають деякі метильовані форми мікроелемента — диметилселенід, хлорид триметилселенонію.

У крові селен зв'язується з гемоглобіном, утворюється сполука селенгемоглобін, у результаті виникає гемічна гіпоксія.

Патологоанатомічна картина

При розтині померлих спостерігається різке повнокров'я органів черевної порожнини. Значно збільшені в обсязі паренхіматозні органи зернисті на розрізі. У нирках виявляються крововиливи в корковий шар, мускатна печінка, парез шлунка і кишечника. Спостерігаються синюшність слизових оболонок і шкіри, дистрофія міокарда, печінки, нирок, з явищами некрозу. Можлива атрофія лімфоїдної тканини в селезінці і лімфатичних вузлах. У черевній і грудній порожнинах — скупчення рідини. У кровоносних судинах темно-червона рідка кров. Можуть виявлятися інфаркт міокарда і легень, асцит, наявність значної кількості слизу в бронхах, інтерстиціальна легенева емфізема, легенево-бронхіальна дисплазія [22, 23].

Отруєння селеном і його сполуками

В організм селен може надходити через дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт і непошкоджену шкіру [12, 19, 23].

Гостре отруєння характеризується швидким розвитком, воно виникає практично відразу або через декілька годин [12, 27]. Для людини токсична доза селену становить 5 мг, селеніту натрію — 0,2 г.

Клінічна картина гострого отруєння залежить від шляху надходження селену в організм. Також має значення сама сполука селену, яка викликала отруєння. Нижче наводяться загальні ознаки отруєння сполуками селену, хоча в клінічній картині можлива певна мутаційність симптомів.

Гостре отруєння при надходженні селену через шлунково-кишковий тракт — дуже рідкісне.

Селенізм може виникнути при надмірному вживанні харчових добавок або медичних препаратів, що містять селен. У США було проведено розслідування випадку масового отруєння населення селеном — 201 випадок у 10 штатах США. У результаті встановлено, що причиною отруєння були харчові добавки фірми Comrapu A, в яких внаслідок порушення технології виробництва концентрація селену виявилась у 200 разів вищою за рекомендовану добову дозу. Проведені лабораторні дослідження показали, що середня доза спожитого селену становила 41 749 мкг/добу (при рекомендованій 55–70 мкг/добу). При цьому середня концентрація мікроелемента в сироватці крові становила 751 мкг/л (при нормальному рівні до 130 мкг/л), середня початкова концентрація селену в сечі хворих становила 166 мкг/24 год (при нормальному рівні до 55 мкг/24 год) [32, 33].

Описані випадки гострого отруєння при вживанні горіхів мавпячого дерева (*Lecythus ollaria*) в багатому селеном районі Венесуели. У насінні цього виду дерев концентрація селену становить 0,23 %, вміст селену в висушених і знежирених горіхах досягає 2,23 %.

Головними симптомами гострого отруєння селеном при пероральному надходженні є нудота, блювання, діарея з можливим розвитком дегідратації. Клінічна картина розцінюється як симптоматика гастроентериту, ентероколіту. Через кілька тижнів має місце випадання волосся (29 %), з'являються зміни кольору та збільшується крихкість нігтів (52 %).

Симптоматика при пероральному надходженні сполук селену до організму може тривати до 3 місяців.

При гострій інтоксикації селенистою кислотою і прийомі її всередину у великих дозах спостерігається майже завжди летальний результат. Через кілька годин після проковтування можуть наступити ступор, пригнічення дихання, гіпотензія і смерть.

Гострі інтоксикації можуть виникати при надходженні селену дихальним шляхом при концентрації селену в повітрі 0,022 мг/л.

Симптомами інгаляційного отруєння є розлади нюху, відчуття стискання у грудній клітці, що супроводжується печією та подразненням верхніх дихальних шляхів, сильний кашель, задуха, лихоманка. Пацієнта турбують головний біль, загальне нездужання, нудота, блювання [31, 33]. Часто розвиваються опіки верхніх дихальних шляхів і токсичний набряк легень.

Гострі тяжкі інгаляційні отруєння протікають бурхливо і фульмінантно (блискавично). Вони характеризуються ураженням не тільки органів дихання, а й органів травлення. Після вдихання парів селену в великих концентраціях спостерігається втрата свідомості, адинамія, відсутність реакції на зовнішні подразнення і стан колапсу. Після виходу з несвідомого стану — скарги на різку загальну слабкість, підвищена пітливість (холодний піт), озноб, сильний головний біль з переважною локалізацією в області чола, болі і виділення слизу з носа, охриплість, печіння і тяжкість за грудиною, болі в животі, блювання, діарея. Завжди у хворих присутні гострий кон'юнктивіт, ларинготрахеїт та явища бронхіту. Можуть спостерігатися опіки стравоходу і шлунка. Можливий розвиток інфаркту міокарда та набряк головного мозку [17, 30].

При об'єктивному обстеженні — різка гіперемія обличчя, сухі хрипи, переважно в нижніх відділах легень.

Тривалість патологічного процесу при інгаляційному отруєнні при відсутності ускладнень становить близько 7 днів.

Ділянка поверхні шкіри, що контактувала зі сполуками селену, характеризується розвитком дерматиту (вологого або себорейного), покривається виразками, можуть утворюватися пустули на поверхні [10, 20]. Через 2 тижні у вигляді залишкових явищ при пероральному або інгаляційному надходженні селену в організм може бути рясний алергічний висип по всьому тілу.

При отруєнні селеном і його сполуками незалежно від шляху надходження можуть спостерігатися загальні клінічні прояви.

Отруєння характеризується змінами зі сторони серцево-судинної системи з можливим розвитком тяжкої гіпотензії, яка виникає в результаті зниженої скоротливості кардіоміоцитів внаслідок токсичної кардіоміопатії і надмірно низького опору периферичних судин

[3, 10, 15]. Об'єктивно відмічається глухість серцевих тонів. Компенсаторно виникає пришвидшення пульсу та частоти дихання.

Часто при отруєнні селеном мають місце біль в ділянці печінки, порушення в діяльності гепатобіліарної системи [14, 16, 25]. Розвиваються болі в суглобах і кістках [18, 19].

Інтоксикація селеном проявляється часниковим смаком в роті (пов'язаним з утворенням диметилселеніду) і запахом часнику при диханні [14, 16, 25].

Ураження нервової системи перебігають у вигляді полінейропатій за типом шарпеток і рукавичок, парезів або паралічу кінцівок, можливі порушення психоемоційного стану [13, 17, 19, 30]. Часто це супроводжується судомними м'язів кінцівок. Мають місце ознаки енцефаломієліту [17, 28].

Відзначено також збільшення капілярної проникності, що характеризується точковими крововиливами в слизову оболонку уражених органів [17, 28].

Надалі в періоді відновлення присутні скарги на загальну слабкість, головний біль, сонливість вдень, зниження працездатності [18, 19]. У 35 % випадків зберігається швидка втомлюваність.

Щоденне надходження селену в дозі 1 мг/кг в організм людини може викликати хронічні отруєння.

Хронічне отруєння розвивається поступово, і спочатку симптоматика стерта, а тому пацієнти не звертають на неї уваги. Прояви такої форми інтоксикації можливі для жителів ендемічних регіонів. Також подібна форма може спостерігатися у людей, які проживають в промислових зонах, де можлива підвищена концентрація селену. Ознаки хронічної інтоксикації: знижений апетит, апатія, втома, мігрень, запаморочення, нудота, блювання, діарея, втрата ваги. Об'єктивно відмічається блідість шкірних покривів, болючі відчуття в ділянці правого підребер'я. Пацієнти часто страждають від хронічного бронхіту. Спостерігається також випадання волосся, білі горизонтальні смуги на нігтях рук, пароніхія, дратівливість, гіперрефлексія, часниковий запах при диханні і металевий присмак у роті. При отруєнні селенітом — болючість м'язів, тремор, запаморочення і почервоніння обличчя. Концентрації селену в сироватці підвищені, але погано корелюють із симптомами. Спостерігається розвиток кардіоміопатії [21, 24].

Лабораторні зміни при інтоксикації селеном

В організмі цей елемент поступово вбудовується в білки крові й еритроцитів. Оцінювати тяжкість хронічного отруєння краще за концентрацією селену в цільній крові і в еритроцитах: концентрація в плазмі швидко змінюється залежно від надходження селену ззовні, і її краще вимірювати при гострих отруєннях. Як правило, рівень селену в плазмі понад 1 мг/л вказує на легке отруєння, а понад 2 г/л — на тяжке. За рівнем селену в сечі можна виявити лише зовсім недавнє потрапляння селену в організм, бо його виведення максимально відбувається в перші 4 год. Концентрація селену в сечі в нормі зазвичай нижче 0,03 мг/л.

У загальному аналізі крові відмічається тромбоцитопенія та підвищення швидкості осідання еритроцитів.

При біохімічних дослідженнях крові виявляють підвищення рівня АЛТ, АСТ, креатиніну, сечовини, креатинфосфокінази в сироватці крові.

На електрокардіограмі можуть бути присутні підвищення сегмента ST і зміни зубця T (негативний або значно підвищений), що нагадують зміни, характерні для інфаркту міокарда [23, 24].

Диференційна діагностика

При підозрі на отруєння селеном необхідно спершу виключити отруєння миш'яком, бо клінічна картина отруєння селеном певною мірою схожа із інтоксикацією миш'яком [9, 23].

Лікування гострої та хронічної інтоксикації селеном

При виявленні інтоксикації необхідне негайне проведення заходів лікування. Зволікання в питанні надання першої допомоги, особливо в гострих станах, може стати причиною смерті постраждалого [11, 24, 25].

Специфічними антидотами при отруєнні селеном відповідно до патогенетичного механізму дії є тіосульфат натрію внутрішньовенно 30–50 мл 30% розчину та унітіол внутрішньом'язово по 5 мл 5% розчину.

При інгаляційному надходженні селену і його сполук негайно створити потерпілому абсолютний фізичний спокій, як мінімум на 24 год (навіть при легких отруєннях). Постраждалого необхідно перемістити на свіже повітря та зігріти. Транспортування проводиться тільки в лежачому положенні. При потрапленні селену в очі відразу ж почати промивати їх проточною водою протягом 10 хв при добре розкритій очній щілині або промити очі 2% розчином бікарбонату натрію. Закапати в кон'юнктивальний мішок ока 0,5% розчин дикаїну, у ніс — кілька крапель 2% розчину ефедрину або 0,05% розчину нафтизину, внутрішньом'язово ввести 1 мл 1% розчину димедролу чи 2,5% розчину піпольфену. Для заспокоєння кашлю рекомендується кодеїн (0,015 г) або лібексин (0,1–0,2 г). При втраті свідомості чи колапсі слід застосувати 1 мл 1% розчину мезатону внутрішньовенно краплинно, 2 мл 0,2% норадреналіну на 1 л 5% розчину глюкози. Для підтримання серцевої діяльності слід внутрішньом'язово ввести кордіамін (0,06% — 1 мл), кофеїн (10% — 1 мл). При судамах показано вітамін В₆, 1,5–10 мл 25% розчину сульфату магнію внутрішньом'язово. При токсичному набряку легень рекомендується преднізолон — 30–60 мг внутрішньовенно з 20 мл 40% розчину глюкози (при необхідності повторити), 100–150 мл 30% розчину сечовини внутрішньовенно або 80–100 мг лазиксу, інтенсивна антибіотикотерапія, внутрішньовенно 20 мл 40% розчину глюкози з 500 мг аскорбінової кислоти, аерозолі за допомогою інгалятора (1 мл димедролу + 1 мл ефедрину + 5 мл новокаїну), за відсутності інгалятора ці ж препарати вводять парентерально в звичайних дозах. Постраждалому слід забезпечити спокій, тепло [26, 30, 33].

При пероральному надходженні отрути: промити шлунок, призначити активоване вугілля, інші ентеросорбенти, сольові проносні, в'язучі та обволікаючі. Усередину призначають натрію арсеніт 0,01 г/кг (одноразово) у водному розчині. Внутрішньовенно рекомендують розчин натрію тіосульфату (30%, 0,5 мл/кг маси) [33]. Проводяться протишокові заходи, якщо є клінічні ознаки шоку (зниження артеріального тиску, оліго- й анурія, зниження серцевого викиду). При загрозі розвитку набряку легень внутрішньовенно вводять 20 мл 20% глюконату кальцію (вводити в/в повільно). Для нормалізації функції печінки призначають глютамінову кислоту, есенціале, вітаміни В₁ і В₆, внутрішньовенно вводять розчин глюкози. Призначають анальгетики, антигістамінні, вітамін Е як антиоксидант. Активну детоксикацію організму проводять у спеціалізованих токсикологічних центрах. Застосовують форсований діурез (протипоказання до проведення водного навантаження — гостра серцево-судинна недостатність (набряк легенів) або ниркова недостатність), гемодіаліз, гемосорбцію [24, 27].

Профілактика

Щоб уникнути селенової інтоксикації, необхідно використовувати індивідуальні засоби захисту (гумові рукавички, протипилові респіратори) у роботі; дотримуватися дієти, багаті білковими продуктами і вуглеводами. Також профілактичні заходи включають герметизацію обладнання, вентиляцію робочих приміщень, попередні та періодичні медичні огляди. У період вагітності й годування жінок потрібно переводити на роботу, не пов'язану з впливом селену [28, 30].

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

Список літератури

1. *Вредные химические вещества: Неорганические соединения элементов V–VIII групп.* Л.: Химия, 1989. С. 263–282.
2. *Прилуцкий А.С. Селенит натрия в терапии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Здоровье Украины.* 2012. № 11. С. 37.
3. *Авцин А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека.* М.: Медицина, 1991. С. 196–231.
4. *Баранова Т.А. Селенодефицитные состояния на территории области. Материалы X Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей.* М., 2007. Кн. I. С. 778–782.
5. *Белицкая Э.Н. Зубик Н.М. Содержание селена в объектах окружающей среды Днепропетровской области — крупнейшего промышленного региона Украины. Аллергология и иммунология.* 2007. Т. 8. № 3. С. 345.
6. *Білецька Е.М., Зубик Н.М. Біомікроелементи — селен, мідь та цинк у харчуванні населення промислово розвинутих територій. Проблеми природокористування, сталого розвитку та техногенної безпеки регіонів: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. Д., 2007. С. 79–80.*
7. *Ермаков В.В., Алексеева С.А., Дегтярев А.П. и др. Вопросы биогеохимии селена в связи с проявлением селензависимых эндемических заболеваний животных и человека. Геохим. эколо-*

гия и биогеохим. районирование биосферы: матер. Второй рос. школы. М., 1999. С. 50-53.

8. Драчева Л.В. Функционально-метаболический аспект микроэлемента селена. Пищевая промышленность. 2005. № 4. С. 38-39.

9. Моисеенок А.Г., Пестюк Е.В., Моисеенок Е.А. Селен, селеноаминокислоты, селенопротеины: биодоступность, биосинтез, биохимические функции. Питание и обмен веществ: Сб. науч. статей. Гродно, 2002. С. 70-98.

10. Хміль С.В., Маланхін І.М., Багній Н.І., Гавришинюк О.Б. Роль селену та цинку в патогенезі затримки розвитку плоду. Довкілля і здоров'я: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Тернопіль, 2003. С. 151-152.

11. Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А. и др. Селен в организме человека. Метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. М.: РАМН, 2002. 224 с.

12. Сердюк А.М., Стусь В.П., Ляшенко В.І. Екологія довкілля та безпека життєдіяльності населення у промислових регіонах України. Дніпропетровськ: Пороги, 2011. 486 с.

13. Струев И.В., Симахов Р.В. Селен, его влияние на организм и использование в медицине: Сб. научн. трудов «Естествознание и гуманизм». Под ред. проф., д.б.н. Н.Н. Ильинских. 2006. № 3(2). С. 127-136.

14. Meija J. et al. Atomic weights of the elements 2013 (IUPAC Technical Report). Pure and Applied Chemistry. 2016. Vol. 88. № 3. P. 265-291. doi:10.1515/pac-2015-0305.

15. Levinshtein M.E., Simin G.S. Getting to Know Semiconductors. World Scientific, 1992. P. 77-79; 174 p.

16. Waitkins G.R., Barse A.E., Shutt R. Industrial Utilization of Selenium and Tellurium. Industrial & Engineering Chemistry. 1942. Vol. 34. № 8. P. 899. doi: 10.1021/ie50392a002.

17. Ruta D.A., Haider S. Attempted murder by selenium poisoning. BMJ. 1989. № 299. P. 316-317.

18. Action of light on selenium. Popular Science. 1876. Vol. 10. № 1. P. 116.

19. Gasmı A., Galliot-Guilley M., Gaudillat C. et al. Acute selenium poisoning. Vet. Human Toxicol. 1997. № 39. P. 304-308.

20. Oldfield James E. Selenium. 2006. P. 1. doi: 10.1007/0-387-33827-6_1.

21. Hatfield D.L., Gladyshev V.N. How Selenium Has Altered Our Understanding of the Genetic Code. Molecular and Cellular Biology. 2002. Vol. 22. № 11. P. 3565-3576. doi: 10.1128/MCB.22.11.3565-3576.2002.

22. Janghorbani M. The selenite-exchangeable metabolic pool in humans: a new concept for the assessment of selenium status. Amer. J. Clin. Nutr. 1990. Vol. 51. P. 670-677.

23. Arthur J.R., Beckett G.J., Mitchell J.H. The interactions between selenium and iodine deficiencies in man and animals. Nutrition Research Reviews. 1999 Jun. Vol. 12(1). P. 55-73

24. Kafai M.R., Ganji V. Sex, age, geographical location, smoking, and alcohol consumption influence serum selenium concentrations in the USA: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. J. Trace Elem. Med. Biol. 2003. Vol. 17. P. 13-18.

25. Wilber C.G. CIS 81-1954. Toxicology of selenium: A review. Clinical Toxicology. New York, 1980. 17/2. P. 171-230.

26. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemical to man. Some aziridines, N-, S- and O-mustards and selenium. Lyon, International Agency for Research on Cancer, Selenium and selenium compounds. 1957. Vol. 9. 268 p.

27. CIF 80-729. Selenium. Vocal-Borek, H.USIP report 79-16 (University of Stockholm, Institute of Rhysics, Vanadivsgen 9, Stockholm). Nov. 1979. 220 p.

28. Sheehan T.M.T., Halls D.J. Measurement of selenium in clinical specimens. Ann. Clin. Biochem. 1999. № 36. P. 301-315.

29. Morel C. CIS 80-10541. Selenium and its mineral compound. Fiche Toxicologique. № 150. Institute national de recherche et de securite. Cahiers de notes documentaires — Securite et hygiene du travail. Paris, 1980. № 1244-98-80. P. 181-185.

30. Alehagen U., Johansson P., Björnstedt M., Rosén A., Dahlström U. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: a 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 167. № 5. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.156.

31. Wilson H.M. Selenium oxide poisoning. N. C. Med. J. 1962. Vol. 23. P. 73-75.

32. Hunsaker D.M., Spiller H.A., Williams D. Acute selenium poisoning: suicide by ingestion. J. Forensic Sci. 2005. Vol. 50. № 4. P. 942-946.

33. Білецька Е.М., Онул Н.М. Селен у довкіллі: еколого-гігієнічні аспекти проблеми: монографія. Д.: Акцент, 2013. 291 с.

Отримано/Received 26.06.2020

Рецензовано/Revised 06.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 07.07.2020 ■

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

Отравление селеном и его соединениями в промышленности и быту

Резюме. Селен — химический элемент с атомным номером 34. Обозначается символом Se. Селен — необходимый для жизни микроэлемент. Обладает выраженными антиоксидантными и антиканцерогенными свойствами. Принимает участие во многих процессах в организме, чем обеспечивает функционирование иммунной и эндокринной систем. Влияет на физическое и умственное развитие у детей. Пища является основным источником селена для человека. В промышленности селен получают как побочный продукт переработки меди. Его используют в электронных полупроводниках,

как обесцвечивающее вещество для керамики и стекла, как вулканизирующее вещество в производстве шин. Селен применяется в фармакологии, как антиканцерогенное средство. Соли селена легко всасываются слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта. В крови селен связывается с гемоглобином, образуется селенгемоглобин, в результате возникает гемическая гипоксия. В тканях селен вытесняет серу из серосодержащих аминокислот, нарушаются окислительно-восстановительные процессы. Селениты как активные антиоксиданты уменьшают активность глутатионперокси-

дазы и глутатионредуктазы и блокируют метаболизм глутатиона. Замена S-S связей селенотрисульфидными комплексами приводит к изменению третичной структуры белков и нарушает их функцию. В больших дозах селен вызывает отравление — селенизм. Для человека токсическая доза селена составляет 5 мг. Обладает политропным действием с преимущественным поражением печени, почек и центральной нервной системы. Острые тяжелые ингаляционные отравления протекают бурно и фульминантно. После вдыхания паров селена в больших концентрациях наблюдается потеря сознания и состояние коллапса. Характерным является чесночный запах изо рта. При ингаляционном пути поступления селена в концентрации 1–4 мкг/л описана клиника раздражения верхних дыхательных путей с развитием токсического отека легких и пневмонии. Наблюдаются явления гастроэнтери-

та, энцефаломиелита, анорексии, влажный и себорейный дерматит. Хроническая интоксикация селеном напоминает мышьяковую интоксикацию. Характерно снижение массы тела, апатия, усталость, мигрень, головокружение, тошнота, рвота, диарея, тяжесть в области правого подреберья, хронические бронхиты, гипохромная анемия; также выпадение волос, белые горизонтальные полосы на ногтях рук, паронихия, раздражительность, гиперрефлексия, чесночный запах при дыхании и металлический привкус во рту; болезненная чувствительность мышц, тремор, головокружение и покраснение лица. Лечение включает в себя введение антидотов, промывание слизистых оболочек, противошоковые мероприятия и симптоматическую терапию.

Ключевые слова: селен; отравление селеном (селенизм); селенит натрия; диоксид селена; селенид натрия

*O.M. Arustamian, V.S. Tkachyshyn, V.E. Kondratiuk, O.Yu. Aleksiychuk, I.V. Dumka, N.Yu. Tkachyshyna
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

Poisoning with selenium and its compounds in the industry and household conditions

Abstract. Selenium is a chemical element with atomic number 34. It is designated by the symbol Se. Selenium is a trace element necessary for life. It has pronounced antioxidant and anti-carcinogenic properties. It takes part in many processes in the body, which ensures the functioning of the immune system and endocrine system. It affects the physical and mental development of children. Food is the main source of selenium for humans. In industry, selenium is obtained as a by-product of copper processing. It is used in electronic semiconductors, as a bleaching agent for ceramics and glass, as a vulcanizing agent in tire manufacturing. Selenium is used in pharmacology, and as an anti-carcinogenic agent. The mucous membranes of the gastrointestinal tract easily absorb selenium salts. In the blood, selenium binds to hemoglobin. Formation of selenium hemoglobin is resulting in hemic hypoxia. In tissues, selenium displaces sulfur from sulfur-containing amino acids, redox processes are disrupted. Selenites as active antioxidants reduce the activity of glutathione peroxidase, glutathione reductase and block the metabolism of glutathione. Substitution of S-S bonds with selenium trisulfide complexes leads to a change in the tertiary structure of proteins and disrupts their function. In large doses, selenium causes poisonings. For humans, the toxic dose of selenium is 5 mg. It has

a polytrophic effect with predominant damage to the liver, kidneys and central nervous system. Acute severe inhalation poisoning proceeds violently and fulminantly. After inhalation of selenium vapor in high concentrations, loss of consciousness and a state of collapse are observed. Garlic breath is specific. With inhalation of selenium at a concentration of 1–4 µg/l, a clinical presentation of upper respiratory tract irritation with the development of toxic pulmonary edema and pneumonia is described. The phenomena of gastroenteritis, encephalomyelitis, anorexia, moist and seborrheic dermatitis are observed. Chronic intoxication with selenium resembles arsenic intoxication. Reduced body weight, apathy, fatigue, migraine, dizziness, nausea, vomiting, diarrhea, heaviness in the right upper quadrant, chronic bronchitis, hypochromic anemia are characteristic. There is also hair loss, white horizontal stripes on the fingernails, paronychia, irritability, hyperreflexia, garlic breath and a metallic taste in the mouth. The painful muscle sensitivity, tremor, dizziness and redness of the face are observed. Treatment includes antidotes, irrigating the mucous membranes, anti-shock measures, and symptomatic therapy.

Keywords: selenium; selenium poisoning; sodium selenite; selenium dioxide; sodium selenide

УДК 616.24-008.64-085.816.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216506>

Підгірний Я.М.

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

Неінвазивна вентиляція легень (лекція)

Резюме. У лекції висвітлені питання *step by step* респіраторної терапії у хворих з гострою дихальною дисфункцією (ГДД). Першим кроком лікування хворих з ГДД (за відсутності показань до інвазивної механічної вентиляції легень) є застосування високопоточної оксигенації (ВПО) та неінвазивної вентиляції легень (НІВЛ). Порівняно з інвазивною механічною вентиляцією легень обидва методи мають певні переваги. Зокрема, вони не призводять до вентилятор-асоційованого пошкодження легень, вентилятор-асоційованої діафрагмальної дисфункції, вентилятор-асоційованої пневмонії. НІВЛ забезпечує задану концентрація кисню на вдиху (FiO_2) в поєднанні з помірним тиском на кінці видиху (РЕЕР)/постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP) та інспіраторним тиском. На відміну від оксигенації через лицеву маску або носові канюлі вона зменшує ймовірність виникнення ателектазів. Перевагою НІВЛ перед стандартною оксигенотерапією через лицеву маску/носові канюлі слід вважати те, що вона забезпечує помірний рівень РЕЕР/CPAP, який зменшує перед- та післянавантаження лівого шлуночка. Це має особливе значення у хворих з гострою лівошлуночковою недостатністю і/або набряком легень. Однією з головних умов проведення адекватної НІВЛ є наявність свідомості у хворого. В основі клінічної ефективності ВПО лежить можливість створення великої швидкості потоку газу (до 60 л/хв). Така швидкість потоку (яка рівна або навіть перевищує швидкість потоку при вдиху хворого) мінімізує «примішування» кімнатного повітря та дозволяє підтримувати високу FiO_2 . Принципово важливим є наявність можливості методом *step by step* регулювати швидкість потоку і температури, точного визначення FiO_2 . Сучасні системи ВПО мають спеціальні контури з напівпроникних матеріалів, які не допускають утворення конденсату та мають оригінальні носові або трахеостомічні канюлі.

Ключові слова: респіраторна терапія; гостра дихальна дисфункція; високопоточна оксигенація; неінвазивна вентиляція легень

Гостра дихальна дисфункція (ГДД) завжди була однією з головних проблем інтенсивної терапії. А враховуючи ситуацію, в якій опинилося людство на сьогодні, цю проблему годі переоцінити.

До 2020 року, за різними даними, в США щороку реєструвалося до 140 випадків ГДД на 100 тис. населення. У країнах Євросоюзу ця цифра досягала майже 90 випадків на 100 тис. населення [2].

Механічна вентиляція легень (МВЛ) завжди була базовою технологією інтенсивної терапії у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії (АІТ).

До 35 % хворих, які надходять у відділення АІТ, потребують МВЛ. Показаннями до МВЛ зазвичай є ГДД (пневмонії, респіраторний дистрес-синдром (РДС)) — 70 % випадків, кома — 16 %, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — 13 %, нейром'язові захворювання (міастенія, правець, енцефаломієлополірадикуліт та ін.) — 2 % випадків. Поряд з тим добре відомо, що МВЛ, окрім того, що спасає життя хворим, які без неї вважалися б інкурабельними, має низку недоліків. Вона може спричинити вентилятор-асоційоване пошкодження легень,

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

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

Для кореспонденції: Підгірний Ярослав Михайлович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: pidhirnyj-j@ukr.net

For correspondence: Jaroslav Pidhirnyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of anesthesiology and intensive therapy of faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: pidhirnyj-j@ukr.net

вентилятор-асоційовану діафрагмальну дисфункцію [5], вентилятор-асоційовану пневмонію, негативно впливати на системну гемодинаміку та ін. У зв'язку з тим постійно ведеться пошук нових технологій респіраторної терапії. Однією з таких технологій, яка на даний час широко обговорюється спеціалістами з респіраторної терапії, є неінвазивна вентиляція легень (НІВЛ).

НІВЛ — це технологія респіраторної терапії без ендотрахеального доступу з використанням усіх відомих допоміжних режимів вентиляції. На відміну від інвазивної МВЛ вона не порушує природних механізмів протиінфекційного захисту.

НІВЛ забезпечує задану концентрація кисню на вдиху (FiO_2) в поєднанні з помірним тиском на кінці видиху (РЕЕР)/постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP) та інспіраторним тиском. На відміну від оксигенації через лицеву маску або носові канюлі вона зменшує ймовірність експіраторного закриття дрібних дихальних шляхів. Разом з тим вона попереджує колапс альвеол і ймовірність виникнення ателектазів.

Перевагою НІВЛ перед стандартною оксигенотерапією через лицеву маску/носові канюлі слід вважати те, що вона забезпечує помірний рівень РЕЕР/CPAP, який зменшує перед- та післянавантаження лівого шлуночка. Це має особливе значення у хворих з гострою лівошлуночковою недостатністю і/або набряком легень.

Однією з головних умов проведення адекватної НІВЛ є наявність свідомості у хворого. При порушенні свідомості у хворих на НІВЛ існує велика ймовірність аспірації шлункового вмісту та перерозтягнення шлунка. При порушенні відкашлювання мокроти і бронхореї виникає проблема з проведенням санації трахеї під час НІВЛ. Для проведення НІВЛ хворий має бути в свідомості та добре розуміти свою роль в процесі її проведення.

Основні дослідження щодо застосування НІВЛ стосуються попередження інтубації трахеї у хворих групи високого ризику (рівень вірогідності доказів А), кардіогенного набряку легень (рівень вірогідності доказів А), позашпитальної пневмонії (рівень вірогідності доказів В), синдрому гіповентиляції при ожирінні (рівень вірогідності доказів С).

Застосування НІВЛ порівняно із оксигенотерапією через лицеву маску/носові канюлі поліпшує газообмін і зменшує роботу дихання:

- при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень — при розвитку помірного респіраторного ацидозу (1А);
- позашпитальної пневмонії (2В);
- кардіогенному набряку легень (1А);
- гіпоксемічній ГДД в імунокомпрометованих хворих (2В);
- попередженні післяекстубаційної ГДД у хворих з гіперкапнією на фоні ХОЗЛ та ожиріння (2В);
- синдромі гіповентиляції при ожирінні (2В).

Рандомізовані контрольовані дослідження [1] не показали зменшення летальності та навіть частоти ін-

тубації при використанні НІВЛ порівняно із стандартною оксигенотерапією при загостренні ХОЗЛ за відсутності респіраторного ацидозу.

При загостренні бронхіальної астми (near fatal asthma), коли при аускультатії з'являються зони «німої» легені, а піковий потік на видиху стає меншим 33 % від максимуму, бронхообструкція стає настільки сильною, що призводить до надзвичайного навантаження на м'язи. Це робить неможливим використання не тільки НІВЛ, але і штучної вентиляції легень (ШВЛ) у допоміжних режимах. Метааналіз неконтрольованих досліджень не показав поліпшення стану у таких хворих від застосування НІВЛ порівняно із стандартною терапією (застосування бронходилататорів) [3]. Але в ретроспективному дослідженні виявлена група хворих, в яких відзначався позитивний клініко-фізіологічний ефект від застосування НІВЛ [4]. Це спостерігалось у хворих з компенсованою ГДД, які погано толерували медикаментозну терапію.

НІВЛ показана при кардіогенному набряку легень, оскільки це сприяє зменшенню явищ набряку легень, поліпшує газообмін, зменшує роботу дихання та, можливо, сприяє зменшенню летальності. НІВЛ при кардіогенному набряку легень зменшує пост- та переднавантаження лівого шлуночка. У декількох дослідженнях показано зменшення частоти інтубації трахеї при застосуванні НІВЛ порівняно з традиційною оксигенотерапією у хворих з кардіогенним набряком легень. Так, у найбільшому багаточисельному контрольованому дослідженні (більше 1000 хворих) показано поліпшення клініко-фізіологічних параметрів у групах CPAP і CPAP + PS порівняно з традиційною оксигенотерапією [4].

Усі вищезгадані дослідження дійшли висновків:

1. НІВЛ зменшує частоту інтубації трахеї.
2. НІВЛ зменшує роботу дихання та пришвидшує регрес набряку легень. Слід нагадати, що на роботу дихальних м'язів в нормі витрачається лише 2–3 % від усього кисню, що засвоює організм (VO_2), а при патології (особливо рестриктивній патології) на роботу дихальних м'язів витрачається більше 30–40 % VO_2 .
3. НІВЛ і CPAP мають подібні фізіологічні ефекти, але НІВЛ з заданим рівнем інспіраторного позитивного повітряного тиску (IPAP) має переваги у хворих з гіперкапнією.
4. НІВЛ не має негативного впливу на міокард.

При гіпоксемічній (паренхіматозній) ГДД НІВЛ показана хворим з низькою рекрутабельністю альвеол і незначно зниженою або нормальною податливістю легень та грудної клітки, тобто при первинній патології легень. У таких умовах НІВЛ є терапією першої лінії, особливо у хворих з імуносупресією. Таким хворим, як правило, необхідно підтримувати невисокі рівні РЕЕР та інспіраторного тиску (Pinsp, IPAP або PS) у поєднанні із збільшенням інспіраторної фракції кисню. Таку тактику доцільно застосовувати при позашпитальній пневмонії ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ більше 150 мм рт.ст.), забої легень без порушення каркасу грудної клітки, синдромі гіповентиляції при ожирінні, ГДД та після резекції легень.

У мультицентровому дослідженні, що включало хворих із позашпитальною пневмонією, показано зменшення частоти інтубації трахеї та летальності при застосуванні високопоточної оксигенації порівняно із стандартною НІВЛ [3]. Але в когортних дослідженнях і метааналізі показано позитивний ефект від застосування НІВЛ як технології першої лінії при гіпоксемії у хворих з позашпитальною пневмонією та $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ більше 150 мм рт.ст. Однак невдача такої терапії і затримка з інтубацією трахеї та початком МВЛ призводили до збільшення летальності [1].

Технологія НІВЛ дозволяє уникнути інтубації трахеї у хворих з легким і середньою тяжкості РДС. Така технологія зменшує частоту виникнення нозокоміальної пневмонії та летальності [6, 8]. Оцінку клінічної ефективності НІВЛ при РДС необхідно проводити кожної години. При зменшенні $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, десинхронізації з респіратором, збільшенні частоти дихання (ЧД) більше 30 дихальних рухів в 1 хв, збільшенні pCO_2 та наростання ацидозу показана інтубація трахеї та перевід хворого на МВЛ [7].

За даними мультицентрового обсерваційного дослідження, застосування технології НІВЛ в онкогематологічних хворих призводило до зменшення летальності [3].

Мультицентрове рандомізоване дослідження порівняння ефективності НІВЛ і стандартної оксигенотерапії у хворих з гіпоксемічною післяопераційною ГДД показало зменшення частоти повторної інтубації трахеї та зменшення летальності [6, 7].

НІВЛ часто порівнюють з високопоточною (високошвидкісною) оксигенотерапією (ВПО). На відміну від НІВЛ остання не може створити керований кінцево-експіраторний тиск, контролювати об'єм вдиху та хвилину вентиляцію легень.

ВПО реалізується шляхом генерації високошвидкісного потоку повітря (не менше 60 л/хв). Принципово важливим є наявність можливості методом *step by step* регулювати швидкість потоку і температури, точне визначення FiO_2 . Сучасні системи ВПО мають спеціальні контури з напівпроникних матеріалів, які не допускають утворення конденсату та мають оригінальні носові або трахеостомічні канюлі.

В основі клінічної ефективності ВПО лежить можливість створення великої швидкості потоку газу (до 60 л/хв). Така швидкість потоку (яка рівна або навіть перевищує швидкість потоку при вдиху хворого) мінімізує «примішування» кімнатного повітря та дозволяє підтримувати високу FiO_2 . Висока швидкість потоку газу відповідає великій швидкості газу при вдиху хворих з ГДД, в результаті чого зменшується ЧД, дихальний об'єм (ДО), а отже, призводить до зменшення гіперкапнії, роботи дихання, поліпшення оксигенації та стану хворого. ВПО поліпшує елімінацію вуглекислого газу й альвеолярну вентиляцію.

Висока швидкість потоку газу забезпечує поліпшення газообміну за рахунок генерування невисокого позитивного тиску (1–4 мбар) у верхніх дихальних шляхах. Позитивні ефекти ВПО не погіршують гемодинаміку.

У цілому показання до ВПО відповідають показанням до НІВЛ. Перевагу ВПО показано у хворих із позашпитальною пневмонією (2В), гіпоксемічною ГДД при імуносупресії (2В), кардіогенному набряку легень (2С), загостренні ХОЗЛ (2В).

У мультицентровому дослідженні показано зниження частоти інтубації трахеї та летальності хворих при застосуванні ВПО не тільки порівняно із стандартною оксигенотерапією, але і з НІВЛ [2, 8].

У рандомізованому дослідженні у хворих з кардіогенним набряком легень з легкою і середньою тяжкістю перебігу застосування ВПО супроводжується зменшенням ЧД порівняно із стандартною оксигенотерапією.

У клінічних дослідженнях за допомогою ВПО показано досягнення адекватної артеріальної оксигенації у хворих з прогнозованою тяжкою інтубацією трахеї (2–4-й ступінь за Mallampati score) [6, 8].

Технологія проведення НІВЛ

Для проведення НІВЛ необхідно використовувати спеціалізовані апарати МВЛ, які можуть компенсувати втрати з-під маски. Найліпшими є системи, що використовують нереверсивний контур, оскільки він значно зменшує «мертвий» простір і зменшує видих хворого, який відбувається в навколишнє середовище. Для роботи з нереверсивним контуром необхідний апарат ШВЛ, який має турбокомпресор з продуктивністю до 200 л/хв (для компенсації втрат до 80 л/хв).

Важливим є вибір режиму НІВЛ для кожного хворого і вибір виду маски. При деяких видах ГДД тип маски впливає на результати застосування НІВЛ більше, ніж сам режим вентиляції. Лицеву маску легше підібрати за розміром і при її використанні є меншою втрата повітря. З іншого боку, клаустрофобія, кашель або блювання можуть ускладнювати використання лицевої маски. Носова маска не порушує мови і ковтання, ліпше толерується хворими, має менший «мертвий» простір (100 мл) порівняно з лицевою маскою (200 мл). При використанні носової маски зменшується ризик перероздування шлунка, бо при назальній вентиляції губи виконують роль запобіжного клапана під час зростання тиску в дихальному контурі. Оскільки хворі з тяжким диспноем дихають через рот, то на початковому етапі рекомендовано використовувати лицеву маску. Назальна вентиляція може бути варіантом резерву для хворих з легкою ГДД.

Маска дозволяє підтримувати рівень CPAP до 15 см вод.ст.

Важливу роль відіграє тип і властивості тригера, а саме час затримки апаратного вдиху. Чим менший час затримки, тим швидше забезпечується підтримка зусилля дихальних м'язів на вдиху і тим ліпша синхронізація хворого і респіратора. Бажано, щоб апарат відгукувався на інспіраторну спробу хворого не пізніше, ніж через 0,05–0,1 с. У протилежному випадку хворому треба робити додаткову роботу під час вдиху, щоб переборювати опір контура апарата.

Для НІВЛ традиційно використовували режим РЕЕР (CPAP, EPAP) з рівнем тиску від 5 до 12 см вод.ст. або його поєднання з підтримкою інспіраторного тиску (PSV). На сьогодні режими НІВЛ практично нічим не відрізняються від інвазивної ШВЛ: CPAP, CPAP + PS, pressure-controlled ventilation volume guaranteed (PCV-VG), Proportional Assist Ventilation (PAV+), Proportional Pressure Support Ventilation (PPS) і Adaptive Support Ventilation (ASV).

У налаштуваннях апарата є налаштування резервного режиму вентиляції, а також можливе налаштування як експіраторного, так й інспіраторного тригерів.

Стандартна методика проведення НІВЛ

1. Встановити величину РЕЕР 5 см вод.ст.
2. Підібрати рівень підтримки інспіраторного тиску (PS) step by step з 5–8 см вод.ст. до досягнення ДО 6–8 мл/кг. Як правило, для цього є достатнім досягнути PS 10–16 см вод.ст.
3. Встановити мінімальну чутливість тригера, при якій немає автотригерування. Як правило, це від –1,5 до –2 см вод.ст. для тригера за тиском або 2–3 л/хв для тригера за потоком.
4. Налаштувати чутливість експіраторного тригера для поліпшення синхронізації з респіратором. Стандартне налаштування 25 % зазвичай не підходить для хворих з активними спробами вдиху, і при ХОЗЛ таким хворим необхідно встановити чутливість тригера на 40–50 %.
5. Збільшити РЕЕР до 8–10 см вод.ст. у хворих з SpO₂ менше 88 % при FiO₂ 0,3. Треба підкреслити, що таке збільшення РЕЕР можливе лише за умови стабільної гемодинаміки.

Високі рівні РЕЕР/CPAP (більше 12 см вод.ст.) і/або PS (більше 20 см вод.ст.), незважаючи на короткотермінове поліпшення оксигенації, викликають дискомфорт у хворого і зменшують ефективність НІВЛ. Зменшення диспное досягається після налаштування адекватного режиму вентиляції, але для корекції гіперкапнії та гіпоксемії інколи треба декілька годин.

На початку допоміжна НІВЛ повинна проводитися в постійному режимі. В подальшому, після поступового зменшення респіраторної підтримки, можливий перехід на НІВЛ періодами по 3–6 год на добу аж до повної її відміни.

Технологія проведення ВПО

Основним показанням до проведення ВПО є розвиток ГДД за відсутності показань до МВЛ.

Починати ВПО можна тільки за температури газової суміші не менше 37 °С.

При маніфестації паренхіматозної ГДД доцільно розпочинати ВПО з FiO₂ 0,3–0,4 та швидкістю потоку 20–30 л/хв. За необхідності останній можна збільшувати, орієнтуючись на показники газообміну та стан хворого. За відсутності ефекту треба збільшувати FiO₂.

У випадку розвитку гіперкапнічної ГДД ВПО можна розпочинати з високої швидкості потоку газу (50–60 л/хв).

На сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо припинення ВПО. Поступово зменшують швидкість потоку газу на 5 л/хв кожні 6–8 год.

Перехід на традиційну оксигенотерапію або спонтанне дихання показано при адекватних показниках газообміну та клінічному стані хворого при швидкості потоку газу менше 20 л/хв і FiO₂ менше 0,5.

На даний час не описано негативних ефектів та ускладнень під час проведення ВПО. Простота використання методики зводить до мінімуму можливість помилки в результаті «людського фактора». Ефективне зволоження й зігрівання газової суміші забезпечують захист верхніх дихальних шляхів і легень. Але слід враховувати, що у хворих із ХОЗЛ при використанні ВПО з високою FiO₂ можливий розвиток респіраторного ацидозу внаслідок зменшення ЧД і гіповентиляції.

Моніторинг хворого під час НІВЛ

1. Комфорт хворого і його синхронізація з апаратом МВЛ.
2. Ступінь втрати повітря з контура.
3. Дихальний об'єм.
4. Частота дихання, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень.
5. Участь в акті дихання допоміжних м'язів.
6. SPO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂.

Через одну годину від початку ШВЛ треба оцінити ЧД, ДО, PaCO₂, PaO₂/FiO₂. При збільшенні ЧД, ЧД/ДО (індекс поверхневого дихання), зменшенні PaO₂/FiO₂ нижче 175, наростанні рівня PaCO₂ НІВЛ слід визнати неефективною і прийняти рішення про перевід на інвазивну ШВЛ [9].

Критерії неефективності НІВЛ

1. Нездатність хворого толерувати маску (енцефалопатія).
2. Нездатність НІВЛ поліпшити газообмін і диспное.
3. Необхідність санації трахеобронхіального дерева.
4. Нестабільна гемодинаміка.
5. Ішемія міокарда й аритмії.
6. Збільшення ЧД, ЧД/ДО більше 100, PaO₂/FiO₂ нижче 175, наростання PaCO₂.

Протипоказання до НІВЛ

1. Апноє.
2. Нестабільна гемодинаміка.
3. Неможливість забезпечити захист дихальних шляхів (порушення кашльового і глоткового рефлексів), високий ризик аспірації.
4. Надлишкова бронхіальна секреція.
5. Порушення свідомості, неможливість хворого «співпрацювати» з апаратом і медперсоналом.
6. Травма/опіки/анатомічні порушення обличчя.
7. Виражене ожиріння.
8. Хворий не може зняти маску з лица у випадку блювання.
9. Активна кровотеча з шлунково-кишкового тракту.

10. Обструкція та операційні втручання на верхніх дихальних шляхах.

У цілому у хворих з ГДД слід дотримуватися алгоритму респіраторної підтримки.

Алгоритм респіраторної підтримки (step by step)

1. При $SpO_2 < 90\%$ — інсуфляція зволоженого та підігрітого кисню (FiO_2 0,3–0,4 — за необхідності збільшують) із швидкістю потоку 20–30 л/хв. При гіперкапічній ГДД швидкість потоку збільшують до 50–60 л/хв.

2. За неефективності і подальшої $SpO_2 < 90\%$ показана НІВЛ (CPAP або BiPAP).

3. При $SpO_2 < 80\%$, участі в акті дихання допоміжної мускулатури та/або появи ознак церебральної дисфункції — інвазивна МВЛ.

4. При $SpO_2 < 90\%$ — інвазивна МВЛ + РЕЕР + IVR.

5. При $SpO_2 < 90\%$ — інвазивна МВЛ + РЕЕР + IVR + FiO_2 0,6.

6. При $SpO_2 < 90\%$ — інвазивна МВЛ + РЕЕР + IVR + FiO_2 0,6 + фуросемід 0,5–1 мг/кг.

7. При $SpO_2 < 90\%$ — інвазивна МВЛ + РЕЕР + IVR + FiO_2 1,0 (не більше 24 год).

Висновки

У хворих з ГДД та відсутністю показань до інвазивної МВЛ показано застосування ВПО та НІВЛ, які на певному етапі дозволяють забезпечувати адекватний газообмін хворих і зменшують частоту інтубації трахеї. Це, в свою чергу, зменшує частоту виникнення вентиляційного пошкодження легень, вентиляційно-асоційованих трахеїтів і пневмоній. Така технологія протекції ГДД особливо показана у хворих з рестриктивним пошкодженням легень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної лекції.

Список літератури

1. David-Joaq P.G., Guedes M.H., Rea-Neto A., Chaiben V.B.O. Non-invasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J. of Critical Care*. 2019. 49. 84–91.
2. Lewandowski K. Contributions to the epidemiology of acute respiratory failure. *Critical Care*. 2003. 7(4). 288–290.
3. Millar J., Lutton S., O'Connor P. The use of high-flow nasal oxygen therapy in the management of hypercarbic respiratory failure. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2014. 8(2). 63–64.
4. Fessler H.E., Brower R.G., Wise R.A., Permutt S. Effects of systolic and diastolic positive pleural pressure pulsus on altered cardiac contractility. *J. of Applied Physiology*. 2017. 73(2). 498–505.
5. Filyk O., Pidhirnyy Y. Diaphragm ultrasound, transthyretin and phosphorus levels as a method to predict ventilation outcome in children: the prospective observational cohort study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2019. 36(57). 231.
6. Marc L., Einar Sh., Chiumello D., Comstantin J.-M. Non-invasive respiratory support in the hypoxaemic peri-operative/peri-procedural patient. A joint ESA/ESICM guideline. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2020. 37. 265–279.
7. Patel B.K., Wolfe K.S., Pohlman A.S., Hall J.B. Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2016. 315(22). 2435–2441.
8. Storgaard L.H., Hockey H.U., Laursen B.S., Weinreich U.M. Longterm effects of oxygenenriched highflow nasal cannula treatment in copd patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *International Journal of COPD*. 2018. 13. 1195–1205.
9. Ярошевский А.И., Власенко А.В., Грицан А.И., Киров М.Ю. и др. Применение неинвазивной вентиляции легких (второй пересмотр). Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Анестезиология и реаниматология*. 2019. 6. 5–19.

Отримано/Received 12.06.2020

Рецензовано/Revised 25.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.07.2020 ■

Пидгирный Я.М.

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

Неинвазивная вентиляция легких (лекция)

Резюме. В лекции освещены вопросы step by step респираторной терапии у больных с острой дыхательной дисфункцией (ОДД). Первым шагом в лечении больных с ОДД (при отсутствии показаний к инвазивной механической вентиляции легких) является использование высокопоточной оксигенации (ВПО) и неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ). По сравнению с инвазивной механической вентиляцией легких эти технологии имеют определенные преимущества. Они не приводят к вентилятор-ассоциированному повреждению легких, вентилятор-ассоциированной диафрагмальной дисфункции и не вызывают вентилятор-ассоциированной пневмонии. НИВЛ обеспечивает определенную концентрацию кислорода на вдохе (FiO_2) в сочетании с умеренным давлением в конце выдоха (РЕЕР)/постоянным положительным давлением в дыхательных пу-

тях (CPAP) и инспираторным давлением. В отличие от оксигенации через лицевую маску или носовые канюли она уменьшает возможность экспираторного закрытия мелких дыхательных путей, предупреждает коллапс альвеол и возможность возникновения ателектазов. Преимуществом НИВЛ в сравнении со стандартной оксигенотерапией через лицевую маску/носовые канюли можно считать то, что она обеспечивает умеренный уровень РЕЕР/CPAP, который уменьшает пред- и постнагрузку левого желудочка. Это имеет особенное значение у больных с острой левожелудочковой недостаточностью или отеком легких. Главным условием успешного проведения НИВЛ является наличие адекватного сознания у больного. В основе клинической эффективности ВПО лежит возможность создания большой скорости потока газа (до 60 л/мин). Такая скорость потока

(которая равна или даже больше скорости потока при вдохе больного) минимизирует «примешивание» комнатного воздуха и разрешает поддерживать на вдохе высокую FiO_2 . Принципиально важно наличие возможности методом step by step регулировать скорость потока и температуры, точное измерение FiO_2 . Современные системы ВПО имеют специ-

альные контуры из полупроницаемых материалов, которые не допускают образования конденсата и имеют оригинальные носовые или трахеостомические канюли.

Ключевые слова: респираторная терапия; острая дыхательная дисфункция; высокопоточная оксигенация; неинвазивная вентиляция легких

Ya.M. Pidhirnyi

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Noninvasive ventilation (lecture)

Abstract. The lecture focuses on step by step respiratory therapy in patients with acute respiratory dysfunction. The first step in treating patients with acute respiratory dysfunction (in the absence of indications for invasive mechanical ventilation) is the use of high-flow oxygen therapy (HFOT) and noninvasive ventilation. In comparison with invasive ventilation, both methods have certain advantages. In particular, they do not result in ventilator-associated lung injury, ventilator-induced diaphragmatic dysfunction, ventilator-associated pneumonia. Noninvasive ventilation provides the specified FiO_2 level in combination with moderate positive end-expiratory pressure (PEEP)/continuous positive airway pressure (CPAP) and inspiratory pressure. Unlike oxygenation through the face mask or nasal cannulas, it reduces the likelihood of expiratory closure of small airways, prevents alveolar collapse and the risk of atelectasis. The advantage of noninvasive ventilation over standard oxygen therapy through the face mask/nasal cannulas is that it

provides a moderate level of PEEP/CPAP, which reduces pre- and post-load on the left ventricle. This is especially important in patients with acute left ventricular failure and/or pulmonary edema. One of the main conditions for adequate noninvasive ventilation is the consciousness of the person. The basis of the clinical effectiveness of HFOT is the ability to create a high gas flow rate (up to 60 l/min). Such a flow rate (which is equal to or even greater than the flow rate of the patient's inhalation) minimizes the "mixing" of room air and allows maintaining a high level of FiO_2 . The ability of the step by step method to control the flow rate and temperature, accurate determination of FiO_2 is crucially important. Modern HFOT systems have special contours of semipermeable materials that do not allow condensation and have original nasal or tracheostomic cannulas.

Keywords: respiratory therapy; acute respiratory dysfunction; high-flow oxygen therapy; noninvasive ventilation

УДК 613.86:378.046.4:616-0.89.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216507>

Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Канчур Т.В., Панченко Г.В., Белоцерковец О.В., Усенко А.А.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина
ООО «Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины», г. Днепр, Украина

Место коммуникативных навыков в клинической практике врача-анестезиолога

Резюме. В статье рассмотрены проблемы общения анестезиолога с пациентом и его родственниками в ключе возрастающего давления и повышения требований общества к медицинским работникам. С учетом особых условий и специфики работы врача-анестезиолога отмечена важность совершенствования навыков коммуникативной компетентности, приведены ключевые рекомендации из «Полного руководства по навыкам общения в клинической практике», рассмотрены особенности общения в периоперационном периоде и во время пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Во время периоперационного общения важно не только оценить состояние здоровья пациента и его готовность к оперативному вмешательству, но и заручиться доверием пациента, создать ощущение неусыпного врачебного контроля, максимально снизить уровень тревоги, сформировать партнерские взаимоотношения. Условия ОРИТ специфичны, для анестезиолога сложность общения связана с тяжестью состояния пациентов, наличием у них разного уровня сознания, которое может быть угнетено вследствие основного заболевания или на фоне седативных препаратов. Для пациента пребывание в ОРИТ — источник нравственных страданий и страха, это затрудняет сотрудничество с медицинским персоналом. Отдельно рассмотрены вопросы психологии медицинского персонала, подчеркнута важность профессионального сострадания, проведения манипуляций в оптимально комфортных и безопасных условиях. Работа в условиях постоянного стресса требует от врача-анестезиолога высокого профессионализма, морально-нравственной стойкости, навыков коммуникативной компетентности. Качественное общение с пациентом и его родственниками — значимый компонент многогранной профессии врача-анестезиолога, который позволяет найти правильные грани взаимодействия с коллегами, пациентами и осознать свою роль в сохранении личного и общественного здоровья.

Ключевые слова: общение; коммуникативная компетентность; анестезиолог и пациент

Какими бы ни были изыски современной медицины, ее технические возможности, человек всегда будет ждать и верить врачу, который сумеет выслушать, одобрить, проявить сострадание.

Антуан де Сент-Экзюпери

В современных условиях для успешной профессиональной деятельности врача любой специальности все большее значение имеет развитие коммуникативных навыков, особенно при общении с пациентами и членами их семей, потому что успех лечения в равной степени зависит как от точности и своевременности диагностики, правильности выбранной лечебной тактики,

так и от партнерских взаимоотношений между врачом и пациентом [1].

Качество общения несет на себе отпечаток общечеловеческих ценностей, результатов и стандартов врачебной деятельности. Оно важно и для профессиональной деятельности врача, и для безопасности и успешного, удовлетворяющего пациента лечения.

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

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

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

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

Этим обусловлена необходимость изучения структуры и функций профессионального общения во время обучения будущего врача с последующим совершенствованием коммуникативных навыков на последипломном уровне [1–3].

В ряде стран обучение коммуникативным приемам проводится в медицинских вузах со сдачей специального экзамена. Такие знания считаются неотъемлемой частью медицинского образования. Так, в США выпускники медицинских вузов сдают экзамены, на которых с помощью актеров демонстрируют свои навыки общения с больным [4].

При этом исходят из того, что пациенты являются не просто объектом медицинского наблюдения, но и непосредственными участниками лечебного процесса [5, 6]. Это делает отсутствие коммуникативных навыков у медицинских работников неприемлемым, что находит подтверждение в публикациях, посвященных оценке пациентами уровня квалификации врача, в которых они на первое место ставят отношение врача к пациенту, а затем его опыт и результаты лечения [7].

Наряду с этим коммуникативная компетентность играет важную роль в предотвращении жалоб и конфликтных ситуаций [8].

Общение (от лат. *communicare*) — сложный многоплановый процесс установления и развития контактов между людьми (межличностное общение) и группами (межгрупповое общение), порождаемый потребностями совместной деятельности и включающий как минимум три различные составляющие:

- коммуникацию (обмен информацией);
- интеракцию (обмен действиями);
- социальную перцепцию (восприятие и понимание партнера) [9].

Коммуникативная компетентность — это способность устанавливать и поддерживать необходимые контакты с людьми, которые предполагают достижение взаимопонимания между партнерами по общению, осознание ситуации и предмета общения.

А. Шмаков и В. Кохно рассматривают коммуникативную компетентность как систему внутренних ресурсов, направленную на построение эффективной коммуникации в случае межличностного взаимодействия пациента и медицинского работника, с учетом как индивидуальных особенностей психики пациента, так и психологических свойств медицинского работника [10].

Общение не ограничивается словами. Имеют значение поведение, привычки, внешний вид, межличностные навыки.

Отправной точкой для совершенствования профессионального общения становится осознание индивидуальных моделей речи и поведения, то есть умелое сочетание вербальной и невербальной коммуникации [11].

В «Полном руководстве по навыкам общения в клинической практике» (*The Complete Guide to Communication Skills in Clinical Practice*) (Baile W.F., 2014) представлены специально разработанные протоколы (пошаговые модули) для развития и совершенствования

навыков общения с пациентами и членами их семей в различных ситуациях, включающие 5 ключевых шагов:

- использование благоприятной обстановки для общения;
- проявление навыков внимательного выслушивания больного;
- осознание своих эмоций и овладение ими (правило шести секунд); проявление эмпатии, стремление избегать обострения конфликта;
- выбор стратегии конкретных мероприятий;
- краткое подведение итогов с предложением плана последующих медицинских действий, понятного и приемлемого для пациента [12].

В клинической практике врача-анестезиолога в отличие от врачей других медицинских направлений имеются свои особенности в профессиональном, психологическом и философском плане, обусловленные спецификой специальности.

Анестезиология-реаниматология относится к числу наиболее сложных и ответственных видов деятельности, в максимальной степени насыщенной стрессогенными факторами [13–15].

Работа врача-анестезиолога многогранна, многозадачна, высокотехнологична, характеризуется повышенным уровнем психоэмоционального напряжения (вплоть до развития синдрома профессионального выгорания) ввиду необходимости быстро принимать ответственные решения, от которых порой зависит жизнь пациента. Напряженность в работе связана с постоянным увеличением функциональной нагрузки вследствие повышения хирургической активности и увеличения числа оперируемых больных с тяжелой сопутствующей патологией, исключительной тяжестью больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), не всегда при достаточных диагностических и терапевтических возможностях [16–18]. Это сопровождается дефицитом времени, уменьшением возможности для общения с пациентами и их родственниками.

Все чаще об этом пишут в периодической медицинской печати. «На жаль, сучасний лікар настільки завантажений, що йому часто бракує часу та сил на звичайне спілкування з пацієнтом. А хворі цього дуже потребують», — отмечает в своей статье О. Борович [19].

При этом следует учесть и то, что анестезиологи сталкиваются со специфическими ситуациями в общении, не характерными для других медицинских специальностей [20].

Вышесказанное свидетельствует о существенном возрастании роли коммуникативной компетентности врача-анестезиолога как в плане лечебного психологического воздействия на пациента для повышения качества оказываемой медицинской помощи, так и для уменьшения числа жалоб и конфликтных ситуаций [21, 22].

Особенности профессионального общения анестезиолога с пациентом и членами его семьи рационально рассмотреть при проведении анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств и при оказании медицинской помощи в условиях ОРИТ.

При анестезиологическом обеспечении оперативных вмешательств взаимодействие анестезиолога с пациентом является крайне важной частью периоперационного периода и направлено на установление контакта с пациентом уже при первом общении накануне операции. При этом необходимо не только составить представление о болезни, ее конкретных проявлениях, наличии сопутствующих заболеваний, но и определить особенности личности больного, заложить основы сотрудничества, основанные на доверии, что является обязательным компонентом лечебно-диагностического процесса [23].

Взаимоотношения врача и пациента — это часть терапии, а их сотрудничество — важнейшее условие успешного лечения.

Каждое заболевание, требующее оперативного вмешательства, влияет на психологическое состояние человека, меняет его поведение и сопровождается типичными формами психологического реагирования и отношения к болезни в зависимости от ее характера и тяжести.

В связи с этим к каждому пациенту необходим индивидуальный подход, индивидуальная форма общения и меры профессионального психотерапевтического воздействия.

В ходе обезболивания изменяется уровень сознания, сокращаются языковые возможности, происходит воздействие на память, уменьшается самостоятельность действий. Во время общей анестезии сознание временно утрачивается, фиксируемые мониторами данные физиологического состояния больного позволяют анестезиологу судить о больном скорее как о биологическом объекте, а не как о личности. Это обуславливает особенности и трудности общения с пациентом на разных этапах анестезиологического обеспечения: предоперационном, интраоперационном и послеоперационном.

В предоперационном периоде общение с пациентом имеет несколько целей:

- определение уровня здоровья и установление гарантированной физической готовности к оперативному вмешательству, оценка степени анестезиологического риска и выбор определенного вида анестезии;
- составление и согласование с пациентом плана анестезиологического пособия с получением его информированного согласия;
- уменьшение физиологических и психологических последствий страха и тревоги;
- планирование послеоперационного ухода и обезболивания [24, 25].

Достижение каждой из этих целей требует отточенных коммуникативных навыков, так как анестезиологу при предоперационном общении предстоит не только оценить физическое и психологическое состояние больного, но и ответить на множество вопросов — его и его близких, желающих получить уверенность в обеспечении безопасного и эффективного обезболивания.

Качественное профессиональное общение позволяет анестезиологу учесть психологические особенности больного, обусловленные как основным заболеванием, так и сопутствующими, а также направить свои

усилия на снижение характерного для большинства пациентов чувства страха, тревоги и других соматогенно обусловленных нарушений психики, которые чаще встречаются при сердечно- и церебрососудистых заболеваниях (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология), а также у пациентов пожилого возраста.

У всех этих пациентов имеет место более частое проявление раздражительности, тревоги, беспокойства, депрессивного состояния различной степени выраженности. Они трудны в общении, требуют к себе повышенного внимания.

При общении с такими пациентами следует проявлять терпение, понимание их эмоционального состояния, сочувствие и сопереживание, быть особенно внимательными.

Установлению хорошего психологического контакта с пациентом, вызывающего доверие к врачу и удовлетворение от общения с ним, способствует доброжелательный, успокаивающий характер беседы, способность врача вступать в контакт с больным, объяснять обсуждаемое просто и доступно для понимания пациента с возможным учетом его пожеланий, так называемое мягкое общение — «soft skills» [26]. Логическим завершением этой беседы является подписание пациентом информированного решения по выбору предполагаемого вида анестезии.

Кроме эмоционально-личностных изменений, особенно у пожилых пациентов, наблюдается снижение умственной работоспособности [27]. Это требует дополнительного нейропсихологического обследования и целенаправленных усилий в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики стойких когнитивных расстройств в отдаленном послеоперационном периоде [28, 29].

Устное общение с пациентом может быть дополнено письменной информацией (информационное письмо), лучше просмотром информационного видео. S.Y. Lin et al. (2016) в рандомизированном исследовании показали в этих случаях достоверное снижение уровня предоперационной тревоги и повышение доверия пациентов к врачу [30].

Умелое сочетание вербальной и невербальной коммуникации уменьшает стресс, снижает чувство страха и тревоги, сокращает количество необходимых медикаментов.

В интраоперационном периоде важно при поступлении больного в операционную и в ходе индукции анестезии поддерживать с ним общение, объясняя некоторые проводимые мероприятия и незнакомые ему ранее ощущения. Это помогает пациенту осознать наличие врачебного контроля за его состоянием, что приносит ему успокоение и повышает доверие к врачу.

С наступлением наркоза психология больного трансформируется. Изменяется и восприятие больного медицинским персоналом. Фокус внимания с его личности смещается на физиологические параметры организма. Больной рассматривается скорее как биологический объект. Две взаимосвязанные сущности — физиологическая и психологическая — разделяются. Анестезиолог принимает на себя ответственность за

защиту психологической сущности с помощью ухода за сущностью физиологической [31].

Считают, что в это время личностная составляющая больного уходит на второй план и становится объектом клинической работы. При этом в операционной меняется атмосфера: повышается уровень шума, увеличивается количество тем для обсуждения, они становятся менее обдуманными и менее техническими, уменьшается восприятие больного как личности.

Вместе с тем ошибочно считать, что во время наркоза больной не слышит и не запоминает. Американская ассоциация анестезиологов проанализировала 4183 жалобы больных, перенесших оперативное вмешательство в условиях общей анестезии, с целью выявления уровня интраоперационной осведомленности и установила, что в 2 % случаев больные жаловались на наличие сознания во время наркоза. Такой инцидент может стать источником страданий пациента, развития осложнений в послеоперационном периоде и закончиться судебным иском [32].

В связи с этим даже после введения больного в наркоз следует придерживаться в операционной принятых норм общения. Анестезиолог и члены хирургической бригады должны разговаривать так, будто больной все слышит.

В послеоперационном периоде общение врача с больным восстанавливается поэтапно. Это требует от врача во время выхода больного из наркоза правильной организации координирующих мер для возвращения пациента к статусу личности.

При появлении осознанности мнестические функции восстанавливаются лишь частично. Большинство ответов больного на обращение врача являются только сигналами того, что выход из наркоза проходит по плану, с минимальным остаточным действием использованных во время общей анестезии лекарственных средств, которые могут оказывать влияние на процессы мышления, запоминания и психический статус.

В это время такие психологические события, как боль, автономные реакции, активные действия, в значительной степени управляются медиками. Возвращение к формальному общению пациента и врача-анестезиолога происходит как бы авансом, до полного восстановления сознания и автономии.

Постепенно восстанавливают ориентировку во времени и пространстве, задавая соответствующие вопросы.

Последствия продолжающегося анксиолитического, ослабление сознания, функций памяти требуют дальнейшего наблюдения и контроля до момента полного восстановления этих функций, когда становится возможным обсуждение с пациентом вопросов медицинского и личного характера.

Общение анестезиолога с пациентом является ключом к лечению неосложненных послеоперационных расстройств сознания. При этом словесное воздействие может быть успешным лишь в случае исключения серьезных причин дезориентации больного.

Желательно общение анестезиолога с пациентом на следующий день после наркоза, которое проходит, как правило, в условиях ОРИТ или профильного хирургического отделения. Это дает врачу возможность

ответить на вопросы пациента, оценить его состояние, найти доказательства связанных с наркозом травм и других осложнений и в соответствии с этим внести свои рекомендации по дальнейшему лечению.

Общение врача с пациентом в этот период может стать мерилем успеха и удовлетворения пациента проведенным анестезиологическим пособием.

В условиях отделения интенсивной терапии и реанимации общение врача-анестезиолога с пациентом имеет свои проблемы и сложности, обусловленные спецификой работы в таких отделениях: высокой загруженностью медицинского персонала, технологическими особенностями работы с аппаратурой, тяжестью больных, часто поступающих в критическом состоянии, с различным уровнем сознания, необходимостью срочных диагностических и лечебных мероприятий. Это минимизирует возможность вербального контакта с больным, а в ряде случаев вообще делает его невозможным ввиду тяжести состояния пациента [33].

При этом общение проходит на фоне действия используемых для лечения медикаментозных средств, некоторые из которых могут оказывать влияние на уровень сознания, память, другие психические функции.

Важно отметить и ряд специфических условий для пациента, влияющих на процесс его общения с медицинским персоналом: нравственные страдания, связанные с отправлением естественных потребностей в присутствии персонала, с осмотрами врачей и манипуляциями; возможность наблюдения за процессом интенсивной терапии, реанимации и умирания других пациентов, что влияет на психоэмоциональное состояние больного; чувство ущемленности в вопросах выбора врача, пребывания и перевода из отделения; реальная опасность получения разноречивой информации о собственном состоянии здоровья и прогнозе заболевания, что вызывает у пациента чувство страха, тревоги и беспокойства.

Вышеприведенное определяет следующие цели в ОРИТ:

- обеспечение реализации диагностических и лечебных действий в оптимально комфортных и безопасных условиях;

- улучшение состояния пациента путем устранения последствий, связанных с имеющейся у него патологией, таких как боль, страх, возбуждение, способных иметь неблагоприятные психологические эффекты, используя при этом и вербальную коммуникацию с больными [34].

Боль вместе с присущим чувством страха может привести к отказу больного от ухода за ним, прекращению сотрудничества с врачом и медицинским персоналом, росту агрессивности.

Для преодоления страха на фоне устранения боли можно в зависимости от обстоятельств применять два эволюционно сформировавшихся способа — активный и пассивный.

Активный способ основан на действии пугающего фактора, с тем чтобы выработать способы нейтрализации вреда. Он полезен, но при умелом руководстве со стороны.

Активное преодоление страха для взрослых, как правило, процесс сознательный. В условиях ОРИТ

больной стремится устранить неприятное для него положение вещей: удалить инородное тело (интубационную трубку, повязку, дренаж, зонд, электроды), изменить положение тела.

При пассивном способе пациент как бы пытается спрятаться от потенциального вредного фактора за счет таких возможностей: угнетение сознания, судороги, гипертермия, анорексия, психический негативизм, нарушение сердечного ритма и другие. Все эти реакции не только неэффективны, но и могут причинить больному больший вред, чем основное заболевание.

Возможные варианты реакции медперсонала:

- окрик или другие формы командования с оттенком подбадривания и жесткого убеждения;
- мягкая фиксация для невозможности «неправильных» движений пациента;
- тотальная миорелаксация;
- повышение комфортности агрессивных манипуляций (обезболивание, подогревание инородных предметов, смазывание вводимых трубок, защита кожи и слизистых, словесное и эмоциональное убеждение в необходимости манипуляций);
- медикаментозная седация и аналгезия.

Первые три варианта являются агрессивными, они подталкивают пациента в сторону сопротивления, что неизбежно ухудшает прогноз. Полный отказ от них невозможен, они применяются ограниченно. Жесткое командование рекомендуется применять по отношению к пациентам, выходящим из комы, с целью выявления сознания. При этом команды должны быть простыми, выполнимыми при минимальном участии коры головного мозга.

Заслуживает внимания использование легкой седации (анксиолизиса), которая позволяет создавать максимально комфортные и безопасные условия для проведения медицинских процедур; при этом больной спокоен, речь и сознание сохранены, что позволяет ему взаимодействовать с врачом и медицинским персоналом [35–37].

Значительной проблемой в ОРИТ является полная зависимость пациента от медицинского персонала. Она включает такие важные компоненты, как отношение к пациенту, у которого предполагается отсутствие сознания, психология персонала и сострадание.

Говоря об отношении медицинского персонала к таким пациентам, следует исходить из того, что анестезиолог в условиях ОРИТ чаще встречается с пациентами с отсутствующим сознанием вследствие коматозного состояния или под воздействием лекарственных средств. При этом неизвестно, насколько полно и точно судят об окружающем пациентом, кажущиеся безучастными. Отсутствие внешних психических реакций у такого пациента не всегда означает отсутствие психической деятельности. Зафиксированы случаи, когда пациенты после выхода из длительной комы хорошо ориентировались в фамилиях и именах врачей и медсестер, в нюансах взаимоотношений в отделении, помнили отдельные события, происходившие вокруг них в период комы [10, 38]. Это требует такого отношения к пациенту, как будто он в ясном сознании.

Условия работы в ОРИТ могут влиять на психологию медицинского персонала, когда притупляется чувство сострадания к пациенту, восприятие умирающего больного. Такая психологическая деформация чаще возможна у медсестер, так как они выполняют 80 % работы с пациентом [38, 39].

Это особенно опасно в нынешних условиях научно-технического прогресса, когда существенно выросла власть врача над жизнью и смертью в современных реалиях обнищания духовной жизни и снижения морально-этического уровня общества [21].

Поэтому так значимы, наряду с профессионализмом, высокие морально-нравственные качества врача, неотъемлемым компонентом которых является сострадание как важнейший прием, помогающий врачу расположить к себе пациента. Зная принципы общения, он задает его структуру, а следуя принципам этики, понимает, как именно реагировать на слова пациента.

В целом профессиональное сострадание врача-анестезиолога прежде всего заключается в своевременной и последовательной реализации мер, направленных на устранение угрозы жизни пациента [40].

Тяжелой травмирующей ситуацией является объяснение родственникам пациента причины его смерти, когда, несмотря на все усилия коллектива, наступил летальный исход заболевания. Она сопровождается высоким психоэмоциональным напряжением врача-анестезиолога и при этом требует от него проявления в общении с родственниками пациента особого такта, сочувствия и сопереживания [22].

Индивидуальный подход, проявление спокойствия, сострадания, умение подавлять избыточную эмоциональность улучшают общение. Хорошие коммуникативные навыки предупреждают жалобы и судебные иски.

В заключение следует отметить, что коммуникативная компетентность является значимой составляющей многогранной профессии врача-анестезиолога, требующей владения разнообразными навыками общения, которые позволяют найти правильные грани в отношениях с коллегами и пациентами, а также осознать свою роль в сохранении как личного, так и общественного здоровья.

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

Список литературы

1. Селезнев С.Б. Особенности общения медицинского персонала с больными различного профиля [Электронный ресурс]. *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* 2011. № 4 (9). URL: <http://medpsy.ru>
2. Кабанов М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. *Методы психологической диагностики и коррекции в клинике.* Ленинград: Медицина, 1983. 312 с.
3. Пирог Л. *Підручник з лікарської етики.* Світове лікарське товариство. За ред. академіка АМН України Любомира Пирога; пер. з 2-го англ. видання. 2009. 138 с.

4. Parang N. Mehta. *Communication Skills. Talking to Patients. Indian Pediatrics* May. 2014. Vol. 51. № 5. P. 41-44.
5. Васильева Л.Н. Коммуникативная компетентность в профессиональном и личностном становлении будущего врача: Автореферат дис... канд. психол. наук. Кострома, 2010.
6. Аканов А.А. Модель медицинского образования Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендирова — коммуникативные навыки выпускника. Под ред. А.А. Аканова, О.М. Мирзабекова, К.А. Тумбаева и др. 2011. 126 с.
7. Решетников А.В. Методика проведения медико-социологического исследования. М., 2013.
8. Каплунов К.О. Оптимизация отношений врача и родственников ребенка-пациента в клинике детских инфекций: Автореферат дис... канд. мед. наук. Волгоград, 2014. С. 25.
9. Бадалев А.А. Психология общения. Энциклопедический словарь. Под общей редакцией А.А. Бадалева. М.: Когито-центр, 2015. 672 с.
10. Шмаков А., Кохно В. Этические и деонтологические проблемы в анестезиологии и реаниматологии. Танатотерапия. Хрестоматия по танатотерапии. <http://tanatoterra.com/index.php?art=240>
11. Морозов В. Невербальная коммуникация. Экспериментально-психологическое исследование. М.: Когито-центр, 2015. 592 с.
12. Bail W.F. *The Complete Guide to Communication Skills in Clinical Practice. Program*. 2014. 34 p.
13. Мазурок В.А., Решетова Т.В., Лебединский К.М., Кузнецова О.А., Корзулин В.А., Павлов А.С. Врач анестезиолог-реаниматолог: проблемы подготовки и обеспечения профессиональной деятельности. *Клиническая анестезиология и реаниматология*. 2006. Т. 164. № 4. С. 54-59.
14. Кузнецова О.А. Психологические особенности развития и коррекции синдрома профессионального выгорания у врачей-анестезиологов. СПб., 2012. 177 с.
15. Баклаев А.В., Смирнов И.В., Мизаков В.М., Буянтян А.А. Информационный стресс анестезиологов-реаниматологов. *Анестезиология и реаниматология*. 2002. № 2. С. 4-9.
16. Коряхова М.В., Соловьев А.Г., Киров М.Ю., Новикова И.А. Психологические факторы выгорания врачей анестезиологов-реаниматологов. *Электронный журнал «Клиническая и специальная психология»*. 2019. Т. 8. № 2. С. 16-37.
17. Вашадзе Ш., Кекенадзе М. Выгорание у медицинских работников. *Медицина неотложных состояний*. 2019. № 1 (96). С. 139-141.
18. Веденко Б.Г. Лікар — хворий, межа поведінки (Думка звичайних лікарів). *Новости медицины и фармации*. 2010. № 22 (350). С. 20-21.
19. Борович О. Сучасному лікарю бракує часу на спілкування з пацієнтом. *Ваше здоров'я*. 2020. № 1-2 (1545-1546). С. 22-23.
20. Харди И. Врач, сестра, больной. Психология работы с больным. *Vidapest: Academiani Kiado*, 1974. 286 с.
21. Витч Р. Модели моральной медицины в эпоху революционных изменений. *Вопросы философии*. 1994. № 3. С. 67-72.
22. Казаков В.Н. *Размышления о медицине (философия естествознания)*. Книга первая. Донецк: Ноулидж (Донецкое отделение), 2010. 419 с.
23. Винсент Дж. Копп, Одри Шэфер. *Анестезиологи и периоперативное общение (общение во время операции)*. *Анестезиология*. 2000. Т. 93. № 2. <https://www.critical.ru/actual/etica/communication.htm>.
24. *Encyclopedia Britannica. Patient Rights*. <https://www.britannica.com/science/health-law/patients-rights#ref973958>.
25. Leigh J.M., Walker J., Janaganathan P. *Effect of preoperative anaesthetic visit on anxiety*. *Br. Med. J.* 1977 Oct 15. 2 (6093). P. 987-989.
26. Багиярова Ф.А., Курбанова А.О. Проблемы формирования коммуникативных навыков в педиатрической практике. *Вестник Казанского национального медицинского университета [эл. ресурс]*. URL: <https://kazntu.kz/press/2014/09/25/>.
27. Усенко Л.В., Канюка Г.В., Оленюк Д.В., Силкина Ю.В., Абрамов А.В., Неханевич О.Б., Усенко А.А. Состояние когнитивных функций у лиц пожилого возраста, современные возможности их сохранения (современный взгляд и личный опыт): Метод. реком. Изд. 2-е, переработанное и дополненное. Днепр, 2018. 42 с.
28. Усенко Л.В. *Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. Медицина неотложных состояний*. 2017. № 4 (83). С. 9-15.
29. Усенко Л.В., Тютюнник А.Г., Халимончик В.В. Профилактика и коррекция послеоперационной когнитивной дисфункции у больных, перенесших каротидную энтертеректомию в условиях общей анестезии. *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти*. 2013. № 1-2. С. 11-16.
30. Lin S.Y. *The effect of an anaesthetic patient information video on perioperative anxiety: A randomised study*. Lin S.Y., Huang H.A., Lin S.C., Huang Y.T., Wang K.Y., Shi H.Y. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2016 Feb. 33 (2). P. 134-139.
31. Lennmarken C., Bildfords K., Enlund G., Samuelsson G., Sandin R. *Victims of awareness*. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2002 Mar. № 46 (3). P. 229-231.
32. Американская ассоциация анестезиологов. *Официальный сайт*. <https://www.asahq.org/>.
33. Черняховский Ф.Р. *Организация отделения анестезиологии-реаниматологии*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1992. 191 с.
34. Потиевский В.И., Гридчик И.Е., Грицан А.И., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Козлов И.А., Лебединский К.М., Левит А.Л., Мазурок В.А., Молчанов И.В., Николаенко Э.М., Овечкин А.М. *Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Клинические рекомендации ФАР. Анестезиология и реаниматология*. 2018. 63 (2). С. 165-175.
35. Овечкин А.М., Кориенко П.А., Заболотских И.Б., Уваров Д.Н. *Аналгезия и седация в интенсивной терапии*. В кн.: «Интенсивная терапия. Краткое издание». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 152-164.
36. Riker R.R., Fraser G.L. *Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes*. *Crit. Care Clin*. 2009. № 25 (3). P. 527-538.
37. Козлов И.А. *Современные подходы к седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии*. *Мед. алфавит. Неотложная медицина*. 2013. № 1 (8). С. 22-31.
38. Проценко Д.Н. *Пациент в ОРИТ: личность или объект?* <https://www.youtube.com/watch?v=x3qUKe2OSg>.
39. Димитрова Л.В., Двуреченская В.М., Мансурова О.В., Уварова Г.Н. *Профессиональная деформация личности медсестер разных профилей*. *Мед. сестра*. 2014. № 1. С. 50-53.
40. Яровинский М.Я. *Размышления о морали, этике, биоэтике*. *Мед. помощь*. 1999. № 4. С. 43-47.

Получено/Received 20.06.2020

Рецензировано/Revised 01.07.2020

Принято в печать/Accepted 03.07.2020

Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Канчура Т.В., Панченко Г.В., Білоцерківець О.В., Усенко А.А.
 ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна
 ТОВ «Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини», м. Дніпро, Україна

Місце комунікативних навичок у клінічній практиці лікаря-анестезіолога

Резюме. У статті розглянуті проблеми спілкування лікаря-анестезіолога з пацієнтом і його родичами в розрізі зростаючого тиску і підвищення вимог суспільства до медичних працівників. З урахуванням особливих умов і специфіки роботи лікаря-анестезіолога зазначена важливість удосконалення навичок комунікативної компетентності, наведені ключові рекомендації з «Повного керівництва по навичках спілкування в клінічній практиці», розглянуті особливості спілкування в періопераційному періоді й під час знаходження пацієнта у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). Під час передопераційного спілкування важливо не лише оцінити стан здоров'я пацієнта і його готовність до оперативного втручання, але й заручитися довірою, створити відчуття постійного лікарського контролю, максимально знизити рівень тривоги, сформувані партнерські стосунки. Умови ВРІТ специфічні, для анестезіолога складність спілкування пов'язана з тяжкістю стану пацієнтів, із наявністю

в них різного рівня свідомості, яка може бути пригнічена внаслідок основного захворювання або на фоні седативних препаратів. Для пацієнта знаходження у ВРІТ — джерело моральних страждань і страху, це погіршує співпрацю з медичним персоналом. Окремо розглянуті питання психології медичного персоналу, підкреслена важливість професійного співчуття, проведення маніпуляцій у максимально комфортних і безпечних умовах. Робота в умовах постійного стресу потребує високого професіоналізму, моральної стійкості, навичок комунікативної компетентності. Якісне спілкування з пацієнтом і його родичами — значущий компонент багатогранної професії лікаря-анестезіолога, що дозволяє знайти правильні грані взаємодії з колегами та пацієнтами, усвідомити свою роль у збереженні особистого і громадського здоров'я.

Ключові слова: спілкування; комунікативна компетентність; анестезіолог і пацієнт

L.V. Usenko, L.A. Maltseva, T.V. Kanchura, G.V. Panchenko, O.V. Belotserkovets, A.A. Usenko
 State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine
 Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Dnipro, Ukraine

The place of communication skills in the clinical practice of an anesthesiologist

Abstract. The article considers the problems of anesthesiologist's communication with the patient and his relatives in terms of increasing pressure and increasing demands of society on the health workers. The importance of improving communication skills are highlighted taking into account the special conditions and specifics of the job of an anesthesiologist. Key recommendations from "Complete Guide to Communication Skills in Clinical Practice" are given, and communication features in the perioperative period and during the patient's stay in the intensive care unit are considered. During perioperative communication, it is important not only to assess the patient's state of health and readiness for surgery, but also to gain trust, to create a feeling of constant medical supervision, to minimize anxiety as much as possible, to form a partnership. The working conditions of the intensive care unit are specific, and the difficulty of communication for an anesthesiologist is associated with the severity of the

patients' condition, their different levels of consciousness, which can be suppressed due to the underlying disease or the sedative drugs. For the patient, staying in the intensive care unit is a source of mental suffering and fear, which impairs cooperation with medical staff. The psychology of the medical staff was discussed separately, and the importance of professional compassion and manipulation in optimally comfortable and safe conditions was emphasized. Working under constant stress requires high professionalism, moral fortitude and communication skills. High-quality communication with the patient and his relatives is a significant component of the multifaceted profession of an anesthesiologist, which allows finding the correct points of contact with colleagues, patients, and to understand own role in maintaining personal and public health.

Keywords: communication; communicative competence; anesthesiologist and patient

УДК 616.71-001.514-002.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216508>

Рушай А.К., Мартинчук О.О., Байда М.В., Жагдаль А.А.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Мультимодальне знеболювання як складова частина лікувального комплексу у хворих із незрошенням кісток гомілки в періопераційному періоді

Резюме. З огляду на виявлені порушення кровообігу в кінцівці при незрошенні оптимальним видом періопераційного знеболювання є довготривале знеболювання в періопераційному періоді. Кількісні показники реовазограми свідчили про вірогідне зниження пульсового кровонаповнення ураженої нижньої кінцівки, що було викликано підвищенням тону судин — артерій і вен середнього й малого калібру. Виражений больовий синдром у періопераційному періоді міг посилити судинні порушення, що є несприятливим фактором при зрощенні кісток. Тому оптимальним варіантом є проведення спинномозкової анестезії в комбінації з введенням декскетпрофену. Ускладнень лікування не виявлено. Динаміка показників візуально-аналогової шкали свідчить про високу ефективність проведеного знеболювання.

Ключові слова: незрошення кісток гомілки; мультимодальне знеболювання

Вступ

Септичні незрошення кісток гомілки є тяжкою і частою патологією. Порушення процесу репарації кісткової тканини пов'язане з наявністю багатьох несприятливих факторів, що призводять до розвитку судинних порушень. Одним з таких факторів є больовий синдром у періопераційному періоді [1–3]. Оптимальне вирішення цієї проблеми повинно покращити результати лікування цієї складної патології.

Мета роботи: покращання результатів лікування хворих із септичними незрошеннями кісток гомілки на основі мультимодального знеболювання в періопераційному періоді.

Завдання:

1. Виявити зміни в ураженій гомілці.
2. Обґрунтувати можливість застосування декскетпрофену в періопераційному періоді.
3. Вивчити ефективність застосування Дексалгіну в комплексному лікуванні септичних незрошень гомілки.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 36 хворих із септичним незрошенням кісток гомілки, які проходили лікування на базі кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (2015–2019 р.). Більшість становили чоловіки (28 осіб — 77,8 %), жінок було 8 (22,2 %); хворі працездатного віку (від 18 до 60 років) становили 83 % (30 осіб), що відображено на рис. 1.

Постраждалих із хронічною супутньою патологією (атеросклеротична ішемія кінцівок або міокарда, цукровий діабет тощо) у вибірці не було.

Комплексна терапія незрошень кісток гомілки включала хірургічне лікування (хворим проводилася фістулсеквестрнекректомія у межах здорових тканин, фіксація кільцевими позавогнищевими фіксаторами), антибактеріальну терапію за загальноприйнятими принципами.

Реовазографічні дослідження були побудовані на реєстрації змін опору тканин сегмента електричному струму. Використовувалася комп'ютерна система рео-

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

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

Для кореспонденції: Рушай Анатолій Кирилович, доктор медичних наук, професор, кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: anatoliyrushay@mail.ru

For correspondence: Anatolii Rushay, MD, PhD, Professor, Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine; e-mail: anatoliyrushay@mail.ru

графії ReoCom, (лабораторія комп'ютерних діагностичних систем Національного аерокосмічного університету «ХАІ»).

Якість періопераційного знеболювання визначалася з урахуванням середньої витрати морфіну протягом 48 годин, динаміки середньої інтенсивності болю за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) протягом 48 годин після операції, середньої витрати морфіну протягом 48 годин після операції, відсотка пацієнтів, які не потребували післяопераційного знеболювання морфіном. Отримані результати оброблені методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента (електронний калькулятор за посиланням http://medstatistic.ru/theory/t_cryteria.htm). Дані реовазографії оброблені за допомогою комп'ютерного забезпечення ReoCom.

Незрощення великогомілкової кістки завжди супроводжується порушенням кровообігу. Операційна травма є фактором, що поглиблює ці процеси. Виразений больовий синдром призводить до спазму судин. Тому важливим етапом розвитку зменшення явищ запалення є профілактика порушення мікроциркуляції в осередку й ураженому сегменті впродовж тривалого часу, що й забезпечується застосуванням мультимодального знеболювання в періопераційному періоді. Максимально тривалим і безпечним є застосування провідникової анестезії з використанням декскетопрофену й максимальним зменшенням опіоїдних анестетиків. Небажані ефекти застосування наркотичних анальгетиків корегувалися зменшенням їх кількості.

Найбільш повно всім цим вимогам відповідала спинномозкова анестезія, яка й застосовувалася нами в цих хворих. Як анестетик використовували 0,5% розчин бупівакаїну. Від загальноприйнятої анестезія відрізнялася введенням розчину декскетопрофену з метою премедикації і знеболювання в ранньому післяопераційному періоді.

Напередодні проводилася премедикація: нами вводився декскетопрофен, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл, 2 мл. За півгодини до операції ін'єкцію повторювали.

Через 12 годин внутрішньом'язово вводили 2,0 мл Дексалгіну навіть за відсутності болю; введення препа-

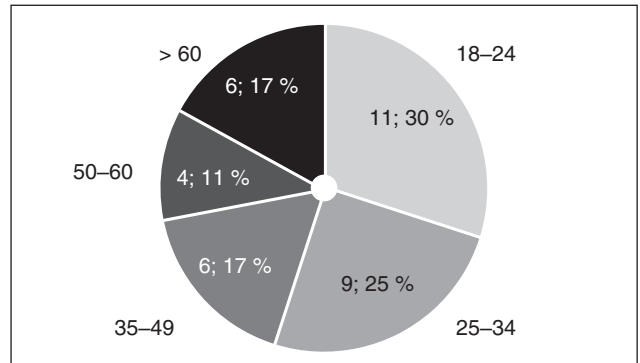


Рисунок 1. Розподіл хворих за віком

рату тривало впродовж 3 діб. Наркотичні знеболюючі засоби вводили у випадках вираженості больового синдрому (при показниках ВАШ понад 5 балів).

Результати

При якісному аналізі реографічної кривої до операції і через 12 і 24 години після неї вивчали регулярність хвиль, їх форму й висоту, характер підйому анакрати й спуску катакрати, форму верхівки додаткових хвиль на низхідній частині кривої, ідентичність кривих, знятих із симетричних ділянок. При візуальному вивченні передопераційних реограм ушкодженої кінцівки визначались реографічні хвилі, низькоамплітудні на всіх сегментах з уповільненим підйомом і особливо спуском. Інцизура й діастолічна хвиля згладжені та зсунуті до вершини, що виглядає сплющеною і розтягнутою. Діастолічна хвиля (A4) погано диференціювалася, інцизура (A3) була згладженою або зовсім не визначалася. Сама реографічна хвиля мала платоподібну або куполоподібну форму й була наближена до ізолінії (рис. 2).

Аналіз даних показників дозволяє судити про стан основних характеристик судинного русла досліджуваної кінцівки, а порівняння з даними здорової кінцівки з обрахуванням коефіцієнта асиметрії (КА) — про ступінь зміни їх у процесі лікування.

До початку лікування на всіх сегментах нижньої кінцівки, залученої в патологічний процес, пульсове кровонаповнення було різко знижене.

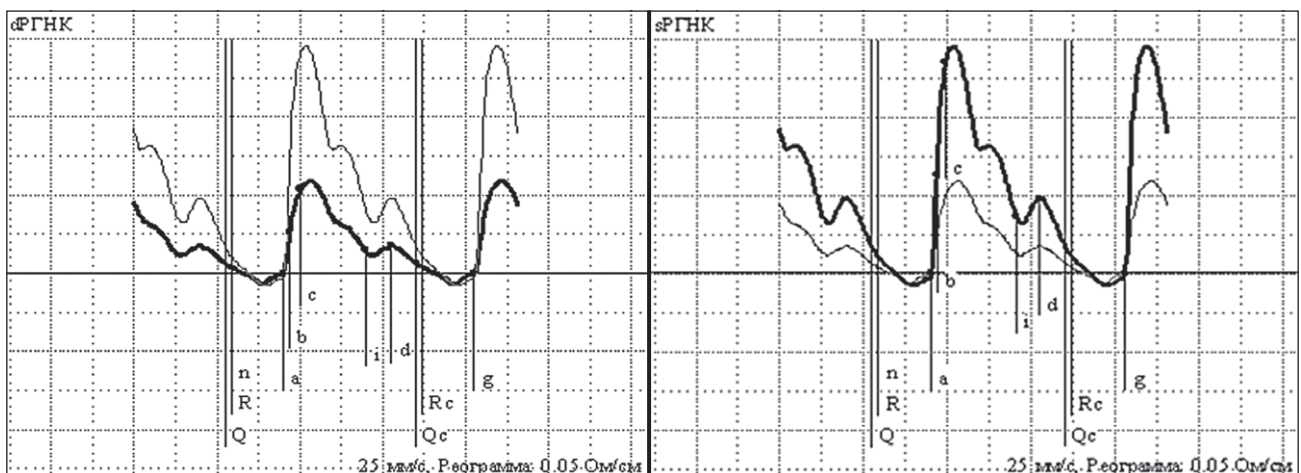


Рисунок 2. Реовазограма стоп хворого із септичним незрощенням великогомілкової кістки

КА цих показників дорівнював $50,5 \pm 4,8$ % на рівні ступні до втручання, $49,1 \pm 2,9$ % — через 12 годин і $52,4 \pm 3,1$ % — через 24 години після операції.

Асиметрія дикротичного і діастолічного індексів, що характеризують тонус артерій і венул, також була досить високою й становила на ступні $82,21 \pm 7,21$ % до операції; $61,42 \pm 6,57$ % — через 12 годин і $77,40 \pm 6,94$ % — через 24 години, що значно перевищувало нормативне значення асиметрії, яка, за даними різних авторів, коливається від 10 до 20 %. Нами верхня границя асиметрії визначалася як 20 %. Отже, якісні й кількісні показники реовазограми свідчили про вірогідне зниження пульсового кровонаповнення ураженої нижньої кінцівки, що були викликані підвищенням тону судин — артерій і вен середнього й малого калібру. Але динаміка коефіцієнтів асиметрії статистично вірогідно не відрізнялася (за даними електронного калькулятора комп'ютерного забезпечення ReoCom). Отже, статистично вірогідного впливу операційної травми на реовазографічні показники виявлено не було, що свідчить про адекватність знеболювання, проведеного в періопераційному періоді.

У хворих клінічно оцінювали розвиток післяопераційного болювого синдрому на підставі показників інтенсивності болю за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою протягом 48 годин після операції. Ці дані наведені на рис. 3.

З ослабленням дії спинномозкової анестезії основним напрямком знеболювання із застосуванням декскетпрофену було пригнічення трансдукції (ноцицептивної рецепції), трансмісії (передачі ноцицептивної інформації в інтегративні центри центральної нервової системи) і меншою мірою — модуляції (пресинаптичного гальмування й полегшення).

На 12-ту годину після початку операції дія спинномозкової анестезії практично припинялася, а больова імпульсація ставала значною. Знеболювання забезпечувалося дією декскетпрофену (пригнічення механізмів як центрального, так і периферичного генезу болю). Через 12 годин біль пацієнтами оцінювався в $6,75 \pm 0,81$ бала (середній рівень). При подальшому аналізі цього показника ми звернули увагу на такі дані. У 5 спостереженнях біль перевищував 5 балів ($8,60 \pm 0,62$ бала), що було розцінено як високий середній біль. Це потребувало одноразового введення

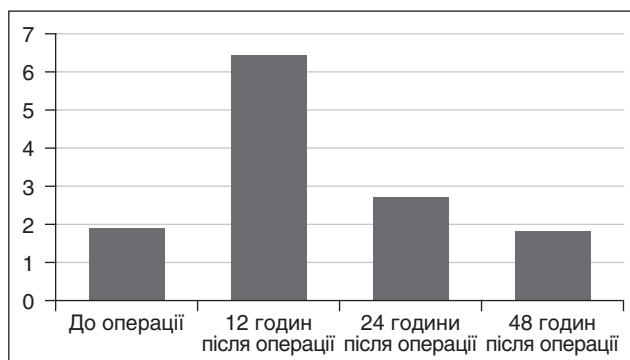


Рисунок 3. Динаміка показників за ВАШ у періопераційному періоді

розчину морфіну. У 31 (86,1 %) хворого показник ВАШ становив $4,86 \pm 0,55$. У цих випадках достатньо було ввести декскетпрофен.

Потреба у введенні морфіну зменшувалася до 13,9 % (5 спостережень).

Через 24 і 48 годин після втручання ($3,05 \pm 0,70$ бала і $2,15 \pm 0,60$ бала відповідно) біль був слабо виражений і легко сприймався хворими, необхідності у введенні наркотичних речовин не було.

У результаті в переважній більшості прооперованих з використанням декскетпрофену (31 особа) морфін вводився в кількості 1,0 мл одноразово, з метою премедикації перед знеболюванням. І лише в 5 випадках (13,9 %) знадобилося його повторне введення через 12 годин (у випадках болювого синдрому за ВАШ > 5 балів).

Обговорення

Отже, оптимальне періопераційне знеболювання у хворих із незрощеннями кісток гомілки, на нашу думку, передбачає зменшення застосування морфіну в післяопераційному періоді. Найбільш повно всім вимогам відповідала спинномозкова анестезія, яка доповнювалася застосуванням декскетпрофену у вигляді премедикації і знеболювання в ранньому післяопераційному періоді (введення через 12 годин). При цьому виді знеболювання статистично вірогідного впливу операційної травми на реовазографічні показники виявлено не було, що свідчить про адекватність проведеного знеболювання в періопераційному періоді (морфін вводився повторно лише в 5 випадках, що становило 13,9 %).

Результати знеболювання за показниками ВАШ на всіх етапах, до 48 годин після втручання, оцінювалися хворими як адекватні. У 5 (13,9 %) випадках через 12 годин показник за ВАШ перевищував 5 балів, що визначало необхідність введення морфіну. Кількість морфіну в післяопераційному періоді при цьому була незначною. У період до застосування декскетпрофену в періопераційному періоді через 12 годин морфін вводився всім хворим у 100 % випадків.

Висновки

1. Виявлені порушення кровообігу в кінцівці при незрощенні потребують довготривалого знеболювання в періопераційному періоді. Оптимальним варіантом є проведення спинномозкової анестезії в комбінації з введенням декскетпрофену зі зниженням кількості наркотичних препаратів.

2. Динаміка реовазографічних індексів і ВАШ свідчили про перспективність проведеного знеболювання.

3. Питання мультиmodalного знеболювання у хворих із незрощеннями кісток гомілки потребує подальшого вивчення.

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

Інформація про фінансування: дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Список літератури

1. Волчков В.А., Ковалев С.В., Кубынин А.Н. Современные аспекты послеоперационного обезболивания (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2018. 13(3).

2. Гаркави А.В., Сорокин А.А., Гаркави Д.А. Применение декскетопрофена в лечении больных с повреждениями опорно-двигательной системы. Семейная медицина. 2013. (1). 83-87.

3. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Лечение болевого синдрома на амбулаторно-поликлиническом этапе. Выбор анальгетика с позиций коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе — декскетопрофен. Медицинский совет. 2017. (20).

Отримано/Received 02.08.2020

Рецензовано/Revised 16.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 22.08.2020 ■

Рушай А.К., Мартынчук А.А., Байда М.В., Жагдаль А.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Мультимодальное обезболивание как составная часть лечебного комплекса у больных с несращением костей голени в периоперационном периоде

Резюме. С учетом выявленных нарушений кровообращения в конечности при несращении оптимальным видом периоперационного обезболивания является долгосрочное обезболивание в периоперационном периоде. Количественные показатели реовазограммы свидетельствовали о достоверном снижении пульсового кровенаполнения пораженной нижней конечности, которое было вызвано повышением тонуса сосудов — артерий и вен среднего и малого калибра. Выраженный болевой синдром в периоперационном периоде мог усугу-

бить сосудистые нарушения, что является неблагоприятным фактором при сращивании костей. Поэтому оптимальным вариантом является проведение спинномозговой анестезии в комбинации с введением декскетопрофена. Осложнений лечения не выявлено. Динамика показателей визуально-аналоговой шкалы свидетельствует о высокой эффективности проведенного обезболивания.

Ключевые слова: несращение костей голени; мультимодальное обезболивание

A.K. Rushay, A.A. Martynchuk, M.V. Baida, A.A. Zhagdal

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Multimodal anesthesia as an integral part of treatment in patients with tibial nonunion in the perioperative period

Abstract. On the basis of revealed circulatory disorders in the extremity nonunion, the optimal type of preoperative pain management is long-term analgesia in the perioperative period. The quantitative indices of the rheovasography showed a significant decrease in the pulse blood filling of the affected lower extremity, which were caused by an increased tone of the vessels — arteries and veins of medium and small size. The expressed pain syndrome in the pre-

operative period could aggravate the vascular disorders, which is not a favorable factor in bone fusion. Therefore, the best option is to perform spinal anesthesia in combination with the introduction of dextetopofen. There were no complications of treatment. Dynamics of indicators on the visual analogue scale testify to the high efficiency of anesthesia performed.

Keywords: tibial nonunion; multimodal analgesia

Діафрагмальна дисфункція у дітей на штучній вентиляції легень: проспективне обсерваційне когортне дослідження

Резюме. *Актуальність.* Штучна вентиляція легень (ШВЛ) може призводити до ушкодження діафрагми, що називають вентилятор-індукованою діафрагмальною дисфункцією та пов'язують з несприятливими результатами лікування, тривалим відлученням від респіраторної терапії і тривалим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії. *Метою* нашого дослідження було встановити поширеність діафрагмальної дисфункції серед дітей залежно від стратегії проведення ШВЛ. Робочою була гіпотеза, що виникнення діафрагмальної дисфункції не залежить від стратегії проведення ШВЛ. *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 включали пацієнтів із гострою дихальною недостатністю, які потребували ШВЛ понад 3 доби. Критеріями виключення з дослідження були: відмова законних представників пацієнта від участі у дослідженні на будь-якому з його етапів, агональний стан пацієнта при надходженні на лікування. До дослідження було включено 89 пацієнтів віком від 1 міс. до 18 років. Усіх пацієнтів було розподілено випадковим чином на 2 групи (за допомогою сервісу random.org). До I групи ввійшли пацієнти, у яких застосовували легенево-протективну стратегію ШВЛ, до II групи — пацієнти, у яких застосовували легенево-протективну та діафрагм-протективну стратегію ШВЛ. До аналізу даних включені 82 пацієнти. Для оцінювання показників, що залежали від віку, пацієнтів було розподілено на вікові підгрупи: 1-ша підгрупа — діти віком 1 міс. — 1 рік; 2-га підгрупа — діти 1–3 років; 3-тя підгрупа — діти 3–6 років; 4-та підгрупа — діти 6–13 років; 5-та підгрупа — діти 13–18 років. Етапи дослідження: 1-ша доба (d1), 3-тя доба (d3), 5-та доба (d5), 7-ма доба (d7), 9-та доба (d9), 14-та доба (d14), 28-ма доба (d28). В обох групах пацієнтів вивчали: зміни амплітуди рухів діафрагми впродовж дослідження; контрактильні властивості діафрагми за допомогою визначення фракції її стоншення та динаміку впродовж дослідження; розглядали зниження даного показника менше 15 % як маркер діафрагмальної слабкості; підвищення його понад 35 % як маркер високої роботи дихання та потенційно ушкоджуючий чинник для діафрагми; час вдиху за ультразвуковими даними; моніторували показники кислотно-лужної рівноваги крові та параметри штучної вентиляції легень. *Результати.* Нами виявлено специфічні вікові особливості: серед пацієнтів 1-ї вікової підгрупи в I групі реєстрували слабкість для правого купола діафрагми з компенсаторним надмірним рівнем скорочень лівого купола на початку відлучення та на етапі d9, тоді як у II групі епізод надмірної роботи діафрагми був зареєстрований лише на етапі d5. Серед пацієнтів 2-ї вікової групи I групи зміни були діаметрально протилежними порівняно з 1-ю віковою підгрупою щодо куполів діафрагми — переважала надмірна робота правого з низькими показниками скорочення лівого купола на всіх етапах дослідження, тоді як у II групі — епізод діафрагмальної слабкості на етапі d3. У 3-й віковій підгрупі вірогідно пізніше відновлювалася належна діафрагмальна активність у I групі пацієнтів порівняно з II групою. У 4-й віковій підгрупі серед пацієнтів I групи відмічено епізод високої роботи діафрагми на етапі d5, тоді як у II групі всі показники були в рекомендованих діафрагм-протективному

стратегією межах. У 5-ї віковій підгрупі в I групі вірогідно частіше реєстрували надмірну роботу як правого, так і лівого купола діафрагми, у II групі були епізоди як діафрагмальної слабкості, так і надмірної її роботи. Використання в комплексній інтенсивній терапії діафрагм-протективної стратегії дозволило знизити тривалість відлучення від ШВЛ: у пацієнтів 1-ї вікової підгрупи — в 1,5 рази ($p = 0,08$); у пацієнтів 2-ї вікової підгрупи — у 2,4 рази ($p = 0,18$); у 4-ї віковій підгрупі — в 1,75 рази ($p = 0,1$); у 5-ї віковій підгрупі — у 4,25 рази ($p = 0,009$). У пацієнтів 3-ї вікової підгрупи тривалість ШВЛ зростає в 1,1 рази ($p = 0,68$). **Висновки.** Поширеність та різноманітність проявів діафрагмальної дисфункції залежить від стратегії проведення механічної вентиляції легень. Комплексний підхід на етапі відлучення від респіраторної терапії, що включає проведення діафрагм-протективної стратегії ШВЛ, дозволяє зменшити інцидентність виникнення дисфункції діафрагми та знизити тривалість відлучення від ШВЛ.

Ключові слова: дисфункція діафрагми; штучна вентиляція легень; діти

Вступ

Штучна вентиляція легень (ШВЛ) та відсутність роботи дихальних м'язів (у тому числі діафрагми) призводять до вентилятор-індукованої діафрагмальної дисфункції (ventilator-induced diaphragmatic dysfunction — VIDD). Атрофія діафрагми є визначальною складовою VIDD та швидко з'являється у більшості моделей тварин [1].

Проблема виснаження пошугованих скелетних м'язів, у тому числі і виснаження діафрагмального м'яза, часто зустрічається у пацієнтів відділень інтенсивної терапії [2]. Тоді як виснаження скелетних м'язів відбувається поступово та повільно прогресує, досягаючи піку після перших 2–3 тижнів лікування у відділенні інтенсивної терапії [3], дисфункція діафрагми виявляється набагато швидше [4].

Метою нашого дослідження було встановити поширеність діафрагмальної дисфункції серед дітей залежно від стратегії проведення ШВЛ. Робочою була гіпотеза, що виникнення діафрагмальної дисфункції не залежить від стратегії проведення ШВЛ.

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 включали пацієнтів з гострою дихальною недостат-

ністю, що потребували ШВЛ понад 3 доби. Критеріями виключення з дослідження були: відмова законних представників пацієнта від участі у дослідженні на будь-якому з його етапів, агональний стан пацієнта при надходженні на лікування.

До дослідження були включені 89 пацієнтів віком від 1 міс. до 18 років. Усіх пацієнтів було розділено випадковим чином на 2 групи (за допомогою сервісу random.org). До I групи ввійшли пацієнти, у яких застосовували легенево-протективну стратегію ШВЛ, до II групи — пацієнти, у яких застосовували легенево-протективну та діафрагм-протективну стратегії ШВЛ. До аналізу даних включені 82 пацієнти (рис. 1).

Для оцінювання показників, що залежали від віку, пацієнтів було розподілено на вікові підгрупи: 1-ша підгрупа — діти віком 1 міс. — 1 рік; 2-га підгрупа — діти 1–3 років; 3-тя підгрупа — діти 3–6 років; 4-та підгрупа — діти 6–13 років; 5-та підгрупа — діти 13–18 років.

Етапи дослідження: 1-ша доба (d1), 3-тя доба (d3), 5-та доба (d5), 7-ма доба (d7), 9-та доба (d9), 14-та доба (d14), 28-ма доба (d28).

Респіраторна терапія проводилася апаратами ШВЛ Hamilton C1, Hamilton C3, VELA, в режимах з контролем тиску відповідно до «Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference» (PEMVECC), 2016, враховуючи легенево-протективну

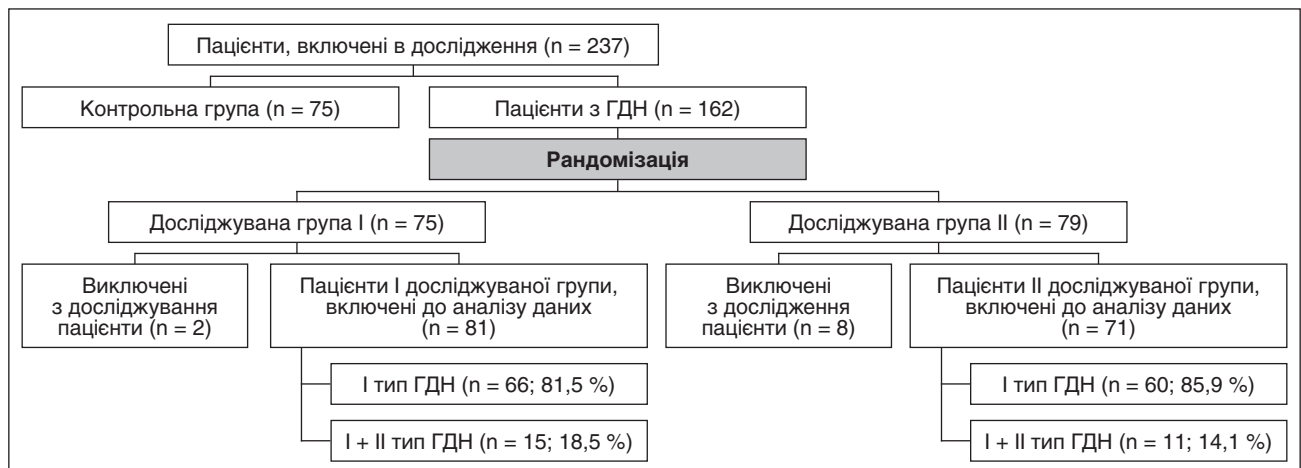


Рисунок 1. Схема надходження пацієнтів у дослідження

стратегію проведення ШВЛ, що полягала в обмеженні Tidal Volume (об'єму видиху) ≤ 6 мл/кг маси тіла, Pplate (тиску плато) ≤ 28 мм вод.ст. та delta pressure ≤ 10 см вод.ст. та виборі такого показника T_{in} (часу вдиху), щоб на видих залишалось не менше двох значень R_Sexp (константи видиху). Метою було підтримання сатурації крові 88–95 %, парціального тиску кисню в артеріальній крові не нижче 55–80 мм рт.ст., парціального тиску вуглекислого газу не вище 55–60 мм рт.ст.

Діафрагм-протективна стратегія ШВЛ полягала у підтримуванні спонтанної діафрагмальної активності у пацієнтів (відсутність міорелаксації при стабільній достатній оксигенації та добрій синхронізації дихання пацієнта з роботою апарата ШВЛ), фракції стоншення діафрагми за даними ультразвукового дослідження (УЗД) в межах 15–30 % та амплітуди її рухів в межах 8–10 мм.

В обох групах пацієнтів ми вивчали: зміни товщини діафрагми впродовж дослідження та розглядали відносне зниження цього показника як маркер атрофії діафрагми; контрактильну властивість діафрагми за допомогою визначення фракції її стоншення та динаміку впродовж дослідження; розглядали зниження даного показника менше 15 % як маркер діафрагмальної слабкості; підвищення його понад 35 % як маркер високої роботи дихання та потенційно ушкоджуючий чинник для діафрагми; час вдиху за ультразвуковими даними; моніторували показники кислотно-лужної рівноваги крові та параметри штучної вентиляції легень.

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

Аналіз структури захворювань, що призвели до гострої дихальної недостатності (ГДН) та потреби в проведенні ШВЛ в I та II групах пацієнтів показав, що пневмонію було підтверджено у 63 пацієнтів (77,8 %) у I досліджуваній групі та в 61 пацієнта (85,9 %) у II досліджуваній групі ($p = 0,03$); респіраторний дистрес-синдром (РДС) підтверджено лише в I досліджуваній групі

у 3 пацієнтів (3,7 %), $p = 0,89$. Бронхолегенева дисплазія в поєднанні з пневмонією виявлена в 5 пацієнтів (6,2 %) I досліджуваної групи та в 4 пацієнтів (5,6 %) II досліджуваної групи, $p = 0,02$. Гострий обструктивний бронхіт/бронхіоліт/бронхіальна астма в поєднанні з пневмонією були підтверджені в 10 пацієнтів (12,3 %) I досліджуваної групи та в 6 (8,5 %) пацієнтів II досліджуваної групи, $p = 0,08$.

Відповідно до змін показників кислотно-лужної рівноваги артеріальної крові було встановлено, що серед пацієнтів 1-ї вікової підгрупи було 58 % з гіпоксемічною (I тип ГДН) та 42 % пацієнтів з гіпоксемічно-гіперкапічною ГДН (I + II тип ГДН); у 2-й віковій підгрупі — 82 % з гіпоксемічною та 18 % з гіпоксемічно-гіперкапічною ГДН; у 3-й віковій підгрупі 100 % пацієнтів мали гіпоксемічну ГДН; серед дітей з 4-ї вікової підгрупи було 88 % з гіпоксемічною та 12 % з гіпоксемічно-гіперкапічною ГДН; у 5-й віковій підгрупі 84 % пацієнтів з гіпоксемічною та 16 % з гіпоксемічно-гіперкапічною ГДН.

Спільними ознаками порушень функції респіраторної системи для гіпоксемічної та гіперкапічно-гіпоксемічної форм ГДН були тахіпноє, висока хвилинна вентиляція легень та гіпоксемія. Однонаправленими також були порушення функції діафрагми у відповідних вікових підгрупах, незалежно від форми ГДН. Тому аналіз та порівняння досліджуваних показників проведено у відповідних вікових підгрупах, без розділення отриманих результатів залежно від форми ГДН.

Вивчення показників функціонування діафрагми у дітей 1-ї вікової підгрупи (рис. 2) показало, що, починаючи з етапу дослідження d1, у II досліджуваній групі фракція стоншення правого купола діафрагми була вірогідно ($p = 0,001$) вища порівняно з I досліджуваною групою пацієнтів та становила 25 [19; 36] % порівняно з 9,1 [0; 18,2]. На етапі дослідження d3 даний показник в обох групах був в рекомендованих межах для діафрагм-протективної стратегії ШВЛ і становив 34,25 [23,2; 53,7] % у I групі та 26,8 [10,3; 48,3] % у II досліджуваній групі ($p = 0,12$).

Надалі в I досліджуваній групі пацієнтів фракція стоншення правого купола на етапах d5 та d7 перевищувала 35 %, а в II досліджуваній групі була в межах

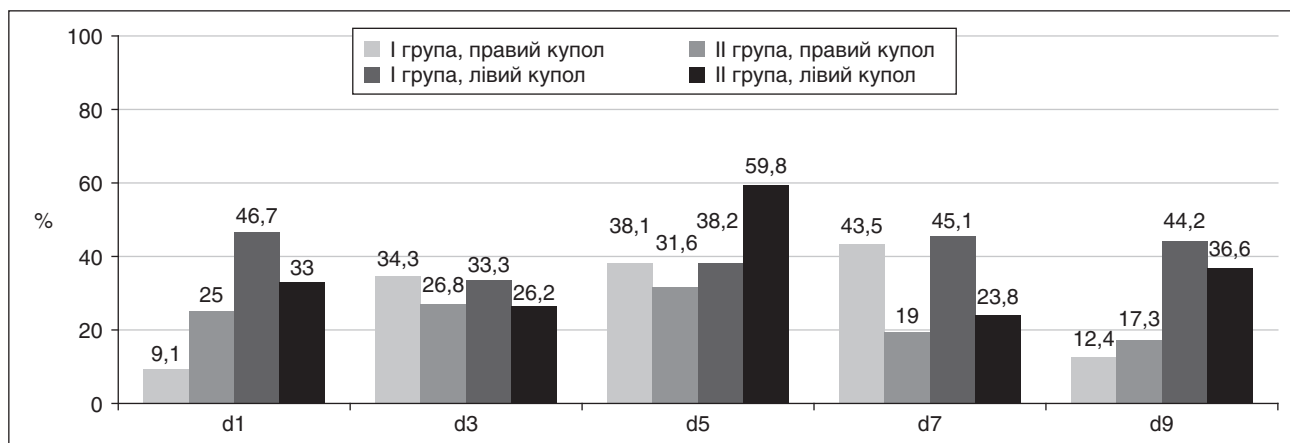


Рисунок 2. Динаміка фракції стоншення діафрагми в 1-й віковій підгрупі пацієнтів

15–35 %. Вірогідні відмінності відмічалися на етапі дослідження d7, коли в I групі показник становив 43,5 [40,3; 49,7] %, а в II групі — 19 [12,5; 24] % ($p = 0,003$). Для лівого купола діафрагми фракція стоншення вірогідно відрізнялася в сторону високих показників серед пацієнтів I досліджуваної групи на етапах дослідження d1, d5 та d7, створюючи передумови для вентилятор-асоційованого ушкодження діафрагми серед цих пацієнтів.

Амплітуда рухів правого купола діафрагми (табл. 1) не мала вірогідних відмінностей між групами на всіх етапах дослідження, демонструючи тенденцію до поступового її зростання від 3,5 [3,1; 4,5] мм на етапі d1 до 12,4 [10,2; 12,9] мм на етапі d9 у I групі та від 4,5 [3; 5] мм до 8,9 [6,8; 9,5] мм на аналогічних етапах дослідження в II групі пацієнтів. Тоді як показник амплітуди рухів лівого купола діафрагми мав тенденцію до зростання та вірогідно був вищим серед пацієнтів II досліджуваної

групи на етапах дослідження d3: 8,4 [7,3; 9,6] мм у II групі порівняно з 4,1 [3,8; 4,5] мм у I групі ($p = 0,04$), та на етапі d9, коли в II групі він становив 9,6 [8,2; 12,2] мм, а в I групі — 5,8 [4,1; 8,9] мм ($p = 0,03$).

Показники часу вдиху (табл. 1), розрахованого з допомогою УЗД при рухах діафрагми, не мали вірогідних відмінностей між групами на всіх етапах дослідження, проте необхідно вказати, що в II групі проводилася корекція часу вдиху на апараті ШВЛ, що покращувало синхронізацію пацієнта з апаратом та зменшувало рівень тривоги.

Таким чином, за показником фракції стоншення діафрагми у пацієнтів I групи вірогідно частіше виявлялися як діафрагмальна слабкість з показником менше 15 %, так і надмірну роботу, що може призвести до діафрагмального ушкодження, а амплітуда рухів не перевищувала рекомендовані значення 8–15 мм на всіх етапах дослідження.

Таблиця 1. Оцінювання функції діафрагми у пацієнтів 1-ї вікової підгрупи I і II групи

Показник	Етап дослідження	Група пацієнтів		P
		I (n = 81)	II (n = 71)	
Амплітуда рухів правого купола діафрагми, мм	d ₁	3,5 [3,1; 4,5]	4,5 [3; 5]	0,54
	d ₃	8,8 [6,5; 9]	6,5 [5,7; 11]	0,26
	d ₅	7,6 [6,7; 9,2]	9,1 [8,2; 11,2]	0,15
	d ₇	14,2 [12,3; 15,5]	10,5 [7,8; 11,2]	0,11
	d ₉	12,4 [10,2; 12,9]	8,9 [6,8; 9,5]	0,1
Амплітуда рухів лівого купола діафрагми, мм	d ₁	2,5 [0; 4,2]	2,9 [2,1; 3,8]	0,24
	d ₃	4,1 [3,8; 4,5]	8,4 [7,3; 9,6]	0,04
	d ₅	6,2 [4,2; 8,2]	9,1 [8,4; 10,4]	0,1
	d ₇	6,3 [6,1; 8,4]	10,2 [8,8; 11,3]	0,12
	d ₉	5,8 [4,1; 8,9]	9,6 [8,2; 12,2]	0,03
Час вдиху за даними УЗД, с	d ₁	0,34 ± 0,10	0,39 ± 0,30	0,24
	d ₃	0,36 ± 0,20	0,31 ± 0,20	0,39
	d ₅	0,45 ± 0,10	0,35 ± 0,40	0,11
	d ₇	0,44 ± 0,10	0,41 ± 0,20	0,73
	d ₉	0,47 ± 0,30	0,45 ± 0,20	0,29

Примітка: тут і далі у табл. 2–5: порівняння груп за допомогою *Kruskal — Wallis* тесту.

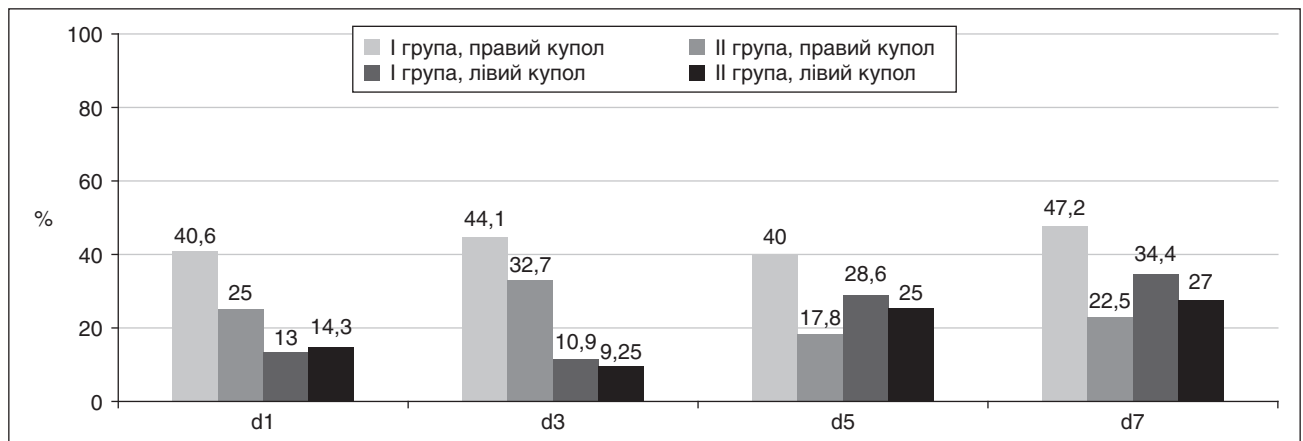


Рисунок 3. Динаміка фракції стоншення діафрагми в 2-й віковій підгрупі пацієнтів

Серед пацієнтів 2-ї вікової підгрупи (рис. 3) не було вірогідних відмінностей фракції стоншення лівого купола діафрагми між I та II групами на всіх етапах дослідження. Даний показник становив менше рекомендованих для діафрагм-протективної стратегії ШВЛ значень на етапах d1 та d3, далі поступово зростав на етапах дослідження d5 та d7, перебуваючи в межах, рекомендованих для діафрагм-протективної ШВЛ. Тоді як для правого купола діафрагми фракція стоншення була вірогідно вищою на етапах дослідження d5 та d7 серед пацієнтів I групи: 40 [31,2; 43] % у I групі порівняно з 17,8 [15; 29,5] % у II досліджуваній групі ($p = 0,04$) на етапі d5 та 47,2 [36,4; 52,1] % порівняно з 22,5 [20,1; 26,4] % на етапі d7 ($p = 0,02$).

Таким чином, серед пацієнтів I групи для правого купола діафрагми на всіх етапах дослідження спостерігалось перевищення фракції стоншення діафрагми понад 35 %, що може призвести до її uszkodження, тоді як у II групі даний показник був у межах рекомендованих значень. Лівий купол діафрагми в I і II групах демонстрував зниження скоротливої здатності на етапах d1 та d3.

Показники амплітуди рухів правого купола діафрагми (табл. 2) не мали вірогідних відмінностей між

I та II досліджуваними групами на всіх етапах дослідження, демонструючи тенденцію до поступового їх збільшення. Дані щодо амплітуди рухів лівого купола діафрагми показали вірогідні відмінності на етапах дослідження d3 та d5 у пацієнтів II досліджуваної групи, що було асоційовано зі зменшенням часу вдиху на цих же етапах. Таким чином, амплітуда рухів лівого купола діафрагми на етапі d3 становила 3,9 [2,5; 4,1] мм з часом вдиху $0,7 \pm 0,1$ с у пацієнтів I досліджуваної групи порівняно з амплітудою 7,8 [3,8; 9,2] мм ($p = 0,01$) при часі вдиху $0,45 \pm 0,01$ с ($p = 0,02$) серед пацієнтів II досліджуваної групи. Надалі час вдиху серед пацієнтів II досліджуваної групи практично не змінювався аж до етапу дослідження d9, а амплітуда рухів лівого купола діафрагми вірогідно зростала порівняно з I групою пацієнтів на етапі d5: 9,1 [8,5; 10] мм у II групі порівняно з 6,5 [5; 7,4] мм у I групі ($p = 0,05$).

Аналіз показників функціонування діафрагми серед пацієнтів 3-ї вікової підгрупи (рис. 4) показав, що в II групі вірогідно швидше вже з етапу дослідження d1 відновлювалася спонтанна активність діафрагми, фракція стоншення правого купола в цій групі становила 19,4 [15,2; 21,4] % порівняно з відсутністю скорочень

Таблиця 2. Оцінювання функції діафрагми у пацієнтів 2-ї вікової підгрупи I і II групи

Показник	Етап дослідження	Група пацієнтів		P
		I (n = 81)	II (n = 71)	
Амплітуда рухів правого купола діафрагми, мм	d ₁	5,2 [3,5; 6,2]	6,8 [5,3; 7]	0,12
	d ₃	9,1 [8; 10]	8,3 [7,1; 9]	0,52
	d ₅	10,2 [8,5; 12]	7,9 [7,5; 9]	0,1
	d ₇	8,5 [6,2; 14]	9,9 [8,1; 12]	0,19
Амплітуда рухів лівого купола діафрагми, мм	d ₁	2 [0; 2,8]	3,5 [2,5; 5]	0,12
	d ₃	3,9 [2,5; 4,1]	7,8 [3,8; 9,2]	0,01
	d ₅	6,5 [5; 7,4]	9,1 [8,5; 10]	0,05
	d ₇	6,2 [5,2; 8]	9,3 [8,5; 11]	0,22
Час вдиху за даними УЗД, с	d ₁	$0,72 \pm 0,08$	$0,60 \pm 0,04$	0,18
	d ₃	$0,7 \pm 0,1$	$0,45 \pm 0,01$	0,02
	d ₅	$0,7 \pm 0,1$	$0,43 \pm 0,02$	0,05
	d ₇	$0,65 \pm 0,05$	$0,45 \pm 0,02$	0,04

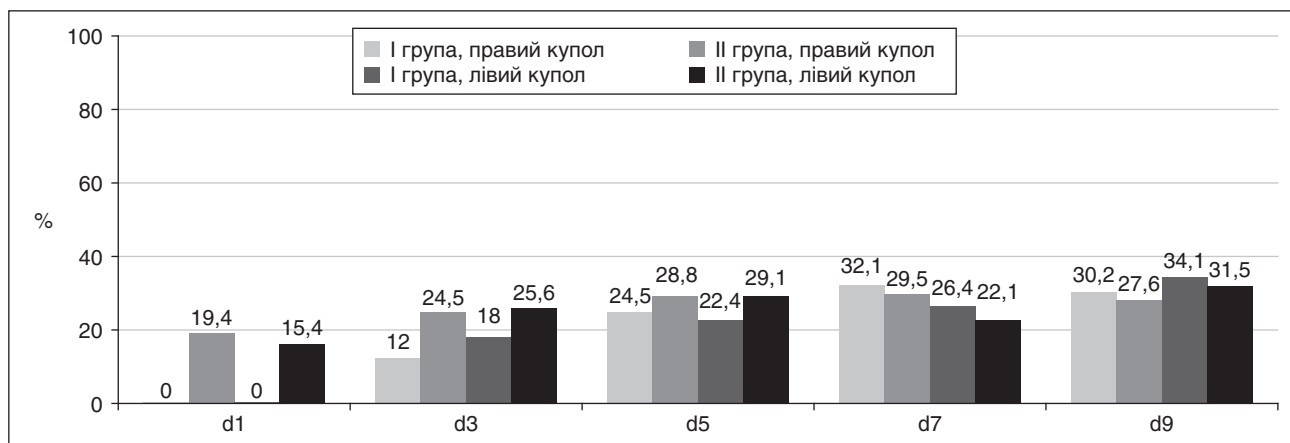


Рисунок 4. Динаміка фракції стоншення діафрагми в 3-й віковій підгрупі пацієнтів на етапах дослідження

серед пацієнтів I групи ($p = 0,001$). Аналогічною була ситуація і з лівим куполом діафрагми, коли на етапі d1 у I групі пацієнтів він не скорочувався, а в II групі фракція стоншення становила 15,4 [6,5; 18] % ($p = 0,01$). Надалі до етапу дослідження d3 зростання фракції стоншення правого та лівого куполів діафрагми відбувалося вірогідно швидше серед пацієнтів II групи, у якій показники становили 24,5 [22,7; 31,5] % для правого купола та 25,6 [22,5; 28,3] % для лівого купола порівняно з 12 [9,4; 14,2] % для правого та 18 [11,8; 21] для лівого купола в I досліджуваній групі ($p = 0,01$ та $p = 0,03$). З етапу дослідження d5 до етапу d9 показники фракції стоншення діафрагми в обох групах були в межах, рекомендованих діафрагм-протективною стратегією ШВЛ.

Вірогідних відмінностей між I та II групами пацієнтів 3-ї вікової підгрупи щодо амплітуди рухів правого купола діафрагми не було виявлено (табл. 3). Тоді як для лівого купола діафрагми даний показник був вірогідно вищим серед пацієнтів II досліджуваної групи на етапах

дослідження d7 та d9, що можна пов'язати зі зниженням часу вдиху на цих же етапах дослідження, відповідно до отриманих показників роботи діафрагми.

Пацієнти II групи на етапах дослідження d5, d7 та d9 мали вірогідно нижчий ($p < 0,05$) час вдиху порівняно з пацієнтами I групи: $0,82 \pm 0,04$ с порівняно з $0,95 \pm 0,10$ с на етапі d5; $0,75 \pm 0,05$ с порівняно з $1,0 \pm 0,1$ с на етапі d7 та $0,72 \pm 0,03$ с порівняно з $1,0 \pm 0,1$ на етапі d9.

Отже, у 3-й віковій підгрупі при проведенні діафрагм-протективної стратегії ШВЛ (II група) на всіх етапах дослідження підтримувалися рекомендовані показники, тоді як у I групі спонтанна діафрагмальна активність відновилася на етапі d3, все ще спостерігалася слабкість правого купола діафрагми; амплітуда рухів діафрагми до етапу d7 в обох групах була нижча за рекомендовані значення і надалі вірогідно зростала в II групі, що можна пов'язати зі зниженням часу вдиху серед даних пацієнтів.

Таблиця 3. Оцінювання функції діафрагми у пацієнтів 3-ї вікової підгрупи I і II групи

Показник	Етап дослідження	Група пацієнтів		P
		I (n = 81)	II (n = 71)	
Амплітуда рухів правого купола діафрагми, мм	d ₁	2 [0; 3]	5,2 [3,5; 6]	0,1
	d ₃	5,7 [5; 6,5]	6,8 [5; 9,5]	0,45
	d ₅	7,9 [6,5; 9,2]	7,5 [7,2; 8,3]	0,92
	d ₇	11,2 [10,2; 14]	9,2 [8; 12]	0,14
	d ₉	12,5 [10; 14]	11,3 [10; 15]	0,28
Амплітуда рухів лівого купола діафрагми, мм	d ₁	3 [0; 4]	6,1 [5,5; 7,4]	0,02
	d ₃	5,2 [4,5; 6]	8,5 [7,5; 9]	0,23
	d ₅	6,1 [5,2; 8]	9,2 [8,5; 10]	0,18
	d ₇	7,2 [6; 9]	10,4 [8; 13]	0,05
	d ₉	7,8 [6,1; 8]	14,5 [12; 16]	0,04
Час вдиху за даними УЗД, с	d ₁	$0,90 \pm 0,08$	$0,90 \pm 0,05$	0,91
	d ₃	$0,95 \pm 0,10$	$0,82 \pm 0,04$	0,12
	d ₅	$1,00 \pm 0,04$	$0,80 \pm 0,05$	0,01
	d ₇	$1,0 \pm 0,1$	$0,75 \pm 0,05$	0,05
	d ₉	$1,0 \pm 0,1$	$0,72 \pm 0,03$	0,04

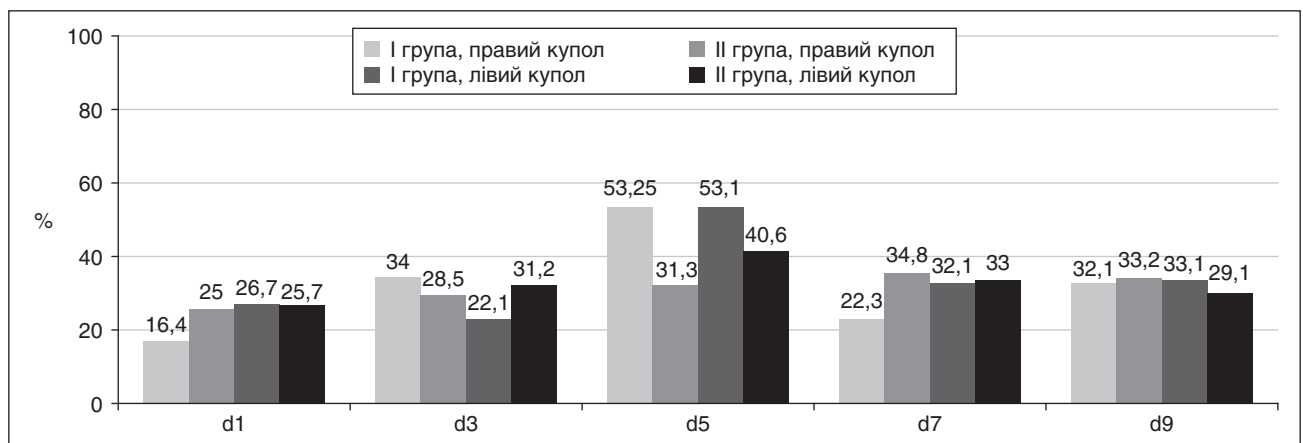


Рисунок 5. Динаміка фракції стоншення діафрагми в 4-й віковій підгрупі пацієнтів на етапах дослідження

Вивчення змін функціонування діафрагми серед пацієнтів 4-ї вікової групи (рис. 5) показало, що особливостями були: вірогідно вища фракція стоншення правого та лівого купола діафрагми на етапі дослідження d5 у пацієнтів I досліджуваної групи, де вона становила 53,25 [26,5; 80] % у I групі порівняно з 31,3 [30,4; 35,7] % у II групі для правого купола діафрагми та 53,1 [41,7; 58,4] % порівняно з 40,55 [22,2; 48,9] % для лівого купола діафрагми ($p = 0,02$ та $p = 0,02$).

Серед пацієнтів 4-ї вікової групи відмічалася вірогідно вища амплітуда рухів обох куполів діафрагми на етапі дослідження d5: для правого купола вона становила 15,9 [14,6; 19,5] мм у I групі порівняно з 8,1 [7,5; 9,7] мм у II групі ($p = 0,04$); для лівого купола діафрагми — 22 [21,5; 23,5] мм у I групі та 12 [9,5; 14] мм у II групі ($p = 0,001$).

Час вдиху вірогідно нижчим був серед пацієнтів II досліджуваної групи 4-ї вікової підгрупи на ета-

пах дослідження d3 ($0,95 \pm 0,10$ с у II групі порівняно з $1,15 \pm 0,10$ с у I групі, $p = 0,05$); d5 ($0,90 \pm 0,05$ с та $1,2 \pm 0,1$ с відповідно, $p = 0,04$) та на етапах d7 та d9 даний показник в II групі не змінювався, тоді як у I групі становив $1,20 \pm 0,15$ с на етапі d7 ($p = 0,04$) та $1,10 \pm 0,05$ с ($p = 0,05$) на етапі d9.

Підсумовуючи особливості 4-ї вікової підгрупи, варто виокремити надмірну роботу діафрагми серед пацієнтів I групи на етапі d5, що супроводжувалося перевищенням рекомендованих показників амплітуди рухів діафрагми, тоді як серед пацієнтів II групи як фракція стоншення, так і амплітуда рухів діафрагми не виходили за межі рекомендованих значень.

Серед пацієнтів 5-ї вікової підгрупи показники фракції стоншення діафрагми (рис. 6) були високими та перевищували межі, рекомендовані для діафрагм-протективної стратегії ШВЛ у II групі пацієнтів на етапах d1, d3 та d7: 44,25 [35,7; 52,8] % порівняно з 25 [20,9;

Таблиця 4. Оцінювання функції діафрагми у пацієнтів 4-ї вікової підгрупи I і II групи

Показник	Етап дослідження	Група пацієнтів		P
		I (n = 81)	II (n = 71)	
Амплітуда рухів правого купола діафрагми, мм	d ₁	6,7 [4,6; 8,3]	5,9 [4,5; 6,7]	0,12
	d ₃	8,1 [7,5; 9,2]	8,4 [8,2; 9]	0,95
	d ₅	15,9 [14,6; 19,5]	8,1 [7,5; 9,7]	0,04
	d ₇	12,4 [11,1; 14,5]	9,5 [9; 10,7]	0,14
	d ₉	11,7 [10,5; 12,5]	10,2 [9,5; 12,5]	0,29
Амплітуда рухів лівого купола діафрагми, мм	d ₁	8,4 [7,8; 9,5]	7,3 [6,5; 8,5]	0,26
	d ₃	13,2 [12,5; 14]	10,1 [6,7; 11]	0,02
	d ₅	22 [21,5; 23,5]	12 [9,5; 14]	0,001
	d ₇	17,4 [15,1; 19,5]	14,2 [11,3; 15,2]	0,08
	d ₉	14,2 [10,2; 15]	13,5 [12,5; 14,5]	0,17
Час вдиху за даними УЗД, с	d ₁	$1,20 \pm 0,05$	$1,20 \pm 0,05$	0,82
	d ₃	$1,15 \pm 0,10$	$0,95 \pm 0,10$	0,05
	d ₅	$1,2 \pm 0,1$	$0,90 \pm 0,05$	0,04
	d ₇	$1,20 \pm 0,15$	$0,90 \pm 0,05$	0,04
	d ₉	$1,10 \pm 0,05$	$0,90 \pm 0,05$	0,05

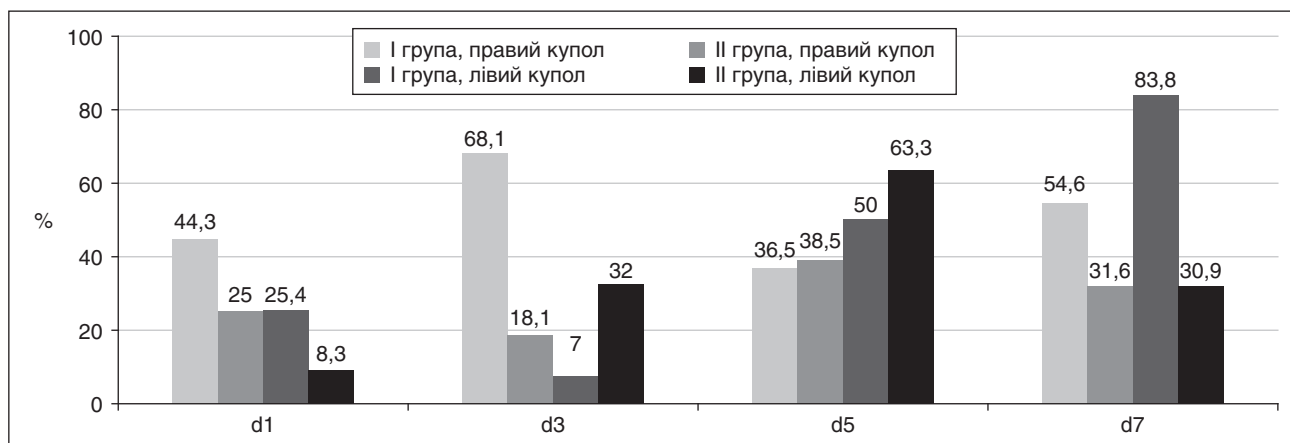


Рисунок 6. Динаміка фракції стоншення діафрагми в 5-й віковій підгрупі пацієнтів

Таблиця 5. Оцінювання функції діафрагми у пацієнтів 5-ї вікової підгрупи I і II групи

Показник	Етап дослідження	Група пацієнтів		P
		I (n = 81)	II (n = 71)	
Амплітуда рухів правого купола діафрагми, мм	d ₁	3,5 [2,8; 6,2]	3,1 [2,8; 4,9]	0,12
	d ₃	5,2 [4,5; 7,5]	3,5 [3,2; 4,7]	0,04
	d ₅	9,8 [7,8; 14,2]	8,2 [7,2; 9,6]	0,64
	d ₇	18,1 [8,9; 21,9]	12,1 [10,1; 14,5]	0,05
Амплітуда рухів лівого купола діафрагми, мм	d ₁	6,9 [6,2; 7,3]	3,8 [2,9; 4,8]	0,05
	d ₃	2,5 [2,1; 3,9]	8,6 [8,2; 10,5]	0,03
	d ₅	17,7 [12,5; 18,2]	18,5 [11,4; 19,5]	0,28
	d ₇	18,5 [16,3; 19,4]	12,5 [11,2; 15,3]	0,001
Час вдиху за даними УЗД, с	d ₁	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,88
	d ₃	1,6 ± 0,2	1,2 ± 0,1	0,05
	d ₅	1,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,04
	d ₇	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,12

30] % у I групі (p = 0,02) на етапі d1 та 68,05 [66,7; 69,4] % порівняно з 18,05 [7,5; 60,7] % на етапі d3 (p = 0,001) для правого купола діафрагми. На етапі дослідження d7 у I групі вони становили 54,6 [28,6; 80,6] % порівняно з 31,6 [23,5; 32,4] % у II групі (p = 0,001). Також високими були значення фракції стоншення лівого купола діафрагми на етапах дослідження d1, d3 та d7.

Амплітуда рухів діафрагми (табл. 5) була нижче рекомендованого мінімального значення у 8 мм в обох групах пацієнтів до етапу дослідження d5, а серед пацієнтів I групи на етапі d7 для правого та лівого купола даний показник перевищував рекомендовані значення 15 мм і становив 18,1 [8,9; 21,9] мм для правого купола та 18,5 [16,3; 19,4] мм для лівого купола порівняно з 30,9 [12,5; 49,3] мм і 12,5 [11,2; 15,3] мм у II групі. Це було поєднано з вірогідно довшим часом вдиху серед пацієнтів I групи на цьому етапі дослідження.

Таким чином, серед пацієнтів 5-ї вікової підгрупи при застосування діафрагм-протективної стратегії ШВЛ вдавалося зменшити кількість днів, коли спостерігалася надмірна робота діафрагми, і таким чином уникнути можливого її пошкодження.

Отже, нами виявлено специфічні вікові особливості: серед пацієнтів 1-ї вікової підгрупи I групи реєстрували слабкість для правого купола діафрагми з компенсаторним надмірним рівнем скорочень лівого купола на початку відлучення та на етапі d9, тоді як у II групі епізод надмірної роботи діафрагми був зареєстрований лише на етапі d5. Серед пацієнтів 2-ї вікової групи I групи зміни були діаметрально протилежними порівняно з 1-ю віковою підгрупою щодо куполів діафрагми — переважала надмірна робота правого з низькими показниками скорочення лівого купола на всіх етапах дослідження, тоді як в II групі — епізод діафрагмальної слабкості на етапі d3. У 3-й віковій підгрупі вірогідно пізніше відновлювалася належна діафрагмальна активність у I групі пацієнтів порівняно з II групою. У 4-й ві-

ковій підгрупі серед пацієнтів I групи відмічено епізод високої роботи діафрагми на етапі d5, тоді як у II групі всі показники були в рекомендованих діафрагм-протективною стратегією межах. У 5-й віковій підгрупі в I групі вірогідно частіше реєстрували надмірну роботу як правого, так і лівого купола діафрагми, у II групі були епізоди як діафрагмальної слабкості, так і надмірної її роботи.

При аналізі тривалості відлучення від ШВЛ серед пацієнтів I та II групи встановлено, що при включенні до комплексу інтенсивної терапії сучасних методів моніторингу функції діафрагми та з дотриманням умов проведення діафрагм-протективної ШВЛ вдалося знизити тривалість відлучення від ШВЛ: у пацієнтів 1-ї вікової підгрупи — з 17 [7; 22] діб у I досліджуваній групі до 11 [5,25; 15] діб у II досліджуваній групі (p = 0,08); серед пацієнтів 2-ї вікової підгрупи — з 12 [2; 27] діб до 5 [2; 11,75] діб (p = 0,18); у 4-й віковій підгрупі — знизилася з 10,5 [2; 24,5] доби до 6 [3; 11,5] діб (p = 0,1); у 5-й віковій підгрупі — з 17 [6,75; 28,75] діб до 4 [3,25; 5] діб (p = 0,009). У пацієнтів 3-ї вікової підгрупи тривалість відлучення зростає з 7 [5,25; 9] діб у I досліджуваній групі до 8 [5; 10,75] діб у II досліджуваній групі (p = 0,68).

Висновки

Поширеність та різноманітність проявів діафрагмальної дисфункції залежать від стратегії проведення механічної вентиляції легень. Комплексний підхід на етапі відлучення від респіраторної терапії, що включає проведення діафрагм-протективної стратегії ШВЛ, дозволяє зменшити інцидентність виникнення дисфункції діафрагми та знизити тривалість відлучення від ШВЛ.

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

Список літератури

1. Schepens T., Verbrugge W., Dams K., Corthouts B., Parizel P.M., Jorens P.G. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit. Care*. 2015. 19. 422. Published 2015 Dec 7. doi: 10.1186/s13054-015-1141-0.
2. Jaber S., Petrof B.J., Jung B., Chanques G., Berthet J.-P., Rabuel C. et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011. 183. 364-71. doi: 10.1164/rccm.201004-0670OC.
3. Gruther W., Benesch T., Zorn C., Paternostro-Sluga T., Quitman M., Fialka-Moser V. et al. Muscle wasting in intensive care pa-

tients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *Acta Derm. Venereol*. 2008. 40. 185-9. doi: 10.2340/16501977-0139.

4. Demoule A., Jung B., Prodanovic H., Molinari N., Chanques G., Coirault C. et al. Diaphragm dysfunction on admission to ICU: prevalence, risk factors and prognostic impact — a prospective study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013. 188. 213-9. doi: 10.1164/rccm.201209-1668OC.

Отримано/Received 26.05.2020

Рецензовано/Revised 12.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 22.06.2020 ■

Фильк О.В.

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

Диафрагмальная дисфункция среди детей на искусственной вентиляции легких: проспективное наблюдательное когортное исследование

Резюме. Актуальность. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) может приводить к повреждению диафрагмы, которое называют вентилятор-индуцированной диафрагмальной дисфункцией и связывают с неблагоприятными результатами лечения, длительным отлучением от респираторной терапии и длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии. **Целью** нашего исследования было установить распространенность диафрагмальной дисфункции среди детей в зависимости от стратегии ИВЛ. Рабочей была гипотеза, что возникновение диафрагмальной дисфункции не зависит от стратегии проведения ИВЛ. **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 включали пациентов с острой дыхательной недостаточностью, требующих ИВЛ более 3 суток. Критериями исключения из исследования были: отказ законных представителей пациента от участия в исследовании на любом из его этапов, агональное состояние пациента при поступлении на лечение. В исследование были включены 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-протективную и диафрагм-протективную стратегии ИВЛ. В анализ данных включены 82 пациента. Для оценки показателей, зависящих от возраста, пациенты были разделены на возрастные подгруппы: 1-я подгруппа — дети в возрасте 1 мес. — 1 год; 2-я подгруппа — дети 1–3 лет; 3-я подгруппа — дети 3–6 лет; 4-я подгруппа — дети 6–13 лет; 5-я подгруппа — дети 13–18 лет. Этапы исследования: 1-е сутки (d1), 3-и сутки (d3), 5-е сутки (d5), 7-е сутки (d7), 9-е сутки (d9), 14-е сутки (d14), 28-е сутки (d28). В обеих группах пациентов изучали: изменения амплитуды движений диафрагмы в ходе исследования; контрактные свойства диафрагмы с помощью определения фракции ее истончения и динамику в ходе исследования; рассматривали снижение данного показателя менее 15 % как маркер диафрагмальной слабости; повышение его более 35 % как маркер высокой работы дыхания и потенциально повреждающий фактор для диафрагмы; время вдоха по ультразвуковым данным; мониторировали по-

казатели кислотно-щелочного равновесия крови и параметры искусственной вентиляции легких. **Результаты.** Нами выявлены специфические возрастные особенности: среди пациентов 1-й возрастной подгруппы в I группе мы регистрировали слабость правого купола диафрагмы с компенсаторным чрезмерным сокращением левого купола в начале отлучения и на этапе d9, тогда как во II группе эпизод чрезмерной работы диафрагмы был зарегистрирован только на этапе d5. Среди пациентов 2-й возрастной подгруппы I группы изменения были диаметрально противоположными по сравнению с 1-й возрастной подгруппой — преобладала чрезмерная работа правого купола с низкими показателями сокращения левого купола на всех этапах исследования, тогда как во II группе был зарегистрирован эпизод диафрагмальной слабости на этапе d3. В 3-й возрастной подгруппе достоверно позже восстанавливалась надлежащая диафрагмальная активность в I группе пациентов по сравнению со II группой. В 4-й возрастной подгруппе среди пациентов I группы отмечен эпизод высокой работы диафрагмы на этапе d5, тогда как во II группе все показатели были в пределах, рекомендованных диафрагм-протективной стратегией. В 5-й возрастной подгруппе в I группе достоверно чаще регистрировали чрезмерную работу как правого, так и левого куполов диафрагмы, во II группе были эпизоды как диафрагмальной слабости, так и чрезмерной ее работы. Использование в комплексе интенсивной терапии диафрагм-протективной стратегии при проведении отлучения от ИВЛ позволило снизить продолжительность ИВЛ: у пациентов 1-й возрастной подгруппы — в 1,5 раза ($p = 0,08$); у пациентов 2-й возрастной подгруппы — в 2,4 раза ($p = 0,18$); в 4-й возрастной подгруппе — в 1,75 раза ($p = 0,1$); в 5-й возрастной подгруппе — в 4,25 раза ($p = 0,009$). У пациентов 3-й возрастной подгруппы продолжительность ИВЛ возросла в 1,1 раза ($p = 0,68$). **Выводы.** Распространенность и разнообразие проявлений диафрагмальной дисфункции зависят от стратегии проведения механической вентиляции легких. Комплексный подход на этапе отлучения от респираторной терапии, включающий проведение диафрагм-протективной стратегии ИВЛ, позволяет уменьшить инцидентность возникновения дисфункции диафрагмы и снизить продолжительность отлучения от ИВЛ.

Ключевые слова: дисфункция диафрагмы; искусственная вентиляция легких; дети

O.V. Filyk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diaphragmatic dysfunction in mechanically ventilated children: a prospective observational cohort study

Abstract. Background. Mechanical ventilation (MV) can cause diaphragmatic injury, which is called ventilator-induced diaphragmatic dysfunction and is associated with adverse treatment outcomes, prolonged weaning from respiratory therapy, and prolonged stay in the intensive care unit. The purpose of the study was to determine the prevalence of diaphragmatic dysfunction in children depending on the strategy of mechanical ventilation. The study hypothesis was that the occurrence of diaphragmatic dysfunction does not depend on the strategy of mechanical ventilation. **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". We included patients with acute respiratory failure who were mechanically ventilated for more than 3 days. Exclusion criteria for the study were: the refusal of the patient's legal representatives to participate in the study at any of its stages, the patient's agonizing state upon admission, and the onset of MV less than 48 h after prior weaning. The study included 89 individuals 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 — patients who received diaphragm-protective in addition to lung-protective ventilation strategy. Eighty-two patients were included in the data analysis. We studied indicators of diaphragmatic function (amplitude of diaphragm movement, thickening fraction, and it was considered that decrease of this indicator for less than 15 % was a marker of diaphragmatic weakness; its increase up to more than 35 % was a marker of high respiratory function and a potentially damaging factor for diaphragm; and inspiration time), parameters of acid-base balance and mechanical ventilation. To assess age-dependent data, patients were divided into age subgroups: subgroup 1— children aged 1 month — 1 year; subgroup 2 — children aged 1–3 years; subgroup 3 — children aged 3–6 years; subgroup 4 — children 6–13 years; subgroup 5 — children aged 13–18 years. Stages of the study: days 1 (d1), 3 (d3), 5 (d5), 7 (d7), 9 (d9), 14 (d14), 28 (d28). **Results.** Thus, we identified age-specific features of diaphragmatic dysfunction during MV: in patients of the first

age subgroup in group I, there were found weakness for the right hemidiaphragm with compensatory excessive level of work for the left dome at the beginning of weaning and at stage d9, while in group II diaphragmatic overload was registered only at stage d5. In patients of the second age subgroup in group I, changes were the opposite to those described previously: we found excessive work of the right hemidiaphragm with low contractions of left dome at all stages of study in group I, while in group II the only episode of diaphragmatic weakness was in stage d3. In the third age subgroup, the proper diaphragmatic activity in group I of patients was restored later than in II group. In the fourth age subgroup in group I, there was an episode of high work of the diaphragm at stage d5, whereas in group II all data of diaphragmatic function were within the recommended parameters for diaphragm-protective strategy of MV at all stages of our study. In the fifth age subgroup in group I, an excessive work of both right and left domes of the diaphragm was significantly more often registered during weaning than in group II; however, in group II episodes of both types of changes — diaphragmatic weakness and excessive work — were detected. It was found that adding diaphragm-protective strategy of weaning from mechanical ventilation in comprehensive intensive care allowed us to reduce the duration of mechanical ventilation: in patients of the first age subgroup — by 1.5 times ($p = 0.08$); in patients of the second subgroup — by 2.4 times ($p = 0.18$); in the fourth age subgroup — by 1.75 times ($p = 0.1$); in fifth age subgroup — by 4.25 times ($p = 0.009$). In patients of the third age subgroup, duration of mechanical ventilation increased by 1.1 times ($p = 0.68$). The frequency of complications (reintubations) was reduced in the first age subgroup by 4.3 times ($p = 0.02$); in the second age subgroup — by 3.4 times ($p = 0.04$). **Conclusions.** The prevalence and variety of manifestations of diaphragmatic dysfunction depend on the strategy of mechanical ventilation. Comprehensive approach during weaning from respiratory therapy, which includes diaphragm-protective strategy of ventilation, reduces the incidence of diaphragmatic dysfunction and the duration of weaning from MV. **Keywords:** diaphragmatic dysfunction; mechanical ventilation; children

УДК 615.099.08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216510>Андрющенко В.В.¹, Курділь Н.В.², Калиш М.М.¹, Струк В.Ф.³, Падалка В.М.³¹ Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна² ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна³ ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Обґрунтування заходів інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації при комбінованих отруєннях метадонном

Резюме. *Актуальність.* Гострі отруєння метадонном у поєднанні з іншими психоактивними речовинами, зокрема етанолом, нерідко ускладнюються синдромом тривалої компресії м'яких тканин і гострим пошкодженням нирок, що потребує застосування методів екстракорпоральної детоксикації. **Мета дослідження** — вивчення ефективності раннього застосування гемодіалізу з ультрафільтрацією, мембранного плазмаферезу й озонування крові в комплексній терапії гострих отруєнь метадонном тяжкого ступеня. **Матеріали та методи.** Проведений аналіз результатів лікування 186 пацієнтів з отруєнням метадонном віком від 21 до 43 років обох статей, які становили три групи дослідження. Лікування проведено у відділенні інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги у 2018–2019 рр. Використані клінічні, біохімічні, функціональні, хіміко-аналітичні, статистичні методи дослідження. Показники в групах порівнювали за допомогою *t*-критерію Стьюдента для незалежних вибірок; відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$. **Результати.** За результатами проведеного клінічного, функціонального і лабораторного обстеження пацієнтів із комбінованими отруєннями метадонном виявлено токсичну гепатонепропатію в 34,3 % пацієнтів, синдром ішемії м'яких тканин й олігурію/анурію — у 22,9 %. Причинами розвитку ниркової недостатності були як преренальні (гіповолемія, низький серцевий викид, зниження тонуусу ниркових судин), так і ренальні чинники (токсичне ураження паренхіми нирок). Показанням для гемодіалізу був симптомокомплекс: олігурія/анурія протягом 24 годин, збільшення рівнів КФК плазми крові, збільшення рівня креатиніну, сечовини, лактату, АСАТ, АЛАТ, ЛДГ, водно-електролітний дисбаланс, ішемія м'яких тканин (≥ 5 % площі тіла), загроза набряку мозку, загроза судинного тромбозу внаслідок посилення компресії в зоні ішемії м'яких тканин. Застосовано вено-венозний гемодіаліз й ультрафільтрацію у 86 пацієнтів із гострим пошкодженням нирок. **Висновки.** Різноманітність порушень гомеостазу при комбінованому отруєнні метадонном, зокрема з наявністю синдрому ішемії м'яких тканин, вимагає раннього використання (протягом 24–48 годин) методів екстракорпоральної терапії. Серед таких методів ефективними є пролонгований вено-венозний гемодіаліз з ультрафільтрацією, мембранний плазмаферез й озонотерапія (внутрішньовенне введення фізіологічного розчину й автогемотрансфузія озонованої крові).

Ключові слова: метадон; гострі отруєння; гемодіаліз; плазмаферез; озонотерапія

© «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: 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

Останнє десятиріччя характеризується стрімким збільшенням випадків отруєнь, асоційованих із метадонем (метадону гідрохлорид — МГ), як в Україні, так і в Києві. Проблема гострих отруєнь насамперед нелегальним, або «вуличним», метадонем вийшла за межі наркологічної або психіатричної практики та стала справжнім випробуванням для відділень інтенсивної терапії, що спеціалізуються на лікуванні отруєнь. Перші наші публікації з цієї проблеми з'явилися 7 років тому [1, 2], але на той час тяжкі отруєння МГ не мали масового характеру, а привернули нашу увагу у зв'язку з появою смертельно небезпечного ускладнення — синдрому тривалої компресії м'язких тканин, що спостерігався переважно при алкогольному отруєнні тяжкого ступеня.

Поглиблене дослідження випадків отруєнь МГ надало можливість з'ясувати, що тяжкий стан постраждалих обумовлений не лише вживанням МГ, а й одночасним прийомом інших психоактивних речовин [3]. Найбільш несподіваною речовиною в даному аспекті виявився етанол, або етиловий алкоголь, різні концентрації якого виявлялися при хіміко-аналітичних дослідженнях крові і сечі постраждалих від отруєння МГ. Факт вживання наркотичної речовини разом з алкоголем був несподіваним. Більше ніж 30-річний досвід роботи токсикологічного центру Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги був пов'язаний із лікуванням пацієнтів із моно- або комбінованими отруєннями наркотичними і психотропними речовинами, але раніше ін'єкційні наркомани не вживали наркотики одночасно з алкоголем, однак для ситуації з МГ виявилось інакше.

Поєднання токсичних ефектів різних психоактивних речовин, вживаних одночасно з МГ, спричиняло розвиток різноманітних токсичних синдромів, що супроводжувалися нетиповою для опіюваних отруєнь симптоматикою. Клініко-лабораторні показники свідчили про наявність гострих уражень нервової, дихальної серцево-судинної систем, а також демонстрували ознаки гострої ниркової та іноді печінкової недостатності. Непоодинокими були випадки виявлення хронічних захворювань, спричинених тривалим вживанням наркотичних речовин [4, 5]. Таким чином, отруєння, що пов'язані з МГ, становлять групу різноманітних патологічних станів, у якій класичний опіюваний синдром зустрічається в невеликому відсотку випадків.

Різноманітність порушень гомеостазу при тяжких отруєннях МГ обумовила необхідність визначення типових біомаркерів токсичного процесу, що можуть слугувати орієнтиром для оцінки тяжкості отруєння, контролю ефективності лікування, зокрема застосування методів штучної детоксикації організму. У попередній публікації ми приділили увагу дослідженню гематологічних індексів токсичності (за методикою Кальф-Каліфа Я.) при комбінованих отруєннях МГ й етанолом, ускладнених гострою нирковою недостатністю [6]. Дана робота присвячена дослідженню клініко-лабораторних показників крові пацієнтів з отруєннями

МГ, що можуть слугувати критеріями оцінки тяжкості отруєння та включення до плану лікування методів штучної детоксикації (гемодіалізу (ГД), ультрафільтрації (УФ), плазмаферезу (ПФ), озонування крові).

Мета дослідження: на підставі оцінки параметрів токсичного процесу при гострому отруєнні МГ обґрунтувати підходи до застосування методів штучної детоксикації організму (гемодіалізу, ультрафільтрації, плазмаферезу та озонування крові).

Матеріали та методи

Дана робота виконана на базі Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги при співпраці з ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» в рамках фрагмента НДР (номер держ. реєстрації 0112U001133) на тему «Встановити причинно-наслідкові зв'язки при формуванні сучасних побутових токсикозів та обґрунтувати модифікацію технологій штучної детоксикації організму при отруєннях хімічними речовинами та їх мікстами», термін виконання — 2018–2020 рр. Досліджувалися випадки гострих отруєнь психоактивними речовинами (МКХ Т40.0–Т40.3.), асоційовані з МГ. Проведено ретроспективну оцінку карт стаціонарних хворих (форма № 003/0) із гострим отруєнням МГ, залучені матеріали медичного архіву Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги за період 2005–2019 рр. Використовувалися методи дослідження: клінічні, біохімічні, функціональні, хіміко-аналітичні, статистичні.

Характеристика контингенту дослідження і формування груп дослідження. За весь період спостереження загальна чисельність гострих отруєнь психотропними речовинами, що включали моно- або комбіновані отруєння МГ, становила понад 1320 випадків. Нами було відібрано і статистично оброблено клініко-лабораторні показники 186 випадків отруєнь у дорослих віком 21–43 роки, чоловіків було 161 (86,6 %), жінок — 25 (14,4 %). Усі випадки кодувалися за МКХ-10, а саме Т40.0–Т40.3. Пацієнти були доставлені до Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги бригадами екстреної медичної допомоги за ургентними показаннями з діагнозом «наркотичне отруєння», «отруєння метадонем». У всіх випадках за даними хіміко-аналітичного дослідження крові і сечі виявлено МГ (100 %), бензодіазепіни — у 70 випадках (37,6 %), фенотіазини — у 33 (17,7 %), барбітурати — у 14 (7,53 %), етанол (МГ + етанол) — у 126 (67,8 %).

Оцінка ступеня тяжкості отруєння була проведена за шкалою Перссона (Poisoning Severity Score — PSS; Persson H.E., 1998) [8] шляхом оцінки функціональних і лабораторних показників таких органів та систем: шлунково-кишкового тракту, нервової системи, дихальної системи, серцево-судинної системи, метаболічних показників (кислотно-лужний стан й електролітний стан, рівень глюкози), печінки (АСАТ, АЛАТ), нирок (протеїнурії, сечовини, креатиніну, діурезу), крові (гемолізу, метгемоглобінемії), м'язів (КФК крові), шкіри (наявність подразнення, опіку, компресії),

органів зору (подрознення слизових, деструкція), наявності локальних уражень (біль, подразнення, набряк, некроз). Залежно від тяжкості стану пацієнти були розподілені на три групи (табл. 1):

— I група (n = 21) включала випадки отруєнь МГ середнього ступеня тяжкості, за шкалою бальної оцінки тяжкості отруєння PSS — 0 < 2 бали;

— II група (n = 79) включала випадки отруєнь МГ тяжкого ступеня, за шкалою бальної оцінки тяжкості отруєння PSS — 2–3 бали;

— III група (n = 86) включала випадки отруєнь МГ вкрай тяжкого ступеня, за шкалою бальної оцінки тяжкості отруєння PSS — 3–4 бали.

Протягом всього періоду лікування визначали клініко-лабораторні показники за стандартними методами, що затверджені наказами МОЗ України та клінічними протоколами [7]. Забір крові для проведення лабораторних досліджень здійснювали при надходженні хворого у відділення інтенсивної терапії та в динаміці лікування через 24, 48 та 72 години. УЗД органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію голови та рентгенологічні дослідження органів грудної клітки в прямій проекції виконували однократно усім хворим у перші 6 годин перебування пацієнтів у лікарні.

Методи лікування та медичне обладнання. Усі пацієнти отримували стандартне лікування відповідно до тяжкості стану отруєння, що оцінювався за PSS, та клінічного протоколу МОЗ України «Отруєння опіоїдами».

Застосовано вено-венозний гемодіаліз й ультрафільтрацію (Continuous veno-venous hemodialysis) у 87 пацієнтів із синдромом гострого пошкодження нирок, обумовленим преренальними (гіповолемія, низький серцевий викид, зниження тонуусу ниркових судин) і ренальними (гостре токсичне ураження паренхіми нирок) чинниками. Гемодіаліз проводився на при-

ладі компанії В. Braun Dialog iQ®, використовувалися діалізатори Diacap (LOPS-15/18), швидкість — 200–250 мл/хв, тривалість процедури — не менше 6 годин, ультрафільтрація — 2000–3000 мл за один сеанс.

Процедура плазмаферезу здійснювалася за допомогою апаратів: «Гемофенікс» з мембранним стерильним плазмодіалізатором ПФМ-800 і комплектом магістралей «Фенікс-АМП»; «Гемонетикс» із магістраллю та колбою для центрифуги. Перед початком процедури проводилося в/в введення кристаліодів у дозі 10–15 мл/кг маси тіла. Гепарин вводили в дозі 5000 Од в/в пацієнту до початку процедури, ще 10 000 Од вводили в стерильний контур апарату. Екскфузія плазми становила 5–10 мл/кг маси тіла пацієнта, за одну процедуру в середньому виділялося 600–800 мл плазми. Критеріями для розрахунку об'єму ексфузії були: маса тіла, об'єм циркулюючої плазми, рівень альбуміну крові. Плазмаферез застосовувався з урахуванням методичних рекомендацій МОЗ України «Метод мембранного плазмаферезу в комплексному лікуванні невідкладних станів в наркології» (2009 р.).

Озонування крові здійснювалося за допомогою апарату Vozon-H з урахуванням методики, схваленої МОЗ України («Методики озонотерапії», 2001 р.). Використаний медичний генератор озону родини Vozon (виробник НВП «Еконіка», Одеса, Україна). Прилад зареєстрований як медична техніка в МОЗ України та відповідає вимогам міжнародних стандартів EN61010-1:2001, EN55022:2006, EN61000-3-2:2006, EN61000-6-1:007; має вітчизняний сертифікат якості і виробляється серійно. Виробництво атестовано за системою якості виробництва медичної техніки ДСТУ ISO 13485:2005. Установка забезпечена цілим набором додаткових пристосувань для конкретних процедур, при виконанні яких відбувається інгаляційний вплив озону на медичний персонал.

Таблиця 1. Характеристика груп дослідження, n = 186

Показники	Група I	Група II	Група III
Число випадків	21	79	86
Вік, роки	33,61 ± 5,25	31,73 ± 10,35	29,73 ± 7,58
Чоловіки	20	64	81
Жінки	1	15	5
Бали за PSS	1,34 ± 0,61*	2,51 ± 0,44*	3,69 ± 0,29*
Частота дихання, за 1 хв	14,58 ± 2,22	11,12 ± 3,83*	10,62 ± 2,54*
Частота серцевих скорочень, за 1 хв	75,32 ± 12,61	82,58 ± 22,12*	79,58 ± 10,22
Артеріальний тиск, мм рт.ст.	110,61 ± 35,23	90,65 ± 31,43*	85,74 ± 25,81*
Зона компресії м'яких тканин, % від площі тіла	–	Менше 5	Більше 5
Етанол у крові, проміле	1,34 ± 0,61	1,02 ± 0,61	1,52 ± 0,74
Терміни лікування, ліжко-дні	2,23 ± 0,83*	5,94 ± 3,25*	15,73 ± 7,36*
Проліковано пацієнтів	21	78	84
Померло пацієнтів	0	1	2

Примітка: * — різниця між показниками в групах порівняння вірогідна ($p \leq 0,05$).

Для збору та подальшої обробки результатів досліджень була побудована база даних у форматі Microsoft Excel 2007, яка включала показники епідеміологічних досліджень, клініко-лабораторного, функціонального і клінічного дослідження для кожного випадку отруєння. Було використано програмне забезпечення Statistica for Windows 10 (StatSoft Inc., США). Показники в групах дослідження порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок; відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Результати

Усі пацієнти були доставлені до відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації токсикологічного центру бригадами екстреної медичної допомоги. Показаннями до госпіталізації у відділення були: кома, нестабільні показники артеріального тиску, ознаки дихальної недостатності, ознаки синдрому тривалої компресії м'яких тканин, анурія. Окремим пацієнтам під час госпіталізації проводилась допоміжна вентиляція легень за допомогою мішка Амбу через повітровід або ларингеальну маску. Після підключення пацієнтів до систем життєзабезпечення здійснювався відбір крові і сечі для проведення клінічних і хіміко-аналітичних досліджень. За результатами досліджень

пацієнти були розподілені на групи. Характеристика показників у групах пацієнтів із гострими отруєннями МГ наведена в табл. 1.

У пацієнтів I групи спостерігався класичний опіодний синдром, що проявлявся відсутністю свідомості, пригніченням дихання і помірним зниженням артеріального тиску. У крові і сечі пацієнтів виявлені МГ та етанол. Дана група пацієнтів не потребувала реанімаційних заходів, однак необхідним був інтенсивний моніторинг життєвих показників. Пацієнти не мали ознак пошкодження м'яких тканин. За шкалою Персона група мала найменші показники ($1,34 \pm 0,61$ бала). У пацієнтів II групи також спостерігалися опіодний синдром, однак загальний стан був значно тяжчим ($2,51 \pm 0,44$ бала) порівняно з I групою, низькі показники артеріального тиску ($90,65 \pm 31,43$ мм рт.ст.); були наявні зони тривалої компресії м'яких тканин, що не перевищували 5 % поверхні тіла. Дана група пацієнтів потребувала застосування реанімаційних заходів. Третя група пацієнтів демонструвала критичний симптомокомплекс, що характеризувався глибокою комою, арефлексією, атонією м'язів, апное і низьким артеріальним тиском ($85,74 \pm 25,81$ мм рт.ст.). Характерними були гіпотермія, наявність масивних зон компресії м'яких тканин, більших за 5 % площі тіла. Характерними були зміни в

Таблиця 2. Біохімічні показники й електролітний склад крові пацієнтів із гострим отруєнням МГ у групах дослідження, n = 186

Лабораторні показники крові	Норма	Група I, n = 21	Група II, n = 79	Група III, n = 86
Глюкоза, ммоль/л	3,3–6,1	$5,56 \pm 1,27$	$7,39 \pm 0,57^*$	$6,92 \pm 4,71$
Сечовина, ммоль/л	2,5–8,3	$5,01 \pm 1,08$	$6,68 \pm 1,24$	$12,37 \pm 5,30^*$
Креатинін, мкмоль/л	44–100	$84,02 \pm 10,49$	$174,42 \pm 30,34^*$	$216,05 \pm 66,15^*$
Загальний білірубін, мкмоль/л	3,4–17,1	$12,97 \pm 1,74$	$15,85 \pm 1,14$	$12,23 \pm 3,26$
Прямий білірубін, мкмоль/л	0–5,1	$2,93 \pm 0,84$	$4,21 \pm 1,87$	$2,46 \pm 1,38$
Загальний білок, г/л	65–85	$75,87 \pm 3,51$	$67,67 \pm 1,43$	$61,67 \pm 9,85$
Альбумін, г/л	35–55	$49,50 \pm 0,50$	$42,42 \pm 1,28$	$33,00 \pm 2,30^*$
АСАТ, Од/л	0,10–0,45	$1,02 \pm 0,53^*$	$6,53 \pm 2,26^*$	$13,33 \pm 11,35^*$
АЛАТ, Од/л	0,1–0,68	$0,92 \pm 0,413$	$2,53 \pm 1,26^*$	$23,07 \pm 17,22^*$
Лужна фосфатаза, Од/л	20–100	$55,67 \pm 9,03$	$74,71 \pm 9,35$	$58,02 \pm 6,80$
ЛДГ, Од/л	91–181	$174,01 \pm 43,10$	$223,42 \pm 121,73^*$	$513,05 \pm 190,01^*$
Амілаза, Од/л	28–100	$87,00 \pm 20,41$	$101,89 \pm 72,63$	$227,82 \pm 63,93^*$
ГГТП, мкмоль/л	15–106	$30,00 \pm 13,00$	$62,40 \pm 31,75$	$78,02 \pm 35,01$
КФК, Од/л	38–174	$43,52 \pm 21,55$	$664,38 \pm 65,13$	$2066,02 \pm 1341,98^*$
КФК-МВ, Од/л	0–24	$22,25 \pm 16,95$	$32,68 \pm 21,66$	$131,85 \pm 46,85^*$
Ca, ммоль/л	2–2,8	$2,02 \pm 0,11$	$2,11 \pm 0,033$	$2,66 \pm 0,66$
K, ммоль/л	3,6–5,4	$3,39 \pm 0,17$	$4,59 \pm 1,21$	$5,15 \pm 1,73^*$
Na, ммоль/л	135–150	$139,29 \pm 2,38$	$141,26 \pm 5,02$	$149,22 \pm 7,67^*$
Cl, ммоль/л	95–110	$108,86 \pm 2,47$	$105,81 \pm 0,89$	$110,13 \pm 3,92$
Лактат (венозна кров), ммоль	0,5–2,2	$1,41 \pm 0,84$	$2,00 \pm 1,46^*$	$3,10 \pm 2,71^*$

Примітки: * — різниця в показниках щодо норми вірогідна, $p < 0,05$; АСАТ — аспартатамінотрансфераза; АЛАТ — аланінамінотрансфераза; ЛДГ — лактатдегідрогеназа; КФК — загальна креатинфосфокіназа; КФК-МВ — міокардіальна фракція креатинфосфокінази.

біохімічних показниках крові. Дана група пацієнтів потребувала застосування реанімаційних заходів.

Дослідження біохімічних показників крові пацієнтів з отруєнням МГ тяжкого ступеня виявило характерні відмінності в окремих показниках, що дозволило в подальшому розцінювати їх як важливі маркери токсичного процесу або біомаркери ефекту. Дані про лабораторні показники крові, що характеризують біохімічні показники, систему гемостазу і клінічні показники крові пацієнтів у групах дослідження, наведені в табл. 2–4.

Характеризуючи біохімічні показники й електrolітний склад крові пацієнтів із гострим отруєнням метадоном у групах дослідження, слід зазначити, що в I групі (n = 21) не було відмічено суттєвих відхилень біохімічних показників крові і показників системи гемостазу від норми, однак спостерігалися помірні ознаки гемоконцентрації. У II групі (n = 79) відмічалися зміни в показниках креатиніну, АСАТ і АЛАТ, ЛДГ, лактату; підвищення рівнів протромбіну за Квіком і тромбінового часу; ознаки гемоконцентрації, помірнього гранулоцитозу, лімфо- і моноцитозу. У пацієнтів III групи (n = 86) відмічені вірогідні зміни щодо норми в показниках сечовини, креатиніну, альбуміну, АСАТ, АЛАТ, ЛДГ, амілази крові, КФК (із міокардіальною фракцією), лактату, калію і натрію плазми крові; відмічалася значна гемоконцентрація, гіперкоагуляція, здебільшого — гранулоцитоз, лімфо- і моноцитоз.

Біохімічний моніторинг крові пацієнтів є важливою частиною інтенсивного лікування. У пацієнтів усіх груп спостерігалися ознаки тканинної гіпоксії і недостатності функції киснево-транспортної системи у вигляді зниження коефіцієнта утилізації O_2 , споживання O_2 , наявності артеріовенозної різниці і підвищення рівня лактату в плазмі крові (табл. 2).

У пацієнтів всіх груп використовувалися однакові підходи до діагностики і лікування. До плану інтенсивної терапії і детоксикації включали:

- корекцію порушень функції дихальної та серцево-судинної систем;
- запобігання всмоктуванню токсикантів із шлунково-кишкового тракту шляхом ентеросорбції та лікувальної діареї;
- посилення механізмів природної детоксикації, запобігання виникненню та розвитку ускладнень;
- корекцію показників гомеостазу;
- органопротекторну терапію;
- відновлювальну терапію і реабілітацію.

У пацієнтів I групи оксигенація киснем здійснювалася через носові катетери або ларингеальну маску, для внутрішньовенного введення розчинів проводилася катетеризація вен. В окремих випадках застосовувалася штучна вентиляція легень з оксигенацією. У пацієнтів II та III груп здійснювалися катетеризація центральних вен (v. jugulars, v. subclavia), інтубація трахеї, проводи-

Таблиця 3. Результати дослідження показників системи гемостазу пацієнтів із гострим отруєнням МГ у групах дослідження, n = 186

Показники	Норма	Група I, n = 21	Група II, n = 79	Група III, n = 86
АЧТЧ, с	0,8–1,1	0,86 ± 0,12	0,82 ± 0,24	0,71 ± 0,67
Протромбін за Квіком, %	70–130	101,23 ± 32,65	98,93 ± 25,72	89,52 ± 23,39
Тромбіновий час (INR), ум.од.	0,9–1,1	0,98 ± 0,08	0,79 ± 0,19*	0,81 ± 0,27*
Фібриноген, г/л	2,0–4,0	2,23 ± 0,63	3,20 ± 0,81	3,82 ± 1,65*

Примітка: * — різниця в показниках щодо норми вірогідна, $p < 0,05$; АЧТЧ — активований частковий тромбoplastиновий час; тромбіновий час — міжнародне нормалізоване співвідношення (англ. International Normalized Ratio, INR).

Таблиця 4. Показники клінічного дослідження крові в пацієнтів із гострим отруєнням МГ у групах дослідження, n = 186

Лабораторні показники крові	Норма	Група I, n = 21	Група II, n = 79	Група III, n = 86
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,5–8,5	6,01 ± 2,24	8,33 ± 4,36	10,92 ± 6,17*
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,5–4,5	3,12 ± 1,25	3,01 ± 1,21	3,66 ± 1,10*
Гемоглобін, г/л	120–160	125,56 ± 22,38	129,35 ± 37,62	146,29 ± 43,76*
Гематокрит, %	36–48	40,41 ± 12,52	41,42 ± 13,20	48,49 ± 10,58*
Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах, пг	25–35	32,14 ± 3,21	30,02 ± 5,78	28,01 ± 7,54
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	200–350	236,52 ± 65,51	255,39 ± 73,65	202,28 ± 91,14*
Гранулоцити, %	47–72	56,38 ± 14,83	61,25 ± 18,32*	64,60 ± 22,42*
Лімфоцити, %	19–37	28,31 ± 11,57	31,52 ± 15,36*	36,68 ± 19,33*
Моноцити, %	3–11	6,68 ± 2,33	7,32 ± 4,02	9,61 ± 6,82*

Примітка: * — різниця в показниках щодо норми вірогідна, $p < 0,05$.

лася штучна вентиляція легень у режимі примусової вентиляції і помірної гіпервентиляції. Гостра дихальна недостатність розвивається внаслідок пригнічення МГ дихального центру з одночасним порушенням водно-електролітного та кислотно-лужного балансу.

Відновлення функції дихання — першочергове завдання при проведенні реанімаційних заходів при отруєнні МГ. Слід враховувати, що для всіх груп пацієнтів підтримка дихання шляхом неінвазивної або інвазивної вентиляції здійснювалася не менше 12–24 годин. Критеріями припинення штучної вентиляції легень вважали: наявність свідомості і доступність продуктивного контакту (не менше 10–12 балів за шкалою Глазго); відновлення тону м'язів і кашльового рефлексу; рівень PaO_2 70 мм рт.ст. та вище, SpO_2 — 96 % або вище при FiO_2 менше 50 % та при показнику позитивного тиску на кінці вдиху не більше 5 см вод.ст.; стабілізацію гемодинаміки без підтримки вазопресорами або інотропними засобами; відсутність явищ лівошлуночної недостатності.

Важливо враховувати, що тривалість дії МГ становить 24–78 годин залежно від дози та рівня толерантності пацієнта, тому існує загроза рецидиву апное, що обумовлює необхідність проведення інтенсивного моніторингу життєвих функцій пацієнтів протягом цього часу.

Корекція функції серцево-судинної системи починалася з катетеризації судин із метою здійснення контролю тиску та введення інфузійних розчинів. Для пацієнтів II та III груп обов'язковим був моніторинг центрального венозного тиску. Інфузійна терапія здійснювалася з метою відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), втрат електролітів, додавання добових фізіологічних потреб у рідині та проведення детоксикації. Застосовували кристалоїди в композиції з ізотонічними розчинами глюкози та реологічними розчинами, бікарбонатом натрію. При значній гіповолемії в перші 6 годин застосовували введення багатокомпонентних сольових розчинів у дозі 10–20 мл/кг зі швидкістю 500–1000 мл за годину, надалі об'єм і швидкість змінювалися відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Одночасно здійснювали контроль діурезу (орієнтир — 1 мл/кг/год), перспіраційних втрат, центрального венозного тиску.

Промивання шлунка за допомогою зонда є важливим елементом лікування і діагностики при гострому отруєнні МГ. Промивання шлунка до чистих промивних вод здійснювали ізотонічними розчинами, після закінчення вводили сорбенти.

Не слід вводити антидоти (налоксону гідрохлорид) пацієнтам з отруєннями МГ в умовах стаціонару. Численні клінічні випадки підтверджують, що введення незначних доз антидоту (1–2 мл) може спричинити «шквал» циркулярних порушень, що проявляється розвитком набряку легень, гострої серцево-судинної недостатності і набряком мозку. Досі остаточно не визначені механізми таких критичних порушень у відповідь на введення антагоністів опіоїдних рецепторів. Не виключено, що одними з факторів можуть бути різке конкурентне блокування антидотом значної частини опіоїдних рецепторів і вивільнення великої кількості МГ разом із різноманітними медіаторами (дофамін,

серотонін, ГАМКергічні молекули та ін.). Разом із тим короткочасна дія антидоту не забезпечує стабільне відновлення свідомості і дихання, що створює проблему повернення коми й апное.

Особливої уваги потребувала діагностика отруєнь МГ, що ускладнені синдромом тривалої компресії м'яких тканин та гострим пошкодженням нирок (гостре пошкодження нирок, англ. Acute kidney injury). Такі ускладнення спостерігалися в пацієнтів II та III групи. У пацієнтів II групи порушення функції нирок на фоні синдрому тривалої компресії м'яких тканин мали транзиторний характер і при адекватному і своєчасному лікуванні функція нирок самостійно відновлювалася без застосування ГД протягом 72 годин. Лікування пацієнтів II групи складалося з відновлення ОЦК, нормалізації реологічних показників крові, кислотно-лужного стану, після чого здійснювалися введення салуретиків (фуросемід однократно 2 мг/10 кг маси тіла) і спостереження за інтенсивністю сечовиділення. За відсутності діурезу протягом 24 годин починали ГД залежно від волемічного стану пацієнта й індивідуальних особливостей перебігу отруєння, застосовували ультрафільтрацію.

Показанням до гемодіалізу був симптомокомплекс: ішемія м'яких тканин (≥ 5 % від загальної поверхні тіла), олігурія/анурія протягом 24 годин, збільшення рівнів КФК плазми крові, підвищення рівня креатиніну, водно-електролітний і кислотно-лужний дисбаланс, загроза судинного тромбозу внаслідок посилення компресії в зоні ішемії м'яких тканин.

Розвиток синдрому ГПН був обумовлений преренальними (гіповолемія, низький серцевий викид, зниження тону ниркових судин) і ренальними (гостре токсичне ураження паренхіми нирок) чинниками. Протягом перших 72 годин процедури ГД + УФ здійснювалися щоденно до стабілізації показників гомеостазу. Надалі сеанси ГД + УФ проводилися переважно 1 раз на 2–3 доби за індивідуальними показаннями і до повного відновлення діурезу (1,5–2 л/добу) та нормалізації біохімічних і клінічних показників.

Ключовими індикаторами ефективності застосування ГД при отруєнні МГ тяжкого ступеня ми вважаємо такі:

- нормалізацію електролітних показників плазми крові;
- нормалізацію ОЦК;
- зменшення (або усунення) клінічних проявів набряку мозку;
- зменшення периферичних набряків (при компресійному ураженні кінцівок);
- нормалізацію показників креатиніну і сечовини плазми крові;
- зменшення ступеня прояву інтоксикаційного синдрому та метаболічних порушень.

Плазмаферез застосовувався в пацієнтів всіх груп. У пацієнтів I групи процедури ПФ призначали після стабілізації стану пацієнта, зазвичай через 24 години після надходження до відділення. У пацієнтів II та III груп плазмаферез призначався з 3–5-ї доби залежно від стану пацієнта. Орієнтовним показником об'єму екс-

фузії плазми може бути 1 % від маси тіла пацієнта. Максимальний обсяг плазми не повинен перевищувати обсяг, що розраховується за формулою: $0,01 \times m + 200$ мл, де m — маса тіла. Також кількість плазми для видалення можна обчислити через загальний об'єм плазми. Так, за один сеанс не можна видалити більше ніж 1/3 загального об'єму. Об'єм видаленої плазми також залежить від початкової кількості альбумінів крові і може бути обчислений шляхом помноження показника концентрації альбумінів на 15.

Ключовими індикаторами ефективності застосування ПФ при отруєнні МГ тяжкого ступеня ми вважали такі:

- зменшення проявів абстинентного синдрому і підвищення ефективності замісної терапії і знеболювання;
- нормалізацію реологічних показників крові;
- зниження клінічних проявів інтоксикації (нормалізація розрахункових індексів інтоксикації, визначення за методом Кальф-Каліфа Я.).

Важливим компонентом посилення механізмів природної детоксикації при отруєнні МГ є озонування крові. Метод озонотерапії в лікуванні пацієнтів I–III груп здійснювався протягом всього періоду лікування за такими методиками:

— озонування 200 мл фізіологічного розчину (доза озону — 0,48 мг) із наступним внутрішньовенним введенням (щоденно або через день);

— озонування 400 мл крові пацієнта (сумарна доза озону за сеанс — 3,6–5,4 мг) із наступним внутрішньовенним введенням (2–3 рази на тиждень).

Ключові індикатори ефективності озонування при отруєнні МГ тяжкого ступеня були такі: зниження ступеня больового й абстинентного синдрому; поліпшення реологічних показників крові; зменшення ступеня і площі набряку м'яких тканин або зони ішемії; пришвидшення процесів очищення ран і появи грануляційної тканини; скорочення періоду загоєння ран.

У пацієнтів I–III груп супровідна терапія включала: антикоагулянти (гепарин та низькомолекулярні гепарини), амінокислотні розчини (нефротект (фрезеніус) — 250,0 мл), ентеросорбенти, послабляючі засоби (лактuloзу), знеболюючі, антибіотики, симптоматичні засоби, ентеральне харчування. Місцева терапія зон ішемії м'яких тканин здійснювалася консервативно. На завершальному етапі лікування призначалися фізіотерапія, лікувальний масаж, консультації нарколога, психіатра й інших спеціалістів.

Обговорення

Протягом останніх 3 років нами зібрано масивний клінічний матеріал, який підтверджує, що отруєння МГ є найбільш поширеним видом гострих побутових отруєнь психоактивними речовинами серед дорослих у місті Києві.

За весь період спостереження, що тривав упродовж 2005–2019 рр., було проліковано 1320 пацієнтів, серед яких померли 38 осіб. Аналіз смертельних випадків при отруєнні МГ довів, що 38 % пацієнтів загинули в першу добу після надходження до лікарні з явищами негоспітальної пневмонії — 80 %; хронічної токсичної гепато-

нефропатії — 34,3 %, гострого пошкодження нирок — 11,43 %, масивного рабдоміолізу — 22,9 % та хронічного сепсису — 14,2 % [4]. За період 2018–2019 рр. серед 186 пацієнтів із гострими отруєннями МГ померли 3. Серед причин, що обумовили настання смерті пацієнтів, були такі: тривала гіпоглікемія до моменту госпіталізації, аспірація шлункового вмісту, велика зона ішемії м'яких тканин, пневмонія, тромбоз магістральних судин кінцівок, посттранімаційна хвороба, тяжка супутня соматична патологія.

Установлено, що отруєння спричинені поєднанням МГ й етанолу, є найбільш небезпечними, що підтверджується особливо тяжким станом пацієнтів, розвитком життєво небезпечних ускладнень (синдром тривалої компресії м'яких тканин), досить тривалим періодом інтенсивного лікування і необхідністю застосування методів штучної детоксикації. Різноманітність порушень, що реєструються при клінічному і біохімічному обстеженні таких пацієнтів, підтверджує складність і поліморфізм патологічного процесу, що розгортається у відповідь на дію токсичних агентів МГ і етанолу. Таким чином, комбіновані отруєння МГ становлять в переважній кількості випадків не класичний опіюїдний синдром, а складний комплекс поліорганних ушкоджень.

Дослідження біохімічних показників крові пацієнтів дозволило встановити, що підвищення рівнів ферментів плазми крові (АСАТ, АЛАТ, ЛДГ, КФК, лактату), зниження рівня альбуміну, тромбоцитів і гемоглобіну та фоні підвищення гематологічних індексів токсичності можуть бути покладені в основу прогнозування раннього розвитку системних органних порушень і застосування методів екстракорпоральної детоксикації та можуть бути чутливими маркерами токсичного процесу для даної категорії хворих.

Комплексна терапія із застосуванням методів пролонгованого вено-венозного гемодіалізу з ультрафільтрацією, плазмаферезу й озонування крові дозволила забезпечити високий рівень ефективності лікування, зменшити летальність, скоротити період перебування пацієнтів в умовах відділення інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації. Важливою перевагою зазначеного методу лікування є можливість контролю за периферичними набряками і можливість зменшення компресії м'яких тканин, у результаті чого в жодному випадку не було застосоване хірургічне лікування при ураженні кінцівок внаслідок синдрому тривалої компресії м'яких тканин. У багатьох випадках плани лікування розроблялися індивідуально для кожного окремого пацієнта.

З урахуванням різноманітності токсичних речовин, зокрема постійної появи нових синтетичних наркотиків, що потребують подальшого вивчення, залишається актуальним пошук методів детоксикації, що дозволять у короткі терміни здійснювати корекцію критичних порушень гомеостазу. На наступному етапі дослідження ми плануємо узагальнити підходи до застосування сучасних методів екстракорпоральної детоксикації й органопротекторної терапії при комбінованих отруєннях і підготувати рекомендації для практичних лікарів із цих питань.

Висновки

1. За останнє десятиріччя в Україні проблема гострих отруєнь метадону гідрохлоридом вийшла за межі наркологічної або психіатричної практики та стала справжнім випробуванням для відділень інтенсивної терапії, що спеціалізуються на лікуванні отруєнь. Прийом метадону гідрохлориду часто поєднується з вживанням різноманітних психоактивних речовин, зокрема етанолу, що підвищує загрозу виникнення синдрому тривалої компресії м'яких тканин, рабдоміолізу і гострого пошкодження нирок.

2. Біомаркерами токсичного процесу при комбінованих отруєннях метадону гідрохлоридом тяжкого ступеня можуть слугувати підвищені рівні АСАТ, АЛАТ, ЛДГ, КФК, лактату на фоні гіпоальбумінемії і тромбоцитопенії як свідчення тяжких поліорганних ушкоджень.

3. Різноманітність порушень гомеостазу при комбінованих отруєннях метадону гідрохлоридом й етанолом обумовлює потребу в ранньому застосуванні (протягом перших 24–48 годин) методів екстракорпоральної детоксикації, зокрема поєднання пролонгованого вено-венозного гемодіалізу з ультрафільтрацією, мембранного плазмаферезу й озонотерапії.

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

Список літератури

1. Кучма А.Б., Струк В.Ф., Падалка В.М. Аналіз навантаження на відділення інтенсивної терапії та госпітальний етап невідкладної допомоги за рахунок пацієнтів з гострим отруєнням метадонам. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 4(75). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/43204>.

2. Недашківський С.М. Гостра ниркова недостатність при тяжких отруєннях метадонам. *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 1(64). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/40225>.

3. Андрищенко В.В., Калиш М.М., Курдиль Н.В. Особливості комбінованих отруєнь «вуличним» метадонам. *Медицина неот-*

ложных состояний. 2018. № 1(88). С. 136–141. doi: 10.22141/2224-0586.1.88.2018.124981.

4. Андрищенко В.В., Калиш М.М., Курдиль Н.В. Структура ускладнень, причини летальності та клініко-морфологічні паралелі при гострих отруєннях метадона гідрохлоридом. *Медицина неотложных состояний*. 2018. № 2(89). С. 104–109. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126611.

5. Іващенко О.В., Андрищенко В.В., Богомол А.Г., Калиш М.М., Курдиль Н.В. Сучасні підходи до комплексної діагностики та лікування пацієнтів з комбінованими отруєннями метадонам в умовах спеціалізованого токсикологічного центру. *Український медичний часопис*. 2018. № 2(124). Т. 2. III/IV. С. 34–37. doi: 10.32471/umj.1680-3051.124.125260.

6. Андрищенко В.В., Курдиль Н.В. Характеристика гематологічних індексів токсичності при комбінованих отруєннях метадонам і етанолом, ускладнених гострою нирковою недостатністю. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2019. № 2. С. 34–43. doi: 10.33273/2663-4570-2019-86-2-34-43.

7. Іващенко О.В., Недашківський С.М. Особливості клініки, діагностики й лікування при отруєнні метадонам. *Медицина неотложных состояний*. 2009. № 5(24). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11160>.

8. Persson H.E., Sjöberg G.K., Haines J.A., Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1998. № 36(3). P. 205–213. doi: 10.3109/15563659809028940.

9. Пат. 74280 України, G01 № 33/48, A61B 10/00. Спосіб вибору методу детоксикаційної терапії. М.Г. Проданчук, Б.С. Шейман, О.І. Осадча, Н.О. Волошина (Україна); заявник і власник патенту Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя. № 74280; заявл. 22.01.04; опубл. 15.11.05. Бюл. № 11.

10. Пат. 76227 України, G01 № 33/48, A61B 10/00. Спосіб діагностики етіологічного чинника токсемії. М.Г. Проданчук, Б.С. Шейман, О.І. Осадча, Н.О. Волошина (Україна); заявник і власник патенту Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя. № 76227; заявл. 19.05.04; опубл. 17.07.06. Бюл. № 7.

Отримано/Received 17.06.2020

Рецензовано/Revised 06.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 13.07.2020 ■

Андрищенко В.В.¹, Курдиль Н.В.², Калиш Н.М.¹, Струк В.Ф.³, Падалка В.Н.³

¹ Київська городська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, г. Київ, Україна

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

³ ГУ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги і медицини катастроф Міністерства здравоохранения Украины», г. Київ, Україна

Обоснование мероприятий интенсивной терапии и экстракорпоральной детоксикации при комбинированных отравлениях метадонам

Резюме. *Актуальность.* Острые отравления метадонам в сочетании с другими психоактивными веществами, в частности этанолом, нередко осложняются синдромом компрессии мягких тканей и острым повреждением почек, что требует использования методов экстракорпоральной детоксикации. *Цель исследования* — изучение эффективности раннего применения гемодиализа с ультрафильтрацией, мембранного плазмафереза и озонирования крови в комплексной терапии

острых отравлений метадонам тяжелой степени. *Материалы и методы.* Проведен анализ результатов лечения 186 пациентов с отравлением метадонам в возрасте от 21 до 43 лет обоих полов, которые составляли три группы исследования. Лечение проводилось на базе отделения интенсивной терапии и экстракорпоральной детоксикации Киевской городской клинической больницы скорой медицинской помощи в 2018–2019 гг. Используются клинические, биохимические,

функциональные, химико-аналитические, статистические методы исследования. Показатели в группах сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок; различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. **Результаты.** По результатам проведенного клинического, функционального и лабораторного обследования пациентов с комбинированными отравлениями метадонном выявлена токсическая гепатонефропатия у 34,3 % пациентов, синдром ишемии мягких тканей и олигурия/анурия — у 22,9 %. Причинами развития почечной недостаточности были как преренальные (гиповолемия, низкий сердечный выброс, снижение тонуса почечных сосудов), так и ренальные факторы (токсическое поражение паренхимы почек). Показанием для гемодиализа был симптомокомплекс: олигурия/анурия в течение 24 часов, повышение уровня КФК плазмы крови, увеличение уровня креатинина, мочевины, лактата, АСАТ, АЛАТ, ЛДГ,

водно-электролитный дисбаланс, ишемия мягких тканей (≥ 5 % площади тела), отек мозга, угроза сосудистого тромбоза вследствие усиления компрессии в зоне ишемии мягких тканей. Применены вено-венозный гемодиализ и ультрафильтрация (CVVHD) у 86 пациентов с острым повреждением почек. **Выводы.** Разнообразие нарушений гомеостаза при комбинированном отравлении метадонном, в частности с наличием синдрома ишемии мягких тканей, требует раннего использования (в течение 24–48 часов) методов экстракорпоральной терапии. Среди таких методов эффективными являются пролонгированный вено-венозный гемодиализ с ультрафильтрацией, мембранный плазмаферез и озонотерапия (внутривенное введение физиологического раствора и аутогемотрансфузия озонированной крови).

Ключевые слова: метадон; острые отравления; гемодиализ; плазмаферез; озонотерапия

V.V. Andryushchenko¹, N.V. KurdiP, M.M. Kalish¹, V.F. Struk², V.M. Padalka³

¹ Kyiv City Clinical Emergency Hospital, Kyiv, 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

³ State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Substantiation of intensive care and extracorporeal detoxification measures for combined methadone poisonings

Abstract. Background. The problem of acute poisoning by illegal or "street" methadone in Ukraine today has gone beyond drug or psychiatric practice, and has become a real test for intensive care units specializing in the treatment of poisonings. Acute methadone poisoning in combination with other psychoactive substances, including ethanol, is often accompanied by soft tissue ischemia and acute kidney damage, which requires the use of extracorporeal treatment methods. The purpose was to study the effectiveness of the early use of hemodialysis with ultrafiltration, membrane plasmapheresis and blood ozonation in the comprehensive therapy of acute methadone poisoning. **Materials and methods.** One hundred and eighty-six cases of methadone poisoning were studied. Patients of both sexes, aged 21 to 43 years, were treated in the intensive care and extracorporeal treatment unit of the Kyiv City Clinical Emergency Hospital in 2018–2019. Based on Poisoning Severity scale (PSS) (Persson H.E., 1998) all patients were divided into three groups. Group I: $n = 21$, moderate poisoning (PSS: from 0 to 2.0 points); group II: $n = 79$, severe poisoning (PSS: more than 2.0 up to 3.0 points); group III: $n = 86$, extremely severe poisoning (PSS: more than 3.0 up to 4.0 points). Clinical, biochemical, functional, chemical-analytical, statistical research methods are used. Indicators in the groups were compared using Student's t-test for independent samples; differences were considered statistically

significant at $p \leq 0.05$. **Results.** According to the results of clinical, functional and laboratory examination of patients with combined methadone poisoning, toxic hepatopathy and nephropathy was revealed in 34.3 % of patients, soft tissue ischemia syndrome with oliguria-anuria — in 22.9 %. The causes of renal failure were both prerenal (hypovolemia, low cardiac output, decreased renal vascular tone) and renal factors (toxic damage to the renal parenchyma). Indications for hemodialysis in patients with severe methadone poisoning were: oliguria-anuria for 24 hours; increase of creatinine, urea, lactate, creatine phosphokinase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase levels; water-electrolyte imbalance; brain edema; soft tissue ischemia syndrome (≥ 5 % of body area) and the risk of vascular thrombosis. Continuous venous-venous hemodialysis and ultrafiltration were used in 86 patients with acute renal damage. **Conclusions.** A variety of disorders of homeostasis in combined methadone poisoning, in particular with soft tissue ischemia syndrome, requires the early use (within 24–48 hours) of extracorporeal therapy methods. Among these methods, continuous veno-venous hemodialysis with ultrafiltration, membrane plasmapheresis and ozone therapy (intravenous saline and autohemotransfusion of ozonated blood) were effective. **Keywords:** methadone; acute poisonings; hemodialysis; plasmapheresis; ozone therapy

Мерза Р.О., Підгінний Я.М.

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

Дискусійні питання механічної вентиляції легень у хворих із черепно-мозковою травмою, ускладненою респіраторним дистрес-синдромом

Резюме. На підставі власних спостережень, досліджень, а також даних літератури обговорюється сучасний погляд на проблему і обґрунтовується актуальність подальшого вивчення респіраторної терапії в пацієнтів із черепно-мозковою травмою, ускладненою респіраторним дистрес-синдромом, а саме рівня позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ) у пацієнтів із внутрішньочерепною гіпертензією, а також технології підбору цього параметра, оскільки неправильне регулювання параметрів механічної вентиляції легень може суттєво погіршити результати лікування. Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 23 хворих із черепно-мозковою травмою (як компонентом політравми), які були розподілені на дві групи за рівнем ПТКВ. Виявлено швидший неврологічний регрес у пацієнтів першої групи, у якій ПТКВ становив 8 ± 2 см вод.ст. Відповідно до результатів можна стверджувати, що проблема технології механічної вентиляції легень у хворих із черепно-мозковою травмою потребує подальшого дослідження, залишаються невирішеними питання про роль церебрального і легеневого комплаєнсу, вплив ПТКВ на внутрішньочерепний тиск.

Ключові слова: респіраторна терапія; штучна вентиляція легень; позитивний тиск у кінці видиху; черепно-мозкова травма

Вступ

Основним компонентом синдрому поліорганної дисфункції (СПОД) у хворих із політравмою є респіраторний дистрес-синдром (РДС). РДС — це неспецифічна реакція організму на будь-які флогогени, що призводить до порушення структури й зменшення функціональної площі легень, що, у свою чергу, викликає гіпоксію, яка є наріжним каменем прогресування СПОД. Єдиним дієвим методом лікування РДС є механічна вентиляція легень (МВЛ). Сучасна технологія МВЛ у хворих із РДС передбачає розправлення альвеол, що спалися, застосування адекватного позитивного

тиску в кінці видиху (ПТКВ) і проведення МВЛ із використанням малих дихальних об'ємів (V_t 4–8 мл/кг з розрахунку на ідеальну масу тіла) для запобігання вентиляційно-асоційованому пошкодженню легень [4].

У хворих із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) (як компонентом політравми) основною проблемою інтенсивної терапії є боротьба з внутрішньочерепною гіпертензією і набряком головного мозку [5].

Багато вчених вважають, що застосування ПТКВ може призводити до підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). У зв'язку з цим технологія МВЛ у хворих із ЧМТ залишається дискусійною.

Матеріали та методи

Нами було ретроспективно обстежено 23 хворих із ЧМТ (як компонентом політравми), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Комунального некомерційного підприємства «8-ма міська клінічна лікарня» м. Львова за період з 2016 по 2019 р. Тяжкість політравми оцінювалася за шкалою ISS (Injury Severity Score (Baker S.P. et al., 1974)) у 35–40 балів. Церебральна дисфункція оцінювалася в 7–8 балів за шкалою коми Глазго. У всіх хворих було діагностовано РДС згідно з Берлінськими критеріями гострого РДС (The ARDS Definition Task Force, 2012), обумовленого непрямими етіологічними факторами. Показник P_aO_2/FiO_2 становив $176,7 \pm 12,8$. Усім хворим проводилася МВЛ за так званою лагідною технологією — V_t 5–6 мл/кг, P_{plat} 25–27 см вод.ст. За рівнем ПТКВ усі хворі були розподілені на дві групи: у першій групі він становив 8 ± 2 см вод.ст., а в другій групі — 14 ± 2 см вод.ст. Усім хворим МВЛ проводили на Hamilton C1.

Хворі обох груп не відрізнялися між собою за масою тіла, віком і гендерними ознаками.

Результати та обговорення

Основною технологією інтенсивної терапії хворих на РДС на сьогодні є МВЛ з адекватно підібраними параметрами. Головна увага звертається на V_t , P_{plat} 25–27 і ПТКВ. При РДС певна частина альвеол знаходиться в колабованому стані. Колабовані ділянки легень можуть розправлятися на висоті вдиху, але будуть спадатися на видиху. Для запобігання їх спаданню застосовується ПТКВ. На сьогодні існує декілька технологій підбору адекватного рівня ПТКВ: згідно з протоколом ARDSnet (2000) [5], методом Brochard/Mercat (2008) [7], шляхом низхідного титрування ПТКВ [11], налаштування ПТКВ за кривою «тиск — об'єм» (P-V) [9] або рівнем транспульмонального тиску. Останній метод є найменш вивченим, оскільки невизначеним є оптимальний рівень експіраторного й інспіраторного транспульмонального тиску [10]. Крім того, для цього методу необхідне встановлення стравохідного датчика [1].

Разом з тим для хворих із ЧМТ украй важливою є підтримка нормального ВЧТ. У дорослої людини ВЧТ 5–15 мм рт.ст. вважається нормальним. Його рівень у межах 15–25 мм рт.ст. вважається підвищеним. У дослідженнях The Trauma Foundation (2017) пороговим значенням ВЧТ є величина 22 мм рт.ст. [6].

Згідно з доктриною Монро — Келлі, загальний внутрішньочерепний об'єм, який займає речовина мозку, кров і ліквор, є постійним. Збільшення будь-якого компонента або поява додаткового об'єму призводить до зменшення об'єму вищеперерахованих компонентів. Такий перерозподіл внутрішньочерепних компонентів дозволяє адаптуватися до умов їх перебування в ригідній черепній коробці. Однак при виснаженні механізмів компенсації збільшення об'єму будь-якого компонента внутрішньочерепного вмісту призводить до зростання ВЧТ.

Проблема полягає в тому, що ПТКВ і рекрутмент-маневр можуть підвищувати ВЧТ. Високий рівень

ПТКВ призводить до зменшення венозного відтоку крові з ЦНС за рахунок підвищення тиску в правих відділах серця. Це спричиняє зростання центрального венозного тиску (ЦВТ). Високий рівень ПТКВ стає причиною збільшення мертвого простору і зростання гіперкапнії, яка, в свою чергу, викликає вазодилатацію судин головного мозку й підвищення ВЧТ [12]. І останнє: високий рівень ПТКВ може зменшувати серцевий викид, а це зменшує центральний перфузійний тиск і погіршує кровопостачання головного мозку [2, 3, 8].

На сьогодні в літературі немає чітких стратегій лікування РДС у хворих із ЧМТ. Існує думка, що один і той же рівень ПТКВ може по-різному впливати на ВЧТ залежно від стану пружності краніоспінального простору в конкретного хворого. Деякі автори вважають, що дія ПТКВ на ВЧТ може залежати не тільки від церебрального комплаєнсу, але й від комплаєнсу легень. Чим менший комплаєнс легень, тим менше легені будуть впливати на внутрішньогрудний тиск і ЦВТ і тим менше буде змінюватись ВЧТ.

Нам вдалося встановити, що у хворих другої групи, у яких ПТКВ становив 14–15 см вод.ст., довше утримувався неврологічний дефіцит. Так, оцінка за шкалою коми Глазго на третю добу інтенсивної терапії все ще становила 7–8 балів, а у хворих першої групи — 10–11 балів. Це корелювало з даними комп'ютерної томографії головного мозку. Проте летальність у хворих обох груп вірогідно не відрізнялася.

Висновки

Виходячи з літературних даних і власного досвіду, можна стверджувати, що проблема технології МВЛ у хворих з ЧМТ далеко не вирішена й потребує подальшого дослідження. Важливим є визначення найефективнішого методу вибору оптимального ПТКВ з урахуванням його позитивного й негативного ефектів. Залишається невирішеним питання про роль церебрального й легеневого комплаєнсу, вплив ПТКВ на ВЧТ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Грицан А.И., Колесниченко А.П., Власенко А.В. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого дистресс-синдрома. Клинические рекомендации. 2015. С. 19.
2. Кассиль В.Л., Сапичева Ю.Ю., Хапий Х.Х. Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия. Москва: МЕДпресс-информ, 2014. 142 с.
3. Підірний Я.М., Туркевич О.М., Закотянський О.П., Яечник О.Р. Респіраторна терапія при політравмі. Медицина невідкладних станів. 2016. № 8(79). С. 58–64.
4. Boone M.D., Jinadasa S.P., Mueller A. The effect of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral hemodynamics. Neurocrit. Care. 2017. Vol. 26. № 2. P. 174–181.
5. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the

acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 18. P. 1301-1308.

6. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. 4th Edition. Neurosurgery.* 2017. Vol. 80. № 1. P. 6-15.

7. Mercat A., Richard J.C.M., Vielle B. et al. *Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA.* 2008. Vol. 299. № 646. P. 55.

8. Nemer S.N. *Effects of positive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. J. Crit. Care.* 2015. Vol. 30. № 6. P. 1263-1266.

9. Pestaña D., Hernández-Gancedo C., Royo C. et al. *Pressure-volume curve variations after a recruitment manoeuvre in acute lung*

injury/ARDS patients: implications for the understanding of the inflection points of the curve. Eur. J. Anaesthesiol. 2005. Vol. 22. № 3. P. 175-180.

10. Sahetya S.K., Brower R.G. *The promises and problems of transpulmonary pressure measurements in acute respiratory distress syndrome. Curr. Opin. Crit. Care.* 2016. Vol. 22. № 1. P. 7-13.

11. Thomas P. *Decremental PEEP titration: a step away from the table. Respirat. Care.* 2013. Vol. 58. № 5. P. 886-888.

12. Wilson M.H. *Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016. Vol. 36. P. 1338-1350.

Отримано/Received 23.06.2020

Рецензовано/Revised 01.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.07.2020 ■

Мерза Р.О., Підгірний Я.М.

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

Дискуссионные вопросы механической вентиляции легких у больных с черепно-мозговой травмой, осложненной респираторным дистресс-синдромом

Резюме. На основании собственных наблюдений, исследований, а также данных литературы обсуждается современный взгляд на проблему и обосновывается актуальность дальнейшего изучения респираторной терапии острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с черепно-мозговой травмой, а именно уровня положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) у пациентов с внутричерепной гипертензией, а также технологии подбора этого параметра, поскольку неправильная регулировка параметров механической вентиляции легких может существенно ухудшить результаты лечения. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 23 больных с черепно-мозговой травмой

(как компонентом политравмы), которые были разделены на две группы по уровню ПДКВ. Выявлен более быстрый неврологический регресс у пациентов первой группы, в которой ПДКВ составило 8 ± 2 см вод.ст. Согласно результатам, можно утверждать, что проблема технологии механической вентиляции легких у больных с черепно-мозговой травмой требует дальнейшего исследования, остаются нерешенными вопросы о роли церебрального и легочного комплаенса, влиянии ПДКВ на внутричерепное давление.

Ключевые слова: респираторная терапия; искусственная вентиляция легких; положительное давление в конце выдоха; черепно-мозговая травма

R.O. Merza, Ya.M. Pidhirnyi

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Discussion issues of mechanical ventilation in patients with traumatic brain injury complicated by respiratory distress syndrome

Abstract. Based on our own observations, researches, and literature data, the modern view on the problem is discussed, and the relevance of further study of respiratory therapy in patients with traumatic brain injury complicated by respiratory distress syndrome is substantiated, namely, the level of positive end-expiratory pressure (PEEP) in patients with intracranial hypertension, as well as the technology of selecting this parameter, because incorrect adjustment of mechanical ventilation parameters can significantly worsen treatment outcomes. A retrospective analysis of the results of treatment was conducted in 23 patients with traumatic brain injury

(as a component of polytrauma), who were divided into two groups according to the level of PEEP. Faster neurological regression was found in patients of the first group, where PEEP was 8 ± 2 cm H₂O. According to the results, it can be said that the problem of mechanical ventilation in patients with traumatic brain injury requires further study; the question of the role of cerebral and pulmonary compliance, the impact of PEEP on intracranial pressure remains unresolved.

Keywords: respiratory therapy; mechanical ventilation; positive end-expiratory pressure; traumatic brain injury

УДК 616.831-005.4:616-071:611.018.54

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216512>

Стаднік С.М., Сайко О.В., Думченко О.І.

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

Нейронспецифічна єнолаза як маркер пошкодження мозкової тканини у пацієнтів з ішемічним інсультом

Резюме. *Актуальність.* Перспективним напрямком у сучасній ангіоневрології є дослідження маркерів пошкодження мозкової тканини у сироватці крові пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту та їх зіставлення з ініціальним рівнем неврологічного дефіциту і наслідком інсульту. Як маркер пошкодження мозкової тканини активно вивчаються функції нейронспецифічної єнолази (НСЄ). **Мета** — дослідити рівень НСЄ у гострому періоді ішемічного інсульту. **Матеріали та методи.** У клінічне дослідження включений 151 пацієнт (середній вік $61,5 \pm 8,2$ року), які розподілені на 2 групи: до 1-ї групи ввійшли 85 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом; до 2-ї групи — 66 пацієнтів з хронічною ішемією мозку. Усім пацієнтам визначали рівень НСЄ у плазмі крові. Аналізували кореляції НСЄ з вираженістю неврологічного дефіциту за NIHSS, функціональною активністю за шкалою Бартел, рівнем інвалідизації за шкалою Ренкіна, вираженістю когнітивних розладів за MMSE. Визначали взаємозв'язки між рівнем НСЄ і виживаністю пацієнтів з ішемічним інсультом. **Результати.** У пацієнтів 1-ї групи рівень НСЄ перевищував показник пацієнтів 2-ї групи в 3,8 раза ($p < 0,001$). Встановили вірогідні відмінності рівня НСЄ залежно від локалізації вогнища ішемії — у басейні лівої середньої мозкової артерії і вертебробазиллярному басейні ($p = 0,04$). У пацієнтів з тяжким неврологічним дефіцитом рівень НСЄ перевищував показник пацієнтів із середнім і легким неврологічним дефіцитом в 1,3 ($p = 0,251$) і в 2,3 ($p = 0,007$) раза відповідно. Встановили кореляційний зв'язок між рівнем НСЄ та ступенем вираженості неврологічного дефіциту ($r = 0,67$, $p = 0,027$), що свідчить про пряму залежність ступеня ішемічного ушкодження та неврологічних розладів. У пацієнтів з тяжкими когнітивними розладами рівень НСЄ перевищував показник пацієнтів із помірними і легкими когнітивними розладами в 1,2 ($p = 0,444$) і в 1,9 ($p = 0,037$) раза відповідно. При оцінці взаємозв'язку рівня НСЄ з наслідками інсульту виявлена тенденція до більш високих показників НСЄ у померлих ($p = 0,083$). Визначили граничний рівень НСЄ у крові пацієнтів з ішемічним інсультом — 40 нг/мл. **Висновки.** Визначення НСЄ у плазмі крові підтверджує ступінь пошкодження нейронів і є інформативним показником наявності неврологічного дефіциту у хворих з гострим ішемічним інсультом. Отримані результати свідчать про потенційну роль визначення вмісту НСЄ у поліпшенні стратифікації ризику летального наслідку у пацієнтів з ішемічним інсультом.

Ключові слова: ішемічний інсульт; хронічна ішемія мозку; нейронспецифічна єнолаза; неврологічний дефіцит; когнітивні розлади

Вступ

Інсульт — це медична й соціальна проблема, поширеність якої набуває рис глобальної епідемії, що загрожує життю і здоров'ю населення [1]. Смертність від судинних захворювань мозку у структурі загальної смертності в Україні займає друге місце. Близько 25 % хворих на інсульт гинуть протягом першої доби після

розвитку захворювання, 60 % пацієнтів стають глибокими інвалідами, і тільки п'ята частина повертається до роботи [2–5].

З розвитком лабораторної діагностики активно вивчаються патофізіологічні маркери прогнозування інсульту, проте, за даними літератури, відзначається низька діагностична цінність багатьох показників [6–

© «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: Стаднік Сергій Миколайович, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону України, вул. Личаківська, 26, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: depor-ss@yandex.ru

For correspondence: S. Stadnik, Military Medical Clinical Center of the Western Region of Ukraine, Lychakivska st., 26, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: depor-ss@yandex.ru

9]. Протягом останніх десятиліть велика увага приділяється показнику пошкодження головного мозку — нейронспецифічній єнолазі (НСЄ) [10, 11]. Поряд з тим обмаль даних про значення НСЄ при цереброваскулярних захворюваннях.

Вивчення рівня НСЄ проводилося при різних патологіях. Концентрація НСЄ в плазмі збільшується при інсульті, хворобі Альцгеймера, епілепсії, черепно-мозковій травмі, розсіяному склерозі. При пошкодженні нейронів НСЄ надходить в кров через гематоенцефалічний бар'єр. У гострому періоді інсульту відбувається імунна перебудова, зокрема, продукуються антитіла до НСЄ [12]. Існує припущення, що рівень НСЄ може корелювати із тяжкістю пошкодження мозку і, отже, клінічним статусом пацієнтів. Проте у літературі дані з цього питання залишаються суперечливими. Так, у дослідженні A. Pandey et al. виявлено підвищення НСЄ у пацієнтів з інсультом порівняно з контрольною групою. Показник НСЄ корелював із рівнем глюкози у пацієнтів з гіперглікемією і був асоційований з гіршим результатом інсульту [13]. Відзначений більш високий рівень НСЄ у померлих пацієнтів. В інших дослідженнях [14] ці зміни не залежали від наявності або відсутності цукрового діабету. Деякі автори вважають НСЄ одним із незалежних маркерів прогнозу гострого ішемічного інсульту (ІІ). В інших роботах низькі рівні НСЄ асоційовані з меншим об'ємом інфаркту [15]. У той же час C.S. Jung et al. [16], вивчивши маркери пошкодження мозку у сироватці крові пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом і вторинним ішемічним пошкодженням головного мозку в результаті церебрального вазоспазму, дійшли висновку, що НСЄ не корелює ні з вазоспазмом, ні з церебральною ішемією. Ö.D. Alatas et al. [17] визначили у пацієнтів з нетравматичними внутрішньомозковими крововиливами вищі концентрації біомаркерів порівняно з контрольною групою, проте кореляцій НСЄ з об'ємом крововиливу не виявлено. О.В. Дементьева і співавт. на підставі раніше отриманих результатів зробили висновок про те, що рівень НСЄ не дає можливості прогнозувати об'єм церебрального ішемічного вогнища після проведення системного тромболітизму [18].

При вивченні НСЄ у лікворі в середньому через 8,5 години після появи клінічних симптомів R. Vroons et al. не виявили відмінностей рівня НСЄ між пацієнтами з інсультом і контрольною групою [19]. За результатами інших досліджень рівень НСЄ рідко перевищував значення норми [20]. У той же час є дані про те, що середній рівень НСЄ у сироватці крові у хворих на ішемічний інсульт значно вищий ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі [21].

В інших дослідженнях показник НСЄ не був асоційований з етіологією інсульту за системою TOAST, а також не корелював з показником NIHSS у дебюті захворювання і з об'ємом ішемічного вогнища [19].

Вивчалось прогностичне значення НСЄ у пацієнтів з інсультом. Відзначено підвищення рівня НСЄ при ішемічному інсульті у пацієнтів з вираженим моторним дефіцитом, незалежно від віку, що дозволило вважати цей маркер незалежним предиктором наслідку

ішемічного інсульту. У той же час показник НСЄ залишався стабільним або знижувався до моменту виписки зі стаціонару (порівняно з початковим показником) у пацієнтів молодого і старшого віку, які виписувалися з клінічним поліпшенням [22]. У роботах деяких авторів відзначені вірогідні кореляції НСЄ із шкалою Ренкіна, що дозволило обговорювати прогностичний потенціал НСЄ. Проводилося дослідження з оцінки функціонального результату на 30-й день інсульту з використанням модифікованої шкали Ренкіна (mRS) [23]. Відзначено, що рівень НСЄ в 1-й день захворювання вірогідно корелює з рівнем mRS на 30-й день ($r = 0,744$, $p < 0,001$), середня концентрація НСЄ у хворих з $mRS \geq 3$ (найгірший результат) була значно вищою порівняно з пацієнтами з $mRS < 3$ (кращий результат) ($p < 0,001$). Аналогічні результати отримані в інших дослідженнях [24], що оцінюють функціональний неврологічний дефіцит за NIHSS: виявили вірогідну кореляцію між рівнями НСЄ і NIHSS на 60-й день ($r = 0,461$, $p = 0,001$). Рівень НСЄ корелював ($p < 0,001$) з рівнем інвалідизації у зв'язку із значним підвищенням в крові при пошкодженні гематоенцефалічного бар'єра [21].

Таким чином, у даний час немає достатніх відомостей про значення НСЄ при цереброваскулярних захворюваннях. Проте, оскільки НСЄ є нейронспецифічним маркером, вона може бути використана для визначення ступеня ішемічного пошкодження мозку. Доповнення наукових даних щодо впливу молекулярних патогенетичних чинників на перебіг гострого періоду інсульту стало предметом нашого дослідження.

Мета дослідження — дослідити рівень нейронспецифічної єнолази у гострому періоді ішемічного інсульту.

Матеріали та методи

Обстежили 85 пацієнтів (71 чоловік і 14 жінок) з гострим ішемічним інсультом (1-ша група), які перебували на лікуванні у нейрореанімаційному й ангіоневрологічному відділеннях Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів). Вік пацієнтів коливався від 31 до 87 років (середній вік $61,4 \pm 8,2$ року). У 31 (36,5 %) пацієнта діагностований інсульт у басейні лівої середньої мозкової артерії (ЛСМА), у 30 (35,3 %) — у басейні правої середньої мозкової артерії (ПСМА), у 24 (28,2 %) — у вертебробазиллярному басейні (ВББ).

Групу порівняння (2-га група) становили 66 пацієнтів (52 чоловіки і 14 жінок) з хронічною ішемією мозку (ХІМ). Середній вік хворих — $61,6 \pm 8,5$ року. Серед обстежених з ХІМ I стадії було 20 чоловік, ХІМ II стадії — 46.

Як кінцеву точку аналізували випадки інсульту із смертельним наслідком, що відбувся протягом 365 днів після ІІ, на підставі чого пацієнти були розподілені на дві групи — 73 пацієнти, які вижили, і 12 пацієнтів, які померли протягом зазначеного періоду.

Клінічні діагнози ІІ і ХІМ встановлювали на підставі анамнестичних даних, оцінки суб'єктивної і об'єктивної неврологічної симптоматики та результатів додаткових методів обстеження (дуплексне сканування магістральних артерій голови, комп'ютерна то-

мографія головного мозку) відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду.

Критерії виключення хворих із дослідження: субарахноїдальний крововилив, гематома мозку, інші (несудинні) захворювання центральної нервової системи, аутоімунні, онкологічні захворювання, тяжкі форми ішемічної хвороби серця, гострий інфаркт міокарда, хронічна легенева, ниркова або печінкова недостатність у стадії декомпенсації, цукровий діабет, ВІЛ-інфекція.

Оцінка неврологічного статусу була стандартизована за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS): 0 балів — відсутність симптомів, 3–8 балів — легкий неврологічний дефіцит, 9–12 балів — неврологічний дефіцит середньої тяжкості, 13–15 балів — тяжкий неврологічний дефіцит, 16–34 бали — крайній тяжкий дефіцит, більше 34 балів — кома [2, 4]. Оцінку рівня побутової активності оцінювали за шкалою повсякденної життєдіяльності Бартел. Максимальна сума балів, що відповідає повній незалежності у повсякденному житті, дорівнює 100. Оцінку функціонального статусу проводили за допомогою модифікованої шкали Ренкіна.

Усім пацієнтам проводили нейропсихологічне обстеження із застосуванням короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) [25].

Рівень НСЄ в усіх хворих визначали імуноферментним методом. При інтерпретації результатів враховували дані фірми Hoffmann-La Roche щодо меж нормальних значень. Із цих матеріалів випливає, що у 95 % проб сироваток здорових людей показники НСЄ мають значення нижче 15 нг/мл [26]. Кров для аналізу рівня НСЄ брали в день надходження — у термін від 5 до 12 годин з часу появи вогнищевих симптомів.

Використовували пакети прикладних програм Statistica for Windows v. 8.0 (StatSoft Inc., США, 2012) відповідно до рекомендацій з обробки результатів медико-біологічних досліджень.

Результати та обговорення

За шкалою NIHSS ступінь неврологічного дефіциту у пацієнтів 1-ї групи коливався від 1 до 16 балів (середній бал — $10,7 \pm 0,6$). За тяжкістю неврологічних порушень на момент госпіталізації хворі поділялись таким чином: 50 (58,8 %) — з легким ступенем неврологічних розладів ($5,9 \pm 0,3$ бала); 27 (31,8 %) — з неврологічним дефіцитом середньої тяжкості ($10,8 \pm 0,7$ бала); 8 (9,4 %) — з тяжким неврологічним дефіцитом ($15,4 \pm 1,4$ бала). Рівень активності за шкалою Бартел у пацієнтів 1-ї групи коливався від 0 до 100 балів, середній бал — $65,8 \pm 10,2$ ($p = 0,049$); у пацієнтів 2-ї групи — $89,3 \pm 6,1$. Ступінь інвалідизації за шкалою Ренкіна коливалася від 0 до 5 балів, середній бал — $3,3 \pm 0,8$ ($p = 0,02$); у пацієнтів 2-ї групи — $1,2 \pm 0,4$.

При надходженні показники когнітивних функцій коливались від норми до виражених розладів: середній бал за шкалою MMSE у пацієнтів 1-ї групи становив $24,3 \pm 0,5$ ($p = 0,046$); у пацієнтів 2-ї групи — $26,2 \pm 0,8$. Дані щодо розподілу пацієнтів за ступенем когнітивних розладів наведені на рис. 1.

Встановлені вірогідні кореляції неврологічного дефіциту за NIHSS з показниками нейропсихологічного дослідження за MMSE ($r = -0,48$, $p = 0,001$).

У гострому періоді ішемічного інсульту середній рівень сироваткової НСЄ становив $46,2 \pm 8,7$ нг/мл, що перевищувало аналогічний показник пацієнтів 2-ї групи в 3,8 раза ($\Delta \% = 73,6$; $p < 0,001$). У пацієнтів з ХІМ середній рівень НСЄ становив $12,2 \pm 2,3$ нг/мл. У I стадії ХІМ середній рівень НСЄ не виходив за межі максимально допустимих концентрацій НСЄ за даними літератури і становив $10,1 \pm 1,6$ нг/мл. Для II стадії характерно різке підвищення рівня НСЄ в 1,7 раза ($17,1 \pm 3,1$ нг/мл) порівняно з рівнем у I стадії ($p = 0,047$), а також досить великий розмах значень — від 11,83 до 35,15 нг/мл. Підвищення вмісту НСЄ при ХІМ свідчить про участь нейродегенеративних процесів у речовині мозку.

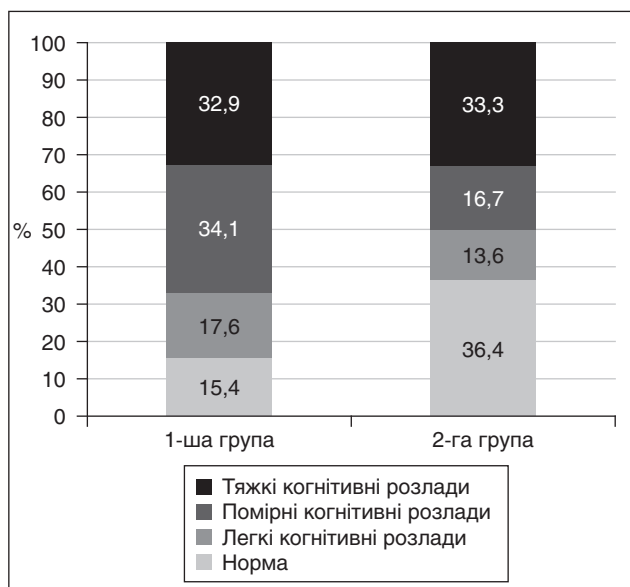


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів (%) досліджуваних груп за ступенем когнітивних розладів

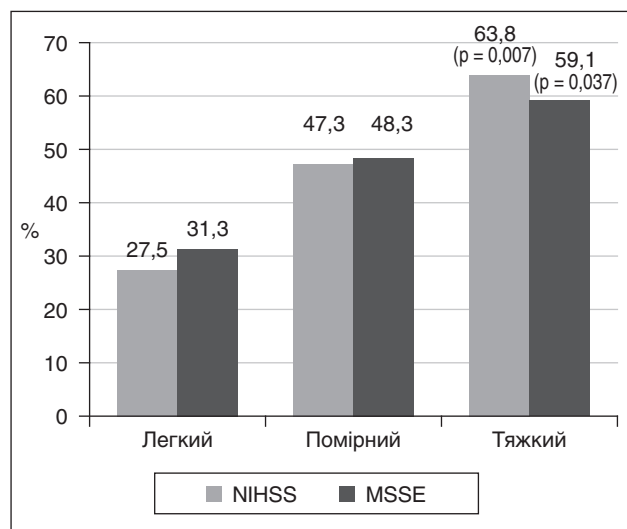


Рисунок 2. Рівень НСЄ залежно від ступеня неврологічного і когнітивного дефіциту
Примітка: відмінності вірогідні між пацієнтами з тяжкими і легкими розладами.

При аналізі різниці рівня НСЄ залежно від статі вірогідної залежності у пацієнтів обох груп не виявили. Середній рівень НСЄ у чоловіків становив $42,2 \pm 8,1$ нг/мл, у жінок — $50,2 \pm 9,8$ нг/мл ($p = 0,530$). Не отримали кореляції рівня НСЄ і віку ($r = 0,174$, $p = 0,415$).

Провели порівняння рівня НСЄ у дебюті інсульту з локалізацією вогнища пошкодження. Середній рівень НСЄ при локалізації вогнища в басейні ПСМА становив $49,3 \pm 9,1$ нг/мл, у басейні ЛСМА — $58,2 \pm 10,8$ нг/мл, у ВББ — $31,1 \pm 7,4$ нг/мл. Встановили вірогідні відмінності рівня НСЄ залежно від локалізації вогнища ішемії — у басейні ЛСМА і ВББ ($p = 0,04$). Різниця між локалізацією інфаркту в басейні ПСМА і ЛСМА ($p = 0,529$) та ПСМА і ВББ ($p = 0,123$) не було.

У групі пацієнтів з тяжким неврологічним дефіцитом рівень НСЄ становив $63,8 \pm 11,3$ нг/мл, що перевищило показник пацієнтів з середнім і легким неврологічним дефіцитом в 1,3 ($\Delta \% = 25,9$; $p = 0,251$) і в 2,3 ($\Delta \% = 56,9$; $p = 0,007$) рази відповідно. Середній рівень НСЄ у пацієнтів з легким неврологічним дефіцитом становив $27,5 \pm 7,2$ нг/мл, у пацієнтів з середнім дефіцитом — $47,3 \pm 8,8$ нг/мл (рис. 2). Вірогідних відмінностей рівня НСЄ між цими групами не було ($p = 0,084$). Встановили прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем НСЄ та ступенем вираженості неврологічного дефіциту ($r = 0,67$, $p = 0,027$), що свідчить про пряму залежність ступеня ішемічного ушкодження та неврологічних розладів. Рівень функціональної активності за шкалою Бартел вірогідно корелював із рівнем НСЄ ($r = -0,58$, $p = 0,032$). Отримано сильну пряму кореляцію НСЄ з рівнем інвалідації за шкалою Ренкіна ($r = 0,49$, $p = 0,038$).

Таким чином, НСЄ безпосередньо відображає глибину та інтенсивність структурно-функціональних порушень біомембран у центральній нервовій системі, вираженість патоморфологічних змін нейронів і ступінь проникності гематоенцефалічного бар'єра [13, 21].

У групі пацієнтів з тяжкими когнітивними розладами рівень НСЄ становив $59,1 \pm 10,9$ нг/мл, що перевищило показник пацієнтів з помірними і легкими когнітивними розладами (ПКР і ЛКР) в 1,2 ($\Delta \% = 18,3$; $p = 0,444$) і в 1,9 ($\Delta \% = 47$; $p = 0,037$) рази відповідно. Середній рівень НСЄ у пацієнтів з ЛКР становив $31,3 \pm 7,5$ нг/мл, у пацієнтів з ПКР — $48,3 \pm 8,9$ нг/мл (рис. 2). Вірогідних відмінностей рівня НСЄ між цими групами не було ($p = 0,146$). Виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем сироваткової НСЄ і балом за MMSE ($r = -0,73$, $p = 0,037$). Наведені дані свідчать про доцільність використання визначення сироваткової концентрації НСЄ у діагностиці постінсультних КР та прогнозуванні розвитку постінсультної деменції.

При оцінці взаємозв'язку рівня НСЄ з наслідками інсульту (хворі, які вижили, та хворі, які померли) виявлена тенденція до більш високих показників НСЄ у пацієнтів, які померли, проте дана залежність не досягла ступеня вірогідності ($p = 0,083$). У пацієнтів, які померли, рівень НСЄ становив $57,7 \pm 10,5$ нг/мл, у пацієнтів, які вижили, — $34,8 \pm 7,8$ нг/мл.

Визначили граничний рівень НСЄ у крові пацієнтів з ішемічним інсультом, що відповідає рівню 40 нг/мл. У пацієнтів з летальним наслідком рівень НСЄ ≥ 40 нг/мл встановлений у 8 (66,7 %) осіб, у пацієнтів із задовільним наслідком — у 20 (27,4 %) осіб ($p = 0,028$). Вживання протягом року у пацієнтів при рівні НСЄ ≤ 40 нг/мл становило 0,842 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,763–0,947, $p < 0,001$), при вищому вмісті НСЄ — 0,495 (95% ДІ 0,308–0,792, $p < 0,001$). Наведені дані свідчать про те, що рівень НСЄ ≥ 40 нг/мл у гострому періоді ішемічного інсульту є незалежним чинником ризику розвитку летального наслідку протягом року спостереження.

Таким чином, НСЄ має високу діагностичну цінність у гострому періоді ішемічного інсульту й дозволяє не тільки оцінити ступінь пошкодження мозкової тканини, але й дає можливість прогнозувати перебіг і можливі наслідки ішемічного інсульту у віддаленому періоді.

Висновки

1. Визначення маркера пошкодження мозку — нейронспецифічної енолази у плазмі крові підтверджує ступінь пошкодження нейронів і є інформативним показником наявності неврологічного дефіциту у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

2. Сироватковий рівень НСЄ в дебюті ішемічного інсульту корелює із тяжкістю неврологічного дефіциту за шкалою інсульту NIHSS ($r = 0,67$, $p = 0,027$), із рівнем функціональної активності за шкалою Бартел ($r = -0,58$, $p = 0,032$), із рівнем інвалідації за шкалою Ренкіна ($r = 0,49$, $p = 0,038$), із вираженістю когнітивних розладів за тестом MMSE ($r = -0,73$; $p = 0,037$).

3. Отримані результати свідчать про потенційну роль визначення НСЄ у стратифікації ризику летального наслідку у пацієнтів з ішемічним інсультом. Збільшення рівня НСЄ ≥ 40 нг/л є прогностично несприятливою ознакою пошкодження мозку.

4. Визначення НСЄ у сироватці крові необхідно включити у комплексне обстеження пацієнтів з гострим ішемічним інсультом як провідного маркера церебрального пошкодження.

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

Список літератури

1. Hankey G.J. Stroke. *Lancet*. 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30962-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30962-X).
2. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 536 с.
3. Ярош А.С., Пирогова Л.А., Филина Н.А. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения. *Журнал Гродненского ГМУ*. 2014. № 3. С. 17–20.
4. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Клинико-эпидемиологические исследования — перспективное направление изучения церебральной патологии (сообщение первое). *Анналы*

клинической и экспериментальной неврологии. 2009. Т. 3. № 3. С. 4-11. <https://annaly-nevrologii.com/journal/index.php/pathID/issue/view/36>.

5. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006. Vol. 367. P. 1747-1757. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68770-9.

6. Сыскина Е.Н. Биохимические маркеры состояния ткани мозга и гемостаз у больных с тяжелыми формами инфарктов мозга в артериях каротидной системы: Автореф. дис... канд. мед. наук. 14.01.11 — «Нервные болезни», 03.01.04 — «Биохимия». М., 2011. 24 с.

7. Шабалина А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта: Автореф. дис... канд. мед. наук. 14.00.13 — «Нервные болезни», 03.00.04 — «Биологическая химия». М., 2008. 31 с.

8. Koh P.O. Proteomic analysis of focal cerebral ischemic injury in male rats. *J. Vet. Med. Sci.* 2010. Vol. 72. № 2. P. 181-185. DOI: 10.1292/jvms.09-0364.

9. Whiteley W., Tseng M.C., Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review. *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 2902-2909. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.511261.

10. Jauch E.C., Lindell C., Broderick J. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study. *Stroke*. 2006. Vol. 37. P. 2508-2513. DOI: 10.1161/01.STR.0000242290.01174.9e.

11. Butterworth R.J., Wassif W.S., Sherwood R.A. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke. An enzymatic test for predicting outcome? *Stroke*. 1996. Vol. 27(11). P. 2064-2068. DOI: 10.1161/01.str.27.11.2064.

12. Zierath D., Thullberg M., Hadwin J. CNS immune responses following experimental stroke. *Neurocrit. Care*. 2010. Vol. 12(2). P. 274-284. DOI: 10.1007/s12028-009-9270-4.

13. Pandey A., Saxena K., Verma M. Correlative study between neuron-specific enolase and blood sugar level in ischemic stroke patients. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2011. Vol. 2(1). P. 50-54. DOI: 10.4103/0976-3147.80099.

14. Nayak A.R., Badar S.R., Lande N. Prediction of outcome in diabetic acute ischemic stroke patients: a hospital-based pilot study report. *Ann. Neurosci.* 2016. Vol. 23. P. 199-208. <https://doi.org/10.1159/000449480>.

15. Rodrigues-Yañez M., Castellanos M., Sobrino T. Interleukin-10 facilitates the selection of patients for systemic thrombolysis. *BMC Neurol.* 2013. Vol. 13. 62 p. DOI: 10.1186/1471-2377-13-62.

16. Jung C.S., Lange B., Zimmermann M. CSF and serum biomarkers focusing on cerebral vasospasm and ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke research and treatment*. 2013. DOI: 10.1155/2013/560305.

17. Alatas Ö.D., Gürger M., Ateşçelik M. Neuron-specific enolase, S100 calcium-binding protein B, and heat shock protein 70 levels in patients with intracranial hemorrhage. *Medicine*. 2015. Vol. 94(45). P. 1-5. DOI: 10.1097/MD.0000000000002007.

18. Дементьева О.В., Старикова Н.Л. Клинические корреляции показателя нейрон-специфической эналазы у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом после системного тромболитика. *Уральский медицинский журнал*. 2017. № 1(145). С. 32-36. <https://www.elibrary.ru/contents.asp?issueid=1818287>.

19. Brouns R., De Vil B., Cras P. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clinical Chemistry*. 2010. Vol. 56(3). P. 451-458. DOI: 10.1373/clinchem.2009.134122.

20. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc. Dis.* 2005. Vol. 20. P. 213-219. DOI: 10.1159/000087701.

21. Bharosay A., Bharosay V.V., Varma M. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Ind. J. Clin. Biochem.* 2012. Vol. 27(2). P. 186-190. DOI: 10.1007/s12291-011-0172-9.

22. Kawle A.P., Nayak A.R., Lande N.H. Comparative evaluation of risk factors, outcome and biomarkers levels in young and old acute ischemic stroke patients. *Annals of Neurosciences*. 2015. Vol. 22(2). P. 70-77. DOI: 10.5214/ans.0972.7531.220204.

23. Zaheer S., Beg M., Rizvi I. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2013. Vol. 16(4). P. 504-508. DOI: 10.4103/0972-2327.120442.

24. Gonzalez-Garcia S., Gonzalez-Quevedo A., Fernandez O. Concepcion Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin. Biochem.* 2012. Vol. 45. P. 1302-1307. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094.

25. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей. М.: Медкнига, 2004. 456 с.

26. Торопова Н.Е., Дорофеева Е.А., Дворянинова С.П., Васиева Ж.П. Оценка информативности нейрон-специфической эналазы определяемой, иммуноферментным методом. *Клинич. лаб. диагностика*. 1995. № 1. С. 15-17.

Отримано/Received 08.06.2020

Рецензовано/Revised 23.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.08.2020 ■

Стадник С.Н., Сайко А.В., Думченко О.И.

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов, Украина

Нейронспецифическая эналаза как маркер поражения мозговой ткани у пациентов с ишемическим инсультом

Резюме. Актуальность. Перспективным направлением в современной ангионеврологии является исследование маркеров повреждения мозговой ткани в сыворотке крови пациентов в остром периоде ишемического инсульта и их сопоставление с инициальным уровнем неврологического дефицита и исходом инсульта. В качестве маркера повреждения мозговой ткани активно изучаются функции нейронспецифической эналазы (НСЕ). **Цель** — исследовать

уровень НСЕ в остром периоде ишемического инсульта. **Материалы и методы.** В клиническое исследование включен 151 пациент (средний возраст 61,5 ± 8,2 года), которые распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 85 пациентов с острым ишемическим инсультом; во 2-ю группу — 66 пациентов с хронической ишемией мозга. Всем пациентам определяли уровень НСЕ в плазме крови. Анализировали корреляции НСЕ с выраженностью неврологического де-

фицита по NIHSS, функциональной активностью по шкале Бартел, уровнем инвалидизации по шкале Ренкина, выраженностью когнитивных расстройств по MMSE. Определили взаимосвязи между уровнем НСЕ и выживанием пациентов с ишемическим инсультом. **Результаты.** У пациентов 1-й группы уровень НСЕ превышал показатель пациентов 2-й группы в 3,8 раза ($p < 0,001$). Установили достоверные различия уровня НСЕ в зависимости от локализации очага ишемии — в бассейне левой средней мозговой артерии и вертебробазилярном бассейне ($p = 0,04$). У пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом уровень НСЕ превышал показатель пациентов со средним и легким неврологическим дефицитом в 1,3 ($p = 0,251$) и в 2,3 ($p = 0,007$) раза соответственно. Установили корреляционную связь между уровнем НСЕ и степенью выраженности неврологического дефицита ($r = 0,67$, $p = 0,027$), что свидетельствует о прямой зависимости степени ишемического повреждения и неврологических расстройств. У пациентов с тяжелыми

когнитивными расстройствами уровень НСЕ превышал показатель пациентов с умеренными и легкими когнитивными расстройствами в 1,2 ($p = 0,444$) и в 1,9 ($p = 0,037$) раза соответственно. При оценке взаимосвязи уровня НСЕ с исходом инсульта выявлена тенденция к более высоким показателям НСЕ у умерших ($p = 0,083$). Определили пороговое значение уровня НСЕ в крови пациентов с ишемическим инсультом — 40 нг/мл. **Выводы.** Определение НСЕ в плазме крови подтверждает степень повреждения нейронов и является информативным показателем наличия неврологического дефицита у больных с острым ишемическим инсультом. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения содержания НСЕ в улучшении стратификации риска летального исхода у пациентов с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт; хроническая ишемия головного мозга; нейронспецифическая енолаза; неврологический дефицит; когнитивные расстройства

S.M. Stadnik, O.V. Saiko, O.I. Dumchenko
Military Medical Clinical Center of Western region, Lviv, Ukraine

Neuron-specific enolase as a marker of cerebral tissue lesion in patients with ischemic stroke

Abstract. Background. A promising direction in modern angio-neurology is the study of markers of brain tissue damage in the blood serum of patients in the acute period of ischemic stroke and their comparison with the initial level of neurologic deficit and stroke outcome. As a marker of brain tissue damage, the functions of neuron-specific enolase (NSE) are being actively studied. To evaluate the level of NSE in the acute period of ischemic stroke was the purpose of the work. **Materials and methods.** The clinical trial included 151 patients (mean age 61.5 ± 8.2 years), who were divided into 2 groups: group 1 consisted of 85 patients with acute ischemic stroke; group 2 — of 66 patients with chronic cerebral ischemia. Plasma NSE level was evaluated in all patients. We analyzed the correlations of NSE with the severity of neurologic deficit according to the National Institutes of Health Stroke Scale, functional activity — using Barthel index, the level of disability — on the modified Rankin scale, and the severity of cognitive impairment — according to the Mini-Mental State Examination. The relationships between the level of NSE and the survival of patients with ischemic stroke were determined. **Results.** In patients of group 1, the level of NSE exceeded that of the patients in group 2 by 3.8 times ($p < 0.001$). We established significant differences in the level of NSE depending on the location of the ischemic focus —

involving the left middle cerebral artery and the vertebrobasilar bed ($p = 0.04$). In patients with severe neurologic deficit, NSE level exceeded that of patients with moderate and mild neurologic deficit by 1.3 ($p = 0.251$) and 2.3 ($p = 0.007$) times, respectively. A correlation was found between the level of NSE and the severity of neurologic deficit ($r = 0.67$, $p = 0.027$), which indicates a direct relationship between the degree of ischemic injury and neurological disorders. In patients with severe cognitive impairment, the level of NSE exceeded that of patients with moderate and mild cognitive impairment by 1.2 ($p = 0.444$) and 1.9 ($p = 0.037$) times, respectively. When assessing the relationship between the level of NSE and stroke outcome, a tendency to higher NSE was revealed in the group of deceased people ($p = 0.083$). The threshold NSE value in the blood of patients with ischemic stroke was determined — 40 ng/ml. **Conclusions.** Determination of NSE in plasma confirms the degree of damage to neurons and is an informative indicator for the presence of neurologic deficit in patients with acute ischemic stroke. The results indicate the potential role of evaluating the content of NSE in improving the stratification of the risk of death in patients with ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke; chronic brain ischemia; neuron-specific enolase; neurologic deficit; cognitive disorders

УДК 616-089-06:616.1]-089.163

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216513>

Гарбар М.О., Фесенко У.А., Підгірний Я.М., Світлик Ю.О., Світлик Г.В.

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

Аналіз періопераційного ведення пацієнтів зі супутньою серцево-судинною патологією при некардіальних операційних втручаннях

Резюме. *Актуальність.* Добре спланована та обґрунтована доопераційна підготовка є важливим інструментом зменшення ризику періопераційних ускладнень. Європейським товариством кардіологів (ESC, 2014 р.) та Європейським товариством анестезіологів (ESA, 2018 р.) опубліковано рекомендації щодо підготовки пацієнта із супутньою кардіальною патологією до некардіальних операційних втручань. Проте в нашу клінічну практику дані рекомендації імplementовані недостатньо. **Метою** нашої роботи було проаналізувати рутинну доопераційну підготовку пацієнта та виявити моменти, які можна наблизити до рекомендованих стандартів із метою зниження періопераційних серцево-судинних ускладнень. **Матеріали та методи.** Ми проаналізували 242 історії хвороби пацієнтів, які надійшли на планове стаціонарне хірургічне лікування. Була проаналізована доопераційна підготовка з огляду на клінічні кардіальні фактори ризику та фактори ризику операційного втручання. **Результати.** Пацієнтам проведено стандартні обстеження згідно з встановленими правилами. У всіх осіб зареєстровані показники електрокардіограми, 47 % хворим проведено ехокардіографію спокою, 3 % виконано тропоніновий тест. З урахуванням інтерполяції рекомендацій ESC та ESA на нашу вибірку визначення функціональної спроможності було доцільним у 167 осіб (69 %) із подальшими оцінками клінічних кардіальних факторів ризику та визначенням потреби проведення неінвазивних стрес-тестів особам високого ризику виникнення інфаркту міокарда та серцевої смерті. Кардіальні біомаркери було доцільно визначити в 44 осіб (18 %), реєструвати показники електрокардіограми спокою — у 127 пацієнтів (53 %), а ехокардіографії спокою — у 38 осіб (16 %). Така тактика вимагає налагодження комунікації між амбулаторною та стаціонарною ланками медичної системи. **Висновки.** Доопераційна підготовка більшості пацієнтів відбувається протягом 24–48 годин після госпіталізації в хірургічне відділення. Ми не використовуємо визначення функціональної спроможності пацієнта, не застосовуємо шкал оцінки ризику, не проводимо неінвазивні стрес-тести, недостатньо визначаємо кардіальні біомаркери. Однак частіше проводимо рутинні обстеження, які не є вирішальними в даній клінічній ситуації. У сучасних умовах наші клініки мають достатньо ресурсів для імplementації рекомендацій ESC та ESA у клінічну практику.

Ключові слова: періопераційний ризик; несерцева хірургія; супутня кардіальна патологія

Вступ

Згідно з даними, опублікованими в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2014) щодо періопераційного ведення пацієнтів із супутньою кардіальною патологією [1], рівень ускладнень при несерцевій хірургії у світі становить 7–11 %, а смертнос-

ті — 0,8–1,5 %. У 42 % випадків смертність зумовлена ускладненнями з боку серця. Щороку у Європейському Союзі реєструють близько 167 000 серцевих ускладнень при некардіальній хірургії, серед них 19 000 — загрозові для життя. В аналогічному документі Європейського товариства анестезіологів (ESA, 2018 р.) [2] вка-

© «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: Гарбар Мирослава Орестівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; тел.: +38 (032) 275-76-32; e-mail: harbar_myroslava@meduniv.lviv.ua; конт. тел.: +38 (032) 258-74-48.

For correspondence: Myroslava Harbar, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive therapy of faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; phone: +38 (032) 275-76-32; e-mail: harbar_myroslava@meduniv.lviv.ua; phone: +38 (032) 258-74-48.

зано, що щороку у світі проводиться 200 млн великих некардіальних операційних втручань у дорослих, із них 100 млн осіб мають ризик періопераційного інфаркту міокарда (ІМ)/пошкодження серця, а понад 10 млн дійсно переносять серйозні кардіальні ускладнення впродовж 30 днів після операції, що пролонгує госпіталізацію, збільшує вартість лікування і є причиною третини періопераційної смертності.

Метою підготовки пацієнта із супутньою патологією серцево-судинної системи (ССС) до некардіальних операційних втручань є виявлення та зменшення ризику ускладнень шляхом оптимізації медикаментозної терапії та, за потреби, проведення інвазивної корекції. У рекомендаціях ESC (2014 р.) та ESA (2018 р.) запропоновано алгоритм оцінки та підготовки особи до планових операційних втручань: визначення ургентності втручання, виявлення нестабільної серцевої патології, встановлення ризику операції, оцінка функціональної здатності пацієнта, виявлення кардіальних факторів ризику, проведення неінвазивних стрес-тестів. В Україні даний алгоритм не адаптований та не впроваджений у рутинну клінічну практику.

Мета дослідження: проаналізувати відповідність міжнародним рекомендаціям періопераційного ведення пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією при некардіальних операційних втручаннях низького, середнього та високого ризику виникнення раптової серцевої смерті й інфаркту міокарда.

Матеріали та методи

Ми проаналізували 242 історії хвороби пацієнтів, яким були проведені планові некардіальні хірургічні втручання, специфіку проведеної доопераційної підготовки, пері- та постопераційний перебіг. Ми включили приблизно порівнянну кількість осіб у три групи, залежно від хірургічного ризику ймовірності виникнення ІМ та кардіальної смерті протягом 30 днів після втручання. У табл. 1 наведений розподіл пацієнтів згідно з вказаними критеріями.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів згідно з ризиком ймовірності виникнення ІМ та кардіальної смерті протягом 30 днів після втручання

Ризик	Низький	Середній	Високий
Кількість осіб, n (%)	75 (31)	85 (35)	82 (34)

Передопераційну підготовку проведено згідно з прийнятими стандартами лікувального закладу (загальноклінічні обстеження, ЕКГ, за потреби сонографія органів черевної порожнини та серця, рентгенографія органів грудної клітки).

Результати та обговорення

Середній вік пацієнтів становив 54 ± 7 років, 138 (57 %) осіб були жіночої статі. Патологію ССС виявлено в 109 осіб (45 %) віком 59 ± 6 років. Дві третини пацієнтів цієї групи становили чоловіки (74 особи — 68 %). Третина перенесла інфаркт міокарда (37 осіб — 34 %).

Лише 13 пацієнтам (5 %) проведені обстеження та консультації до моменту госпіталізації в хірургічне відділення. На госпітальному етапі в контексті передопераційної підготовки усім пацієнтам проведено електрокардіографію та загальноприйняті клінічні аналізи крові, 91 % виконано рентгенографію органів грудної клітки, 67 % — ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, 47 % — ехокардіографію (ЕхоКГ) в стані спокою. Доопераційний огляд анестезіолога був обов'язковим у всіх пацієнтів. Консультація терапевта проведена у 87 % пацієнтів, а 52 особи (21,5 %) із задокументованою патологією серцево-судинної системи оглянуті кардіологом. Згідно з ESC та ESA консультацію кардіолога з метою оцінки періопераційного ризику рекомендовано проводити планово на догоспітальному етапі. Це дає змогу за потреби провести медикаментозну корекцію (титрування бета-адреноблокаторів при ішемічній хворобі серця (ІХС), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при серцевій недостатності, призначення статинів перед судинною хірургією), вирішити доцільність коронарних інтервенційних втручань, корекції клапанної патології. Результати проведених обстежень підсумовано на рис. 1.

Оскільки нашу вибірку становили лише планові пацієнти, яким за потреби можна відтермінувати операційне втручання, згідно з алгоритмом передопераційної підготовки в них слід оцінити наявність активної або нестабільної серцевої патології.

Стани при нестабільній серцево-судинній патології

- Нестабільна стенокардія.
- Гостра/симптомна серцева недостатність.
- Клінічно значимі порушення ритму серця.

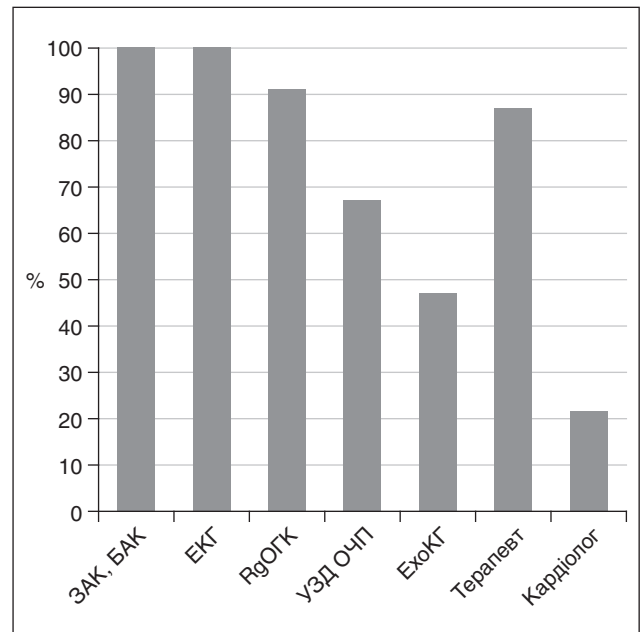


Рисунок 1. Передопераційні обстеження
Примітки: ЗАК — загальний аналіз крові; БАК — біохімічний аналіз крові; ЕКГ — електрокардіограма; RgOGK — рентгенографія органів грудної клітки; УЗД ОЧП — ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

- Симптомна клапанна патологія.
- Нещодавній гострий інфаркт міокарда (у межах 30 днів) та резидуальна ішемія міокарда.

Якщо виявлено стани з вказаного переліку, призначається адекватна терапія, зазвичай втручання відтерміновується, проте якщо це неможливо, проводиться за умови ретельного періопераційного моніторингу.

Якщо жодної нозологічної одиниці з вказаного переліку в пацієнта немає, оцінюється ризик операційного втручання в контексті ймовірності виникнення ІМ та кардіальної смерті протягом наступних після операції 30 днів (табл. 2).

В осіб низького ризику (в нашій вибірці це 75 осіб) консультант оцінює наявні клінічні фактори ризику згідно з переглянутим індексом кардіального ризику (Lee index, див. нижче) [1–4], за потреби перед втручанням модифікуються медикаментозна терапія та стиль життя; у тих, хто має понад один фактор ризику, реєструються показники ЕКГ із метою моніторингу змін у періопераційний період. Слід зазначити, що базова ЕКГ перед операційним втручанням пацієнтам низького ризику з патологією ССС (із метою оцінки динаміки під час інтраопераційного моніторингу) рекомендована за умови наявності більше одного клінічного фактора ризику за шкалою Lee (проте це правило стосується клінічно стабільних осіб, які регулярно проходять планові медичні огляди з контролем ЕКГ, а також тих випадків, коли лікар, який проводить доопераційний огляд, має змогу оцінити дані показники). У нашій когорті за ідеальних умов амбулаторного спостереження ЕКГ можна було б не проводити в 115 осіб (47,5 %).

Клінічні фактори ризику згідно з переглянутим індексом кардіального ризику

- ІХС (стенокардія або перенесений ІМ).
- Застійна серцева недостатність.
- Інсульт/транзиторна ішемічна атака в анамнезі.
- Ниркова дисфункція (креатинін сироватки понад 170 мкмоль/л або кліренс креатиніну нижче 60 мл/хв/1,73 м²).
- Інсулінзалежний цукровий діабет.

Окрема увага приділяється пацієнтам середнього та високого ризику операційних втручань (інтраперитонеальні, інтраторакальні, супраінгвінальні судинні втручання). Таких осіб у нашому дослідженні було 167 (69 %). У них рекомендовано оцінювати функціональну здатність/спроможність шляхом розпитування про щоденну фізичну активність або з використанням кардіопульмонального тесту та визначенням максимального споживання кисню (є корисною та цікавою методикою, рекомендованою ESC та EAS, проте ще маловідомою та недоступною в рутинній клінічній практиці в нашій країні). Простим критерієм збереженої функціональної здатності є можливість пацієнта піднятися сходами на два прольоти [1, 2, 5, 6]. Якщо пацієнт із групи хірургічного втручання середнього/високого ризику без задишки піднімається сходами на два прольоти, тактика така ж, як для осіб із групи низького ризику, а прогноз добрий, незважаючи на клінічні кардіальні фактори ризику. Результати додаткових обстежень не вплинуть на хірургічну тактику та періопераційне ведення. Консультант-кардіолог дає рекомендації щодо стилю життя та медикаментозної терапії згідно з рекомендаціями ESC. За наявності клінічних кардіальних факторів ризику з метою контролю періопераційних змін можна розглянути потребу в реєстрації ЕКГ у стані спокою та провести медикаментозну підготовку: титрувати бета-блокатори з низьких доз при ІХС/ішемії міокарда, призначити інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту/блокатори рецепторів до ангіотензину при серцевій недостатності та систолічній дисфункції, статини — перед судинною хірургією.

Якщо ж функціональна спроможність знижена, слід ще раз звернути увагу на ризик хірургії, залежно від цього пацієнти розподіляються на дві групи:

1. Хірургічне втручання середнього ризику. Якщо нема клінічних кардіальних факторів ризику — врахування зазначених вище рекомендацій, медикаментозна оптимізація. Якщо клінічні кардіальні фактори

Таблиця 2. Розподіл операційних втручань залежно від ймовірного ризику виникнення ІМ та кардіальної смерті протягом 30 днів після операції

Низький ризик (< 1 %)	Середній ризик (1–5 %)	Високий ризик (> 5 %)
Поверхнева хірургія Молочні залози Зуби Щитоподібна залоза Офтальмологія Реконструкція Асимптомні сонні артерії (стенування/ендартеректомія) Мала гінекологія Мала ортопедія (менісектомія) Мала урологія (ТУР)	Інтраперитонеальні втручання (спленектомія, діафрагмальна грижа, холецистектомія) Симптомні сонні артерії (стенування/ендартеректомія) Ангіопластика периферійних артерій Ендоваскулярне втручання з причини аневризми Хірургія голови та шиї Велика нейрохірургія (хребет) Велика ортопедія (стегно) Велика урологія та гінекологія Трансплантація нирки Невеликі торакальні втручання	Хірургія аорти та великих судин Відкрита реваскуляризація нижніх кінцівок, ампутація, тромбоемболектомія Дуоденопанкреатична хірургія Резекція печінки, хірургія жовчних шляхів Видалення стравоходу Перфорація кишки Резекція наднирника Тотальна цистектомія Пневмоектомія Трансплантація легені чи печінки

ризикую наявні, слід обдумати доцільність неінвазивних стрес-тестів.

2. Хірургічне втручання високого ризику. Якщо виявлено ≤ 2 клінічні кардіальні фактори ризику, треба врахувати зазначені вище рекомендації, а також обдумати доцільність проведення ЕхоКГ в спокої та визначення кардіальних біомаркерів (прогностична інформація щодо періопераційних та віддалених кардіальних подій). Якщо в нашій вибірці виділити осіб із низькою функціональною спроможністю, які належать до групи операційного втручання високого ризику та мають до 2 клінічних кардіальних факторів ризику, то 38 особам (16 %) слід провести ехокардіографію спокою. Якщо ж, згідно з алгоритмом, виділити осіб групи високого операційного ризику, які мають знижену функціональну спроможність (NYHA III) і до 2 клінічних кардіальних факторів ризику, то 44 пацієнтам потенційно мали бути визначені кардіальні біомаркери [1, 2, 7, 8]. У наших умовах лише 8 пацієнтам доопераційно були проведені тропонінові тести, при цьому якісним методом. У всіх випадках результат був негативним. Якщо напередодні втручання доступний аналіз, проведений у клініці, показує перевищення норми значення натрійуретичного пептиду, це свідчитиме про високий ризик виникнення кардіальних ускладнень, і такий пацієнт потребуватиме проведення високочутливого тропонінового тесту в динаміці (24–48 год) та ретельного післяопераційного кардіомоніторингу. Якщо визначити рівень натрійуретичного пептиду неможливо, слід оцінити динаміку тропонінів до операції та протягом 24–48 год після неї.

Якщо в пацієнта виявлено ≥ 3 клінічні кардіальні фактори ризику, проводяться неінвазивні стрес-тести. Залежно від їх результатів змінюється тактика щодо запланованого операційного втручання, вирішується питання інвазивної стратегії лікування ішемії.

Висновки

Доопераційне обстеження більшості пацієнтів проводилось протягом 24–48 годин після надходження в хірургічне відділення, що не дозволяє провести оптимальну підготовку особи із супутньою серцево-судинною патологією до операції. Згідно з локальними стандартами ми проводимо більше рутинних кардіальних обстежень (ЕКГ, ЕхоКГ), ніж доцільно згідно з рекомендаціями ESC та ESA. Однак ми не оцінюємо кардіальні клінічні фактори ризику, кардіальний ризик власне операційного втручання, функціональну здатність пацієнта, на чому і повинен базуватися передопераційний триаж із формуванням подальшої тактики щодо ведення пацієнта. З метою оптимізації стратегії доопераційної оцінки та підготовки пацієнта з патологією ССС доцільно керуватись рекомендаціями ESC та ESA, адаптувавши їх до індивідуальних потреб клінічного закладу та пацієнта.

Вважаємо доцільним налагодити проведення стандартних рутинних обстежень на догоспітальному етапі, розробити схеми-алгоритми (flowchart) відповідно до індивідуальних потреб пацієнта та

клінічного закладу, запровадити оцінку ризику (як операційного втручання, так і клінічного кардіального) із зазначенням у медичній документації (у тому числі при наданні інформованої згоди). У пацієнтів високого ризику хірургічного втручання з наявними клінічними факторами ризику слід запровадити визначення кардіальних біомаркерів (тропоніни, найтрійуретичний пептид), що дозволить оцінити періопераційний та віддалений прогноз пацієнта. Також слід визначати функціональну здатність пацієнта (functional capacity, frailty). Усі ці фактори дозволяють обґрунтовано оптимізувати стратегію як періопераційного ведення, так і операційного втручання з метою зниження кардіальних ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal*. 2014. 35(35). 2383-2431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
2. De Hert S., Staender S., Fritsch G. et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *European Journals of Anaesthesiology*. 2018. 35(6). 407-465. doi: 10.1097/EJA.0000000000000817.
3. Revised cardiac risk index for pre-operative risk. <https://www.mdcalc.com/revised-cardiac-risk-index-pre-operative-risk>.
4. Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*. 2011. 124(4). 381-387. doi: 10.1161/circulationaha.110.015701.
5. Biccard B.M. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the pre-operative assessment of functional capacity. *Anaesthesia*. 2005. 60(6). 588-593. doi: 10.1111/j.1365-2044.2005.04181.x/.
6. Bierle D.M., Raslau D., Regan D.W., Sundsted K.K., Mauck K.F. Preoperative evaluation before noncardiac surgery. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020. 95(4). 807-822. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.04.029.
7. Devereaux P.J., Chan M.T., Alonso-Coello P. et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012. 307(21). 2295-2304. doi: 10.1001/jama.2012.5502.
8. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *The Canadian journal of cardiology*. 2017. 33(1). 17-32. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.

Отримано/Received 23.06.2020

Рецензовано/Revised 12.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.07.2020 ■

Гарбар М.О., Фесенко У.А., Пидгирний Я.М., Свитлык Ю.О., Свитлык Г.В.

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

Анализ периоперационного ведения пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией при некардиальных операционных вмешательствах

Резюме. Актуальность. Хорошо спланированная и обоснованная дооперационная подготовка является важным инструментом снижения риска периоперационных осложнений. Европейским обществом кардиологов (ESC, 2014) и Европейским обществом анестезиологов (ESA, 2018) опубликованы рекомендации по подготовке пациента с сопутствующей кардиальной патологией к некардиальным операционным вмешательствам. Однако в нашу клиническую практику данные рекомендации имплементированы недостаточно. **Целью** нашей работы было проанализировать рутинную дооперационную подготовку пациента и выявить моменты, которые можно приблизить к рекомендованным стандартам с целью снижения периоперационных сердечно-сосудистых осложнений. **Материалы и методы.** Мы проанализировали 242 истории болезни пациентов, поступивших на плановое стационарное хирургическое лечение. Была проанализирована дооперационная подготовка с учетом клинических кардиальных факторов риска и факторов риска оперативного вмешательства. **Результаты.** Пациентам проведены стандартные обследования согласно установленным правилам. У всех пациентов зарегистрированы показатели электрокардиограммы, 47 % больным проведена эхокардиография покоя, 3 % выполнен тропониновый тест. С учетом интерполяции рекомендаций ESC и ESA

на нашу выборку определение функциональной способности было целесообразным у 167 человек (69 %) с последующими оценкой клинических кардиальных факторов риска и определением необходимости проведения неинвазивных стресс-тестов лицам высокого риска возникновения инфаркта миокарда и сердечной смерти. Кардиальные биомаркеры было целесообразно определить у 44 пациентов (18 %), зарегистрировать показатели электрокардиограммы покоя — у 127 пациентов (53 %), а эхокардиографии покоя — у 38 лиц (16 %). Такая тактика требует налаживания коммуникации между амбулаторным и стационарным звеньями медицинской системы. **Выводы.** Дооперационная подготовка большинства пациентов происходит в течение 24–48 часов после госпитализации в хирургическое отделение. Мы не используем определение функциональной способности пациента, не применяем шкалы оценки риска, не проводим неинвазивные стресс-тесты, недостаточно определяем кардиальные биомаркеры. Однако чаще проводим рутинные обследования, которые не являются решающими в данной клинической ситуации. В современных условиях наши клиники имеют достаточно ресурсов для внедрения рекомендаций ESC и ESA в клиническую практику. **Ключевые слова:** периоперационный риск; некардиальная хирургия; сопутствующая кардиальная патология

M.O. Harbar, U.A. Fesenko, Ya.M. Pidhirnyi, Y.O. Svitlyk, H.V. Svitlyk
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Analysis of perioperative management of patients with cardiovascular pathology before non-cardiac surgery

Abstract. Background. Optimal and well-grounded pre-operative assessment is an important tool for improving patients' outcomes. Despite published guidelines by the European Societies of Cardiology and Anesthesiology (ESC, ESA) Ukrainian medicine has not routinely accepted the algorithm of modern pre-operative assessment. The purpose of our study was to analyze standards of current pre-operative cardiac assessment of adults undergoing elective non-cardiac surgery and identify aspects that can be improved for the benefit of a patient and the clinic. **Materials and methods.** We have examined 242 elective surgery cases and peculiarities of all pre-operative assessments and interventions taking into account patients' characteristics and surgery type. **Results.** All patients underwent standard examinations according to the established rules. The ECG was recorded in all subjects, resting echocardiography was performed to 47 %, troponin test was in 3 %. According to ESC and ESA guidelines, functional capacity should be evaluated in 167

(69 %) individuals with further assessing clinical cardiac risk factors and non-invasive stress tests performing in persons with a high risk of myocardial infarction and cardiac death. Cardiac biomarkers should be determined in 44 patients (18 %), resting ECG was registered to 127 patients (53 %) and resting echocardiography — to 38 people (16 %). Such tactics require communication between the outpatient and inpatient units of the medical system. **Conclusions.** Pre-operative evaluation of almost all patients takes place within 24–48 hours after hospitalization. Elective non-cardiac surgery patients don't have sufficient time to implement interventions to improve outcomes. We don't promote functional capacity assessment, risk-scales, non-invasive stress-tests, and biomarkers for predicting adverse outcomes. Ukraine has all resources to implement current Guidelines on pre-operative evaluation to an individual patient and hospital benefits. **Keywords:** perioperative risk; non-cardiac surgery; concomitant cardiac pathology

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216514>Загуровський В.М.¹, Калайтан Н.Л.², Строна О.В.³¹ Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна² Національний аерокосмічний університет ім. М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», м. Харків, Україна³ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Стрес та якість життя після перенесеної транзиторної ішемічної атаки

Резюме. *Актуальність.* Транзиторні ішемічні атаки є одним із варіантів розвитку гострих порушень мозкового кровообігу й посідають значне місце серед патологій нервової системи. Як ускладнення вони характерні для перебігу гіпертонічної хвороби. У клінічному перебігу атак відсутня візуалізація вогнищ ураження мозку, спостерігається інволюція неврологічної симптоматики протягом 24 годин. Транзиторні ішемічні атаки є невідкладним станом, що викликає значну стресову реакцію особистості, що залишає після себе зміни у психічній сфері. Дослідження цих чинників у край недостатнє, хоча вони мають досить велику вагу для прогнозу та проведення своєчасної адекватної психокорекції у складі профілактики розвитку повторних ішемічних проявів. **Мета.** Робота спрямована на вивчення характеристик впливу на сфери особистості стресового стану після перенесеної транзиторної ішемічної атаки у хворих на гіпертонічну хворобу та способів їх психокорекції. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 114 хворих на гіпертонічну хворобу II–III стадії віком від 55 до 65 років, серед яких 59 осіб перенесли транзиторну ішемічну атаку з госпіталізацією. Протокол дослідження було складено згідно з Гельсінською декларацією. Дослідження проведено в амбулаторних умовах через 30–45 днів після виписки з лікарні. Для обстеження застосовували клініко-патологічне дослідження, психодіагностичне дослідження з використанням методик: шкала Спілбергера — Ханіна для визначення тривожності, тест «Діагностика копінг-стратегій Хайма», опитувальник якості життя Всесвітньої організації охорони здоров'я. Результати оброблялись статистичними методами з врахуванням вірогідності. **Результати.** Після перенесеної транзиторної ішемічної атаки у хворих виявили ознаки хронічного психічного стресу, що підтверджувалось високими рівнями реактивної та особистісної тривожності. Встановлено, що внаслідок перенесеної транзиторної ішемічної атаки у пацієнтів змінювались копінг-стратегії в бік зменшення ступеня адаптивності. Найбільше змінювались емоційні, а за ними — когнітивні стратегії. Це виражалось у появі непродуктивних та слабкопродуктивних способів реагування. На цьому фоні спостерігали покращення продуктивності поведінкових стратегій. У хворих також спостерігалось зниження якості життя у більшості сфер. Можливо, це було наслідком хронічного психічного стресу перед загрозою повторного нападу та інсульту, наявності дезадаптації через необхідність змін поведінки і способів життя, що призводить до внутрішнього спротиву, руйнації звичних стереотипів та відсутності відповідних стратегій компенсаторної поведінки. Встановлена підвищена значимість показників якості життя, особливо особистісного характеру, що пов'язане з обмеженнями через наявність хвороби. Проведення індивідуальної психокорекції після транзиторної ішемічної атаки дозволило досягти значних результатів у покращенні адаптації пацієнтів.

Ключові слова: транзиторна ішемічна атака; гіпертонічна хвороба; дезадаптація; стрес; якість життя; психокорекція

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

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

Для кореспонденції: 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 Disaster Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: zagvl@ukr.net; contact phone: +38 (050) 954 55 61.

Вступ

Гострі порушення мозкового кровообігу посідають значне місце серед патології нервової системи. Транзиторні ішемічні атаки (ТІА) є одним із варіантів їх розвитку. Особливо часто ТІА характерні для перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) як її ускладнення. Дані про їх частоту досить розбіжні. Такий стан пов'язаний з тим, що значна кількість випадків не потрапляють в поле зору лікарів. Це зумовлено або короткочасністю їх клінічних проявів, або ураженням так званих німих ділянок головного мозку [1–3]. У таких випадках діагностика часто базується на анамнестичних даних через відсутність візуалізації вогнищ ураження нервової тканини мозку при ТІА та інволюцію неврологічної симптоматики протягом 24 годин. Спостереження показали, що протягом перших кількох років після ТІА у хворих значно частіше виникають інсульти головного мозку та інфаркти міокарда [4–6]. Звичайно, це насторожує та спонукає до пошуку маркерів загрози виникнення такої патології. Крім того, ТІА є невідкладним станом, що зумовлює своїм розвитком значний стресовий вплив на особистість і не може не залишити після себе змін у психічній сфері [7–9]. Відсутність у подальшому вогнищ ураження мозкової тканини не гарантує відсутності змін у психічній сфері хворого [10–12]. Дослідження цих чинників украй недостатні, хоча вони мають досить велику вагу для прогнозу та проведення своєчасної адекватної психокорекції у складі профілактики розвитку повторних ішемічних проявів.

Мета дослідження: вивчення характеристик впливу на сфери особистості стресового стану після перенесеної транзиторної ішемічної атаки у хворих на гіпертонічну хворобу та способів їх психокорекції.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 114 хворих на ГХ II–III стадії віком від 55 до 65 років, серед яких 59 осіб перенесли ТІА з госпіталізацією (ГД). Хворі на ГХ без ускладнення ($n = 55$) становили групу порівняння (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 р. Протокол дослідження було складено згідно з Гельсінською декларацією. Дослідження проведено в амбулаторних умовах через 30–45 днів після виписки з лікарні. Для обстеження застосовували клініко-патологічне дослідження,

Таблиця 1. Рівні тривожності при ГХ та ТІА ($M \pm m$)

Група	Реактивна тривожність	Особистісна тривожність
ГД, $n = 59$	$35,57 \pm 0,41, p_1^{***}$	$43,03 \pm 1,02, p_1^{***}$
ГП, $n = 55$	$25,13 \pm 0,36, p^{***}$	$28,66 \pm 0,41, p^{***}$

Примітки: означення достовірності: p — між ГД і ГП, p_1 — між реактивною й особистісною тривожністю; ступінь вірогідності: * — $< 0,05$; ** — $< 0,01$; *** — $< 0,001$.

дослідження, психодіагностичне дослідження з використанням таких методик: шкала Спілбергера — Ханіна для визначення особистісної й ситуативної тривожності [13], тест «Діагностика копінг-стратегій Хайма» [14], опитувальник якості життя Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗЯЖ-100) [15]. Результати оброблялись статистичними методами з вирахуванням вірогідності.

Результати

Рівні стресу за шкалою Спілбергера — Ханіна при ГХ підвишені та відповідають стану хворих. Це відображають рівні тривожності, що у них підвишені або високі. Після ТІА у хворих на ГХ показники реактивної та особистісної тривожності були достовірно вищими, ніж у ГП (табл. 1). ТІА частіше за все виникають на тлі ГХ як її ускладнення. Це стани короткочасної скороминучої (до 24 годин) ішемії головного мозку, які, за винятком часу перебігу, відповідають клінічним проявам інсульту. Після їх закінчення клінічно та візуально не залишається ознак ураження, але клінічна картина, загрози для особистості, які вони несуть, тією чи іншою мірою добре фіксуються в пам'яті хворого й є основою для виникнення хронічного стресового стану.

Слід зважати на психічні зміни, що виникають під час ТІА та в подальшому. Перш за все це стресова реакція на появу досить грізних проявів ТІА. Вони жорстко, часто з вітальними значеннями, фіксуються особистістю і при першій нагоді згадуються, викликаючи відповідні стресові стани. Крім того, не треба забувати, що майже всі хворі знають, що явища ТІА в будь-яку мить можуть стати інсультом. Звичайно для їх уникнення перед хворим постає необхідність зміни поведінки, способів життя, профілактики розвитку повторних порушень мозкового кровообігу.

Найактуальнішими чинниками стресового стану слід вважати такі:

1. Розуміння реальної загрози повторного виникнення гострого порушення мозкового кровообігу у вигляді інсульту.
2. Заборони з боку поведінки та способів життя в різних сферах.
3. Стани фрустрації в результаті вимушеного позбавлення через загрозливе захворювання тих чи інших звичних потреб і звичок особистості. Особливо коли з певних причин хворі не можуть запустити адекватну заміну або компенсаторну поведінку.

У зв'язку з цим є необхідність проаналізувати копінг-стратегії пацієнтів, спрямовані на опанування життєвими ситуаціями та розв'язання проблем, що несуть стресове навантаження для особистості. Дані проаналізовані тестом Хайма та подані в табл. 2.

Згідно з отриманими даними, у ГД порівняно з ГП серед когнітивних копінг-стратегій збільшувалась частка за шкалою продуктивної стратегії «аналіз проблем»; відносно продуктивних «відносність» та «установка самооцінки». Крім того, з'явилась непродуктивна стратегія за розділом шкали «розгубленість». Серед емоційних копінгів у сумі переважали непродуктивні

стратегії: «емоційне розрядження», «покірність» «самообвинувачення» та знижувались показники шкали «агресивність». Спостерігалось зниження за шкалою «протест», відсутність непродуктивної стратегії «пригнічення емоцій» та продуктивної «оптимізм». Серед поведінкових копінгів у сумі переважали продуктивні стратегії «співробітництво» та відносно продуктивні «пошук допомоги». Були відсутні або знижувались показники шкал «відволікання» та «компенсація».

Таким чином, було встановлено переважання непродуктивної або частково продуктивної серед емоційних стратегій реагування, що свідчить про значну його неадекватність. На цьому тлі менш значущі відхилення

спостерігались у когнітивному реагуванні. Найбільш адекватними до реагування на перенесену ТІА та необхідність змін способів життя були зміни поведінкових копінг-стратегій.

Звичайно, перенесена ТІА, наявність загрози здоров'ю та життю в подальшому змінюють якість життя особистості. На це впливає як необхідність відмови від шкідливих звичок, так і обмеження в способі життя. Відповідно до цих змін вдалося встановити результати опитувальників якості життя (ВООЗЯЖ-100), які вказують на зниження рівня життя по деяких шкалах, а також на зниження інтересу в різних сферах (табл. 3, 4).

Таблиця 2. Результати діагностики копінг-стратегій Хайма

Стратегія		ГД, n = 59	ГП, n = 55
А. Когнітивні копінг-стратегії			
Ігнорування	В	6,27 ± 4,03	23,47 ± 4,25
Покора	Н	9,17 ± 4,21	18,27 ± 4,02
Дисимуляція	В	7,42 ± 3,75	6,85 ± 3,84
Самоконтроль	В	16,39 ± 4,17	24,08 ± 4,03
Аналіз проблем	П	19,41 ± 3,58	9,40 ± 3,19
Відносність	В	21,35 ± 4,37	7,13 ± 3,48
Релігійність	В	0	0
Розгубленість	Н	13,44 ± 4,31	0
Надання сенсу	В	0	12,35 ± 4,11
Установка самооцінки	В	7,03 ± 3,16	0
Б. Емоційні копінг-стратегії			
Протест	В	13,42 ± 4,20	18,47 ± 4,08
Емоційне розрядження	Н	21,34 ± 4,35	16,30 ± 4,23
Пригнічення емоцій	Н	0	11,61 ± 4,22
Оптимізм	П	0	24,35 ± 4,03
Пасивна кооперація	В	22,54 ± 3,72	8,61 ± 3,64
Покірність	Н	22,14 ± 4,05	0
Самообвинувачення	Н	6,90 ± 3,71	0
Агресивність	Н	14,57 ± 4,41	21,79 ± 4,03
В. Поведінкові копінг-стратегії			
Відволікання	В	0	7,35 ± 4,13
Альтруїзм	В	16,51 ± 3,79	15,32 ± 4,36
Активне уникнення	Н	7,16 ± 4,02	7,03 ± 4,28
Компенсація	В	7,58 ± 4,14	21,73 ± 4,26
Конструктивна активність	В	22,59 ± 4,27	22,37 ± 4,02
Відступ	Н	0	0
Співробітництво	П	26,61 ± 4,12	17,72 ± 3,59
Пошук допомоги	В	20,30 ± 4,27	8,02 ± 4,16

Примітки: П — продуктивні копінг-стратегії; В — відносно продуктивні копінг-стратегії; Н — непродуктивні копінг-стратегії.

Показники якості життя в учасників ГД були у більшості сфер нижчі, ніж у ГП. Це «фізична» та «психологічна» сфери, «рівень незалежності» та «соціальні відношення». Лише за шкалою «залежність від ліків та лікування» оцінка була достовірно вищою. Що стосується сфер «навколишнє середовище» та «духовність», то оцінка якості життя не відрізнялась від ГП. Тож можна стверджувати, що якість життя хворих у сферах, тісно пов'язаних з особистісними інтересами, після перенесеної ТІА погіршується, а в інших сферах не зазнає істотних змін.

Наступним етапом було вивчення значимості для хворих тих чи інших сфер життя. За більшістю шкал у пацієнтів після ТІА спостерігалось достовірне підвищення значимості показника порівняно з учасниками ГП, менше — їх незмінність. За незначною кількістю показників виявлялось зниження їх актуальності. Як правило, це були несуттєві аспекти особистісних відносин та побутові питання.

Отже, встановлено підвищення значимості багатьох аспектів життєдіяльності для осіб після перенесеної ТІА на тлі зниження особистісних відношень та побуту. Зниження сфер інтересів можливе за двома причинами: 1) результат неможливо досягти фізично; 2) сфера більше не являє інтересу для особистості, що може бути пов'язано із психологічним впливом проявів ТІА, коли особистість відмітає не вкрай важливі, на її погляд, сфери.

Зважаючи на те, що психологічні переживання ще свіжі в часі та значимі, слід задіяти методи психокорекції для їх нейтралізації та профілактики розвитку повторних судинних катастроф. Виявлені зміни у психоемоційному стані в групі досліджуваних внаслідок перенесеної ТІА потребують своєчасної психокорекційної роботи, спрямованої на підвищення стресостійкості, попередження розвитку стійких негативних змін у психоемоційному статусі, створення умов для активізації особистісних ресурсів і адаптаційного потенціалу хворих, які перенесли ТІА.

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

Шкали	ГД, n = 59	ГП, n = 55
G — загальна якість життя та стан здоров'я	10,78 ± 0,32, p***	15,86 ± 0,42
F1 — фізичний біль і дискомфорт	13,37 ± 0,33	14,39 ± 0,45
F2 — життєва активність, енергія, втома	10,14 ± 0,27, p***	13,72 ± 0,42
F3 — сон і відпочинок	15,86 ± 0,30	16,33 ± 0,36
F4 — позитивні емоції	10,13 ± 0,27, p***	14,25 ± 0,44
F5 — пізнавальні функції	12,95 ± 0,35, p**	14,51 ± 0,42
F6 — самооцінка	12,27 ± 0,31, p***	15,57 ± 0,41
F7 — образ тіла та зовнішність	14,02 ± 0,32	14,70 ± 0,46
F8 — негативні емоції	9,21 ± 0,30, p***	13,14 ± 0,38
F9 — рухливість	12,55 ± 0,33, p***	17,69 ± 0,45
F10 — виконання повсякденних справ	16,76 ± 0,30, p*	17,88 ± 0,43
F11 — залежність від ліків і лікування	16,75 ± 0,31, p**	15,35 ± 0,42
F12 — працездатність	16,09 ± 0,30	16,26 ± 0,30
F13 — особисті відносини	12,78 ± 0,32, p***	16,84 ± 0,43
F14 — практична соціальна підтримка	10,43 ± 0,28, p***	12,53 ± 0,40
F15 — сексуальна активність	13,91 ± 0,35	14,50 ± 0,41
F16 — фізична безпека	14,82 ± 0,30	15,63 ± 0,38
F17 — навколишнє середовище будинку	14,20 ± 0,33	13,90 ± 0,36
F18 — фінансові ресурси	9,86 ± 0,30	9,47 ± 0,38
F19 — медична й соціальна допомога	13,62 ± 0,25	13,82 ± 0,40
F20 — набуття нової інформації	16,91 ± 0,31	17,38 ± 0,42
F21 — можливості використання відпочинку	13,87 ± 0,35	14,23 ± 0,35
F22 — навколишнє середовище	13,80 ± 0,32	14,85 ± 0,40
F23 — транспорт	14,80 ± 0,33	15,14 ± 0,43
F24 — духовність, особисті переконання	15,16 ± 0,36	15,66 ± 0,41

Примітки: означення достовірності: p — між ГД і ГП; ступінь вірогідності: * — < 0,05; ** — < 0,01; *** — < 0,001.

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

Шкали		ГД, n = 59	ГП, n = 55
Imp1	Наскільки важливо для вас бути вільним від будь-якого болю?	4,15 ± 0,21, p**	3,18 ± 0,23
Imp2	Наскільки важливо для вас мати життєву енергію?	3,41 ± 0,26, p***	4,69 ± 0,21
Imp3	Наскільки важливий для вас сон, що приносить відпочинок?	3,91 ± 0,23, p***	2,23 ± 0,22
Imp4.1	Наскільки важливо для вас відчувати щастя й насолоду від життя?	4,56 ± 0,22, p***	3,05 ± 0,23
Imp4.2	Наскільки важливо для вас відчувати задоволення?	4,47 ± 0,23, p***	3,13 ± 0,24
Imp4.3	Наскільки важливо для вас відчувати надію?	4,65 ± 0,22, p***	3,10 ± 0,26
Imp5.1	Наскільки важлива для вас здатність засвоювати й пам'ятати важливу інформацію?	3,13 ± 0,20	3,28 ± 0,24
Imp5.2	Наскільки важлива для вас здатність розбиратися із щоденними справами й ухвалювати рішення?	3,20 ± 0,22, p***	4,45 ± 0,24
Imp5.3	Наскільки важлива для вас здатність концентрації уваги?	4,79 ± 0,24, p***	3,52 ± 0,21
Imp6	Наскільки важливо для вас мати позитивну оцінку себе?	3,10 ± 0,25, p***	4,33 ± 0,23
Imp7	Наскільки важлива для вас уява про своє тіло й зовнішність?	3,56 ± 0,23, p***	4,68 ± 0,22
Imp8	Наскільки важливо для вас бути вільним від негативних почуттів (сум, депресія, тривога, занепокоєння)?	4,61 ± 0,22, p***	2,55 ± 0,25
Imp9	Наскільки важливо для вас мати здатність пересуватися?	4,57 ± 0,24	4,76 ± 0,22
Imp10	Наскільки важливо для вас бути здатним виконувати повсякденну діяльність (умивання, вдягання, готування їжі)?	4,88 ± 0,21	4,41 ± 0,23
Imp11	Наскільки важливо для вас бути вільним від залежності від ліків і лікування?	4,81 ± 0,23, p*	4,08 ± 0,21
Imp12	Наскільки важлива для вас ваша здатність працювати?	4,73 ± 0,21	4,92 ± 0,22
Imp13	Наскільки важливі для вас взаємовідносини з іншими людьми?	3,16 ± 0,25	3,84 ± 0,24
Imp14	Наскільки важлива для вас підтримка оточуючих?	4,72 ± 0,22, p***	2,73 ± 0,21
Imp15	Наскільки важливе для вас ваше сексуальне життя?	3,06 ± 0,24, p*	3,92 ± 0,23
Imp16	Наскільки важливо для вас почуття фізичної безпеки й захищеності?	4,87 ± 0,21, p***	3,50 ± 0,24
Imp17	Наскільки важливі для вас домашні умови?	4,38 ± 0,22, p**	3,01 ± 0,20
Imp18	Наскільки важливі для вас ваші фінансові умови?	4,85 ± 0,20	4,98 ± 0,23
Imp19.1	Наскільки важливо для вас мати можливість одержати необхідну вам медичну допомогу?	4,65 ± 0,23, p***	3,06 ± 0,25
Imp19.2	Наскільки важливо для вас мати можливість одержати необхідну вам соціальну допомогу?	4,70 ± 0,20, p***	3,03 ± 0,24
Imp20.1	Наскільки важлива для вас можливість одержувати нову інформацію й знання?	2,38 ± 0,21, p*	3,84 ± 0,24
Imp20.2	Наскільки важлива для вас можливість одержувати нові навички?	2,04 ± 0,24	2,15 ± 0,23
Imp21	Наскільки важливий для вас відпочинок або дозвілля?	4,61 ± 0,23, p***	2,28 ± 0,22
Imp22	Наскільки важливе для вас оточуюче вас середовище (забруднення, шум, клімат, привабливість)?	1,33 ± 0,24, p***	2,97 ± 0,21
Imp23	Наскільки важлива для вас адекватна робота транспорту в повсякденному житті?	3,63 ± 0,23, p***	4,88 ± 0,23
Imp24	Наскільки важливі для вас ваші особисті переконання?	3,12 ± 0,21, p***	4,58 ± 0,22
ImpG.1	Наскільки важлива для вас ваша загальна якість життя?	4,88 ± 0,20, p**	3,86 ± 0,22
ImpG.2	Наскільки важливе для вас ваше здоров'я?	4,98 ± 0,22	4,55 ± 0,23
ImpG.3	У цілому наскільки ви задоволені своїм життям?	2,18 ± 0,20, p***	3,97 ± 0,23
ImpG.4	Наскільки ви задоволені своїм здоров'ям?	2,10 ± 0,22, p***	3,89 ± 0,24

Примітки: означення достовірності: p — між ГД і ГП; ступінь вірогідності: * — < 0,05; ** — < 0,01; *** — < 0,001.

Основними завданнями психокорекційної роботи є: 1) навчання пацієнтів основ дихальної і м'язової релаксації, аутогенного тренування як методів саморегуляції емоційного стану в умовах стресу; 2) розвиток навичок конструктивної опанувальної поведінки в умовах стресу; 3) формування ціннісних установок, спрямованих на збереження фізичного та психічного здоров'я, а також активізація особистісного адаптаційного потенціалу.

При складанні програми психокорекційної роботи слід брати до уваги такі положення: будь-яке захворювання розвивається на тлі певного психічного статусу, який може бути необтяжений (здорова особистість із притаманними їй особливостями характеру) або обтяжений (психопатичні риси характеру, неврози, психози); під час розвитку порушення мозкового кровообігу можливі різні зміни психіки, що є або наслідком самої хвороби, або особливостями реагування людини на хворобу.

Важливе місце належить бесідам інформаційного та роз'яснювального характеру, спрямованим на формування у хворих знань щодо їх психічного статусу, можливостей розвитку тих чи інших наслідків і стресових розладів внаслідок ТІА. 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 нього. Режим дня хворого має включати звичні для нього заняття, що допоможе йому зберегти відчуття впевненості й захищеності.

Психокорекційна робота може бути реалізована як у груповій, так і в індивідуальній формі та побудована на принципах комплексності, системності, послідовності й диференційованості. Методологічною основою психокорекційних і психотерапевтичних заходів є клієнт-центрований [16], тілесно-орієнтований [17, 18] та когнітивно-поведінковий підходи [19, 20].

До методів тілесно-орієнтованої психотерапії належать: дихальні вправи, що сприяють корекції дисфункціональних дихальних патернів та зниженню стресових станів; рухові вправи, що сприяють усуненню патологічних рухових стереотипів, розвитку м'язового відчуття і тонкої рухової координації; медитативні та інші. Навчання методів саморегуляції спрямовано на відновлення динамічної рівноваги гомеостатичних механізмів організму, порушених внаслідок дистресу.

Когнітивно-поведінкова психотерапія належить до короткострокових методів психотерапії та інтегрує когнітивні, поведінкові й емоційні стратегії для змін особистості; підкреслює вплив когніції і поведінки на емоційну сферу та функціонування організму в широкому соціальному контексті. Методи когнітивно-поведінкового підходу допомагають хворим усвідомити неконструктивні форми опанувальної поведінки, а також знайти альтернативні конструктивні та найоптимальніші для себе копінг-стратегії.

Аналіз результатів проведених психокорекційних заходів серед хворих, які перенесли ТІА, показав досто-

вірне зниження рівня вираженості тривожності, поліпшення фізичного самопочуття, розширення діапазону емоційного реагування і репертуару конструктивних копінг-стратегій. Однак не спостерігалось досить стійких змін у ціннісно-смысловій сфері, які вимагають більш тривалого часу для психокорекційного впливу.

Висновки

1. Після перенесеної транзиторної ішемічної атаки у хворих виявлялись ознаки перебування у стані хронічного психічного стресу, що підтверджувалось високими рівнями реактивної та особистісної тривожності.

2. Встановлено, що внаслідок перенесення транзиторної ішемічної атаки у пацієнтів змінювались копінг-стратегії в бік зменшення ступеня адаптивності. Найбільше страждали емоційні, що тягнуть за собою когнітивні стратегії. Це виражалось у появі непродуктивних та слабопродуктивних способів реагування. На цьому тлі виявляли деяке покращення продуктивності поведінкових стратегій.

3. Перенесена транзиторна ішемічна атака призводить до зниження якості життя у більшості сфер особистісного характеру. З одного боку, це є наслідком перебування в стані хронічного психічного стресу перед загрозою повторного нападу і розвитку інсульту. З іншого — причиною є дезадаптація через необхідність змін своєї поведінки і способів життя. Це, в свою чергу, призводить до внутрішнього спротиву в руйнуванні звичних стереотипів та відсутності відповідних стратегій компенсаторної поведінки.

4. Встановлена підвищена значимість показників якості життя, особливо особистісного характеру, що може бути пов'язано з обмеженнями через наявність хвороби.

5. Проведення індивідуальної психокорекції пацієнтів після транзиторної ішемічної атаки залежно від особистісних утруднень процесів адаптації дозволило досягти значних результатів у покращенні їх адаптації.

Подальші дослідження будуть спрямовані на розробку системи психокорекційних заходів для супроводу хворих після транзиторних судинних катастроф, що є важливим для вторинної профілактики порушень мозкового 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. Віничук С.М., Фартушина О.Є. Епідеміологія транзиторних ішемічних атак у структурі гострих порушень мозкового кровообігу в Україні та інших країнах. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017. № 5. С. 105-111.
2. Mukharovska I.R., Markova M.V., Yavorska T. Роль стресового ризику у розвитку та перебігу цереброваскулярної патології. *Психосоматична медицина та загальна практика*. 2018. Т. 3. № 3.

3. Федак Б.С. Эмоциональные нарушения у больных с распространенными соматическими заболеваниями. *Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина*. 2017. № 1–2(05). С. 66–72.
4. Федак Б.С. Феноменология астенических проявлений у больных с острыми состояниями терапевтического профиля. *Медицина психология*. 2015. Т. 10. № 1. С. 69–72.
5. Михайлов В.Б. Система дифференціованої психотерапевтичної корекції в комплексному лікуванні неспсихотичних психічних розладів у хворих, що перенесли інфаркт міокарда та ішемічний мозковий інсульт. *Український вісник психоневрології*. 2012. № 20. Вип. 3. С. 122–123.
6. Фартушина О.Є. Транзиторні ішемічні атаки. К.: ВД «Авіцена», 2014. 216 с.
7. Безсмертна Г.В., Безсмертний Ю.О. Порівняльний аналіз факторів ризику та клінічних показників тяжкості стану пацієнтів із транзиторними ішемічними атаками та в різні періоди ішемічного інсульту. *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 19. № 4(76).
8. Фартушина О.Є., Віничук С.М. Модифікація поведінкових чинників ризику як складової первинної профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту. *Український медичний часопис*. 2014. № 6. С. 42–44.
9. Сарвир И.Н. Особенности эмоционально-аффективной сферы у больных с острыми сердечно-сосудистыми и сосудисто-мозговыми заболеваниями. *Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина*. 2017. № 1–2. С. 21–27.
10. Віничук С.М., Фартушина О.Є. Дифференціоване лікування транзиторних ішемічних атак — ефективний спосіб профілактики повторних гострих церебральних подій. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014. № 6. С. 87–92.
11. Віничук С.М., Фартушина О.Є. Рання реабілітація після гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. № 8. С. 34–39.
12. Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Міщенко В.М. Транзиторні ішемічні атаки. Сучасні аспекти діагностики, лікування та профілактики. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017. № 1(87). С. 25–32.
13. Гребень Н.Ф. Психологические тесты для профессионалов. Минск: Современная школа, 2007. 496 с.
14. 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.
15. Психология здоровья. Учебник для вузов. Под ред. Г.С. Никифорова. СПб.: Питер, 2006. 607 с.
16. Роджерс К. Клиент-центрированная психотерапия. Теория, современная практика и применение. Психотерапия. 2007. 558 с.
17. Лоуэн А. Терапия, которая работает с телом. СПб.: Речь, 2000. 291 с.
18. Сандомирский М.Е. Психосоматика и телесная психотерапия. М.: Независимая фирма «Класс». 2005. 592 с.
19. Бек А. и др. Когнитивная психотерапия расстройств личности. СПб.: Питер, 2016. 448 с.
20. Винокур В.А., Новикова И.А. Системный анализ процесса интеграции в психотерапии. *Экология человека*. 2015. № 4. С. 58–64.

Отримано/Received 11.06.2020

Рецензовано/Revised 03.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 13.07.2020 ■

Загуровский В.М.¹, Калайтан Н.А.², Строна Е.В.³¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина² Национальный аэрокосмический университет им. Н.Е. Жуковского «Харьковский авиационный институт», г. Харьков, Украина³ Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Стресс и качество жизни после перенесенной транзиторной ишемической атаки

Резюме. *Актуальность.* Преходящие ишемические атаки являются одним из вариантов развития острых нарушений мозгового кровообращения и занимают значительное место среди патологии нервной системы. В качестве осложнений они характерны для течения гипертонической болезни. В клиническом течении атак отсутствует визуализация очагов поражения мозга и наблюдается инволюция неврологической симптоматики в течение 24 часов. Преходящие ишемические атаки являются неотложным состоянием, вызывают значительную стрессовую реакцию личности, которая оставляет после себя изменения в психической сфере. Исследование этих факторов крайне недостаточно, хотя они имеют большой вес для прогноза и проведения своевременной адекватной психокоррекции в составе профилактики развития повторных ишемических проявлений. **Цель:** работа направлена на изучение характеристик воздействия на сферы личности стрессового состояния после перенесенной транзиторной ишемической атаки у больных гипертонической болезнью и способов их психокоррекции. **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 114 больных гипертонической болезнью II–III стадии в возрасте от 55 до

65 лет, среди которых 59 перенесли транзиторную ишемическую атаку с госпитализацией. Протокол исследования был составлен в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование проведено в амбулаторных условиях через 30–45 дней после выписки из больницы. Для обследования применяли клинико-патологическое исследование, психодиагностическое исследование с использованием методик: шкала Спилберга — Ханина для определения тревожности, тест «Диагностика копинг-стратегий Хайма», опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения. Результаты обрабатывались статистическими методами с вычислением достоверности. **Результаты.** После перенесенной транзиторной ишемической атаки у больных обнаружили признаки хронического психического стресса, что подтверждалось высокими уровнями реактивной и личностной тревожности. Установлено, что в результате перенесенной транзиторной ишемической атаки у пациентов менялись копинг-стратегии в сторону уменьшения степени адаптивности. Больше изменялись эмоциональные, а за ними — когнитивные стратегии, что выражалось в появлении непродуктивных и слабопродуктивных способов реагирова-

ния. На этом фоне наблюдали увеличение продуктивных поведенческих стратегий. У больных также наблюдалось снижение качества жизни в большинстве сфер. Возможно, это было следствием хронического психического стресса перед угрозой повторного приступа и инсульта, наличием дезадаптации из-за необходимости изменений поведения и образа жизни. К этому приводили внутреннее сопротивление, разрушение привычных стереотипов и отсутствие соответствующих стратегий компенсаторного поведения.

Установлена повышенная значимость показателей качества жизни, особенно личностного характера, что связано с ограничениями из-за наличия болезни. Проведение индивидуальной психокоррекции после транзиторной ишемической атаки позволило достичь значительных результатов в улучшении адаптации пациентов.

Ключевые слова: транзиторная ишемическая атака; гипертоническая болезнь; дезадаптация; стресс; качество жизни; психокоррекция

V.M. Zagurovsky¹, N.L. Kalaytan², Y.V. Strona³

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

² National Aerospace University M. Zhukovsky "Kharkiv Aviation Institute", Kharkiv, Ukraine

³ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Stress and quality of life after suffering a transient ischemic attack

Abstract. Background. Transient ischemic attack is a type of acute cerebrovascular accident and is on a significant place among the pathologies of the nervous system. As complications, it is characteristic for hypertension. In the clinical course of attacks, there is no visualization of foci of brain damage and there is an involution of neurological symptoms within 24 hours. Transient ischemic attack is an emergency causing a significant stressful reaction of the person, which leads to changes in the mental sphere. The study of these factors is extremely insufficient, although they have a quite large weight for predicting and conducting timely adequate psychocorrection as a part of the prevention of recurrent ischemic manifestations. The work is aimed at studying the characteristics of the impact of the stressful state on the spheres of the personality after a transient ischemic attack in people with hypertension, and methods of psychocorrection. **Materials and methods.** The study involved 114 patients with hypertension grade II–III aged 55 to 65 years, of which 59 suffered a transient ischemic attack with hospitalization. The study protocol was compiled in accordance with the Declaration of Helsinki. 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 psycho-diagnostic one with the following methods: the Spilberger-Hanin scale for determining anxiety, the test “Diagnosis of Heim coping

strategies”, and World Health Organization quality of life questionnaire. The results were processed by statistical methods minus reliability. **Results.** After a transient ischemic attack, patients reported signs of chronic mental stress, which was confirmed by high levels of reactive and personal anxiety. It was found that as a result of a transient ischemic attack, the coping strategies changed towards decreasing the degree of adaptability. Emotional ones changed mostly, followed by cognitive strategies. This was expressed in the appearance of non-productive and poorly productive response methods. Against this background, an increase in productive behavioral strategies was observed. Patients showed a decrease in the quality of life in most areas. Perhaps, this was the result of chronic mental stress from the threat of a recurrent attack and stroke, the presence of maladaptation due to the need for changes in behavior and lifestyles. This led to internal resistance, the destruction of familiar stereotypes and the lack of appropriate strategies for compensatory behavior. An increased importance of the quality of life indicators was detected, especially of a personal nature, which is associated with limitations due to the presence of the disease. An individual psychocorrection after a transient ischemic attack made it possible to achieve significant results in improving the adaptation of these patients.

Keywords: transient ischemic attack; hypertonic disease; maladaptation; stress; quality of life; psychocorrection

Аспекти застосування транексамової кислоти в пацієнтів із політравмою

Резюме. *Актуальність.* У статті проаналізовано особливості застосування транексамової кислоти в пацієнтів із політравмою. **Мета дослідження:** вивчити дані літератури щодо ефективності застосування транексамової кислоти в пацієнтів із політравмою та проаналізувати частоту переливання компонентів крові в пацієнтів із політравмою залежно від часу призначення транексамової кислоти після отримання травми. **Матеріали та методи.** Проведене ретроспективне когортне дослідження, до якого було включено 40 пацієнтів віком від 22 до 56 років із політравмою. Усіх пацієнтів було розподілено на 2 групи: I група — пацієнти, в яких застосовували транексамову кислоту до 3 годин після виникнення політравми, та II група — хворі, які приймали транексамову кислоту в часовому проміжку 3–8 годин після виникнення політравми. **Результати.** Основною багатфакторною умовою для виникнення ранньої коагулопатії в пацієнтів із політравмою є поєднання шоку, спричиненого кровотечею, та ушкодження тканин, що призводить до генерації тромбін-тромбомодулінового комплексу, активації антикоагулянтної та фібринолітичної систем. У пацієнтів, включених до аналізу даних у нашому дослідженні, основними причинами політравми були: дорожньо-транспортна пригода — у 34 пацієнтів (85 %), падіння з висоти — у 6 пацієнтів (15 %). Середній вік пацієнтів I групи становив $39,2 \pm 17,3$ року, у II групі — $41,9 \pm 12,8$ року. До дослідження увійшли 29 чоловіків та 11 жінок. Не виявлено вірогідних відмінностей у тяжкості стану, структурі компонентів поліорганної недостатності, антропометричних характеристиках пацієнтів обох груп. Ми встановили, що в I групі пацієнтів переливання еритроцитарної маси та свіжозамороженої плазми проводили в 14 випадках із 26, що становило 53 % від усіх випадків політравми в даній групі. У II групі пацієнтів переливання компонентів крові проводили в 9 випадках із 14, тобто в 64 % від усіх випадків із даної групи. Відповідно, частота переливання компонентів крові в пацієнтів II групи на 11 % вище порівняно з пацієнтами I групи ($p \geq 0,05$). **Висновки.** Отримані нами попередні результати свідчать, що введення транексамової кислоти до 3 годин після виникнення політравми може знижувати частоту гемотрансфузій.

Ключові слова: політравма; кровотеча; транексамова кислота

Вступ

Відомо, що неконтрольована посттравматична кровотеча залишається провідною причиною смерті в пацієнтів із політравмою, а в третини цих пацієнтів при надходженні в стаціонар діагностують коагулопатію [1]. Вона є складовою «тріади смерті», до якої також входять такі патофізіологічні процеси, як гіпотермія й ацидоз. У тих пацієнтів, у яких розвивається коагуло-

патична кровотеча на тлі патологічної тріади політравми, летальність становить близько 90 % [2].

Метою дослідження було вивчити дані літератури щодо ефективності застосування транексамової кислоти в пацієнтів із політравмою та проаналізувати частоту переливання компонентів крові в пацієнтів із політравмою, залежно від часу призначення транексамової кислоти після отримання травми.

Матеріали та методи

До дослідження було включено 40 пацієнтів віком від 22 до 56 років, які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології з ліжками інтенсивної терапії КНП «8-ма міська клінічна лікарня» м. Львова в період із 01.01.2018 р. по 31.12.2018 р. із діагнозом «політравма». Дизайн дослідження — ретроспективне когортне. Для аналізу показників пацієнти були ретроспективно розподілені на дві групи, що вірогідно не відрізнялися між собою за такими показниками, як вік, стать, тяжкість стану, ступінь крововтрати. Обчислення проводили з використанням пакета прикладних статистичних програм Microsoft Excel (2016). Різницю показників вважали вірогідною при значенні $p < 0,05$.

До I групи увійшли 26 пацієнтів із політравмою, транексамова кислота яким була введена до 3 годин після травми, до II групи — 14 пацієнтів із політравмою, транексамова кислота яким була введена в проміжок від 3 до 8 годин після травми. Жоден пацієнт не отримав транексамову кислоту на догоспітальному етапі. Критерії включення в дослідження: пацієнти з політравмою, крововтрата яких становила більше 500 мл, що супроводжувалось тахікардією більше 120 уд/хв, вік від 18 до 60 років. Критеріями виключення з дослідження були наявність вроджених порушень у системі гемостазу та агональний стан при надходженні на лікування.

Результати та обговорення

Основними багатofакторними умовами для виникнення ранньої коагулопатії в пацієнтів із політравмою є поєднання шоку, спричиненого кровотечею, та ушкодження тканин, що призводить до генерації тромбін-тромбомодулінового комплексу, активації антикоагулянтної та фібринолітичної систем [3]. Згідно з даними міжнародного рандомізованого дослідження CRASH-2, в якому брали участь 13 273 пацієнти з травматичними кровотечами, було виявлено, що застосування транексамової кислоти

значно знижує рівень летальності [4]. Тому актуальним питанням є часові межі доцільного застосування транексамової кислоти на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах надання допомоги пацієнтам із політравмою. З аналізу інформації, що надають бригади екстреної медичної допомоги, які доставляють пацієнта до лікарні, відомо, що близько 90 % всіх пацієнтів не отримують транексамової кислоти на догоспітальному етапі. Разом із тим до оснащення бригаад входить даний препарат, тому жодних перешкод для його раннього застосування в Україні немає. Але проблема залишається не вирішеною на рівні кожного конкретного пацієнта — він не отримує раннього призначення транексамової кислоти, в кращому разі даний препарат буде введено на госпітальному етапі. Таким чином, питання про час застосування транексамової кислоти після отримання пацієнтом політравми з кровотечею залишається актуальним та не вирішеним в Україні.

Відомо, що транексамова кислота є синтетичним аналогом лізину, котрий інгібує перетворення плазміногену в плазмін, а у високих дозах знижує активність самого плазміну. Внаслідок цього відбувається пригнічення лізису згустка і, відповідно, знижується ризик розвитку вторинної кровотечі в першу добу після формування тромба в ділянках ушкодження тканин. Активність транексамової кислоти значно вища (приблизно в 10 разів) порівняно з амінокапроною кислотою [5].

Серед пацієнтів, включених до аналізу даних у нашому дослідженні, основними причинами політравми були: дорожньо-транспортна пригода — у 34 пацієнтів (85 %), падіння з висоти — у 6 пацієнтів (15 %). Середній вік пацієнтів I групи становив $39,2 \pm 17,3$ року, в II групі — $41,9 \pm 12,8$ року. До дослідження увійшли 29 чоловіків та 11 жінок. Не виявлено вірогідних відмінностей у тяжкості стану, структурі компонентів поліорганної недостатності, антропометричних характеристиках пацієнтів обох груп.

Ми встановили (рис. 1), що в I групі пацієнтів переливання еритроцитарної маси та свіжозамороженої плазми проводили в 14 випадках із 26, що становило 53 % від усіх випадків політравми в даній групі. У II групі пацієнтів переливання компонентів крові проводили у 9 випадках із 14, тобто в 64 % від усіх випадків із даної групи. Відповідно, частота переливання компонентів крові в пацієнтів II групи на 11 % вища порівняно з пацієнтами I групи ($p \geq 0,05$).

Аналіз даних дослідження CRASH-2 засвідчив, що раннє введення транексамової кислоти (≤ 1 год після травми) знижує ризик смерті внаслідок крововтрати на 2,5 %, у проміжку між 1-ю та 3-ю годинами після травми — лише на 1,3 %, а через 3 години — збільшує ризик смерті внаслідок кровотечі на 1,3 % [6]. Згідно з європейськими рекомендаціями з менеджменту масивних кровотеч та коагулопатій внаслідок травм [7], не рекомендується введення транексамової кислоти вже через 3 години після травми, а в нашому дослідженні такі випадки були — 14 із 40

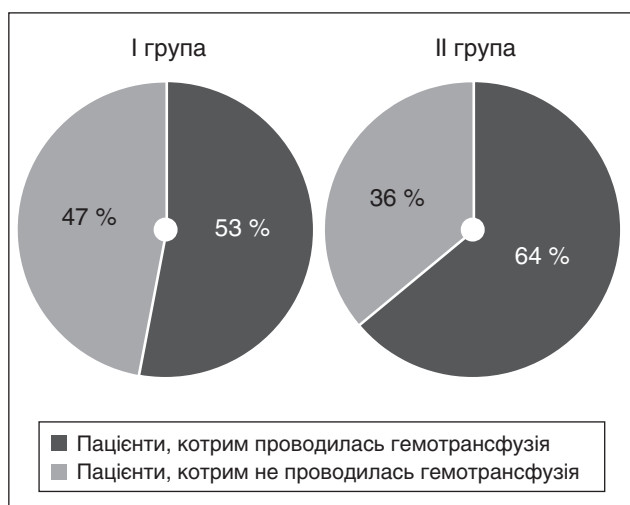


Рисунок 1. Частота переливання компонентів крові в пацієнтів I та II груп

(35 %). За літературними даними, найкращий результат від застосування транексамової кислоти спостерігається в пацієнтів, яким вона була введена як найшвидше, а її ефективність зменшується на 10 % кожні наступні 15 хв від моменту отримання травми [8]. Вищенаведені рекомендації можуть здаватись очевидними у світлі доказів ефективності, проте існують автори, котрі пропонують вводити транексамову кислоту тільки найтяжчим пацієнтам із політравмою. Наприклад, у пацієнтів із коагулопатією, індукованою політравмою, Napolitano та ін. автори рекомендують застосовувати транексамову кислоту лише «у дорослих пацієнтів із політравмою з тяжким геморагічним шоком (систоличний артеріальний тиск ≤ 75 мм рт.ст.), з наявними предикторами фібринолізу або з відомим фібринолізом за допомогою тромбеластографії (LY30 > 3 %)» [9]. У реаліях нашої клінічної практики визначення активності фібринолізу часто є недоступним, тому варто враховувати власне клінічні показання до застосування даного препарату в пацієнтів із геморагічним шоком внаслідок політравми. З урахуванням того, що транексамова кислота зменшує частоту виникнення повторних кровотеч, а її раннє введення є ефективним, інші автори стверджують, що потрібно вводити її ще до того часу, коли артеріальний тиск знизиться до небезпечно низького рівня. Пацієнти з високим ризиком смерті мають найкращі результати від використання транексамової кислоти, оскільки абсолютні переваги зростають із збільшенням ризику [10]. Окрім того, варто пам'ятати, що якщо травматична кровотеча триває й артеріальний тиск знижується, це може призвести до порочного кола гіперперфузії тканин та гіпоксії, що призведе до дефекту згортання крові та тяжчої кровотечі. Адже відомо, що тканинний активатор плазміногену (t-PA) зберігається всередині ендотелію судин у секреторних органелах, так званих тільцях Вайбеля — Паладе. Оскільки судинний ендотелій містить попередньо сформовані запаси t-PA, фібриноліз може розвинути швидко у відповідь на фібринолітичні тригери. Низка стимулів може викликати вивільнення t-PA з тілець Вайбеля — Паладе, включаючи гіпоксію, травму чи медіатори запалення. Гіперперфузія тканини може спричинити масивне вивільнення t-PA, що призведе до системного фібринолізу [11]. Проаналізувавши дані дослідження Cal-PAT, стає очевидним, що введення транексамової кислоти на догоспітальному етапі знижує введення загального обсягу препаратів крові на три одиниці, що значно знижує вартість лікування даного пацієнта [12].

Таким чином, дані літератури й отримані нами дані є визначальними щодо вибору стратегії введення транексамової кислоти при політравмі. Слід вживати ранні заходи щодо зменшення кровотечі, а раннє введення транексамової кислоти може знижувати частоту гемотрансфузій та, відповідно, фармакоекономічну складову лікування пацієнта, а також дозволить зменшити кількість ускладнень, що асоційовані з трансфузіями продуктів крові.

Висновки

Отримані нами попередні результати свідчать, що введення транексамової кислоти до 3 годин після виникнення політравми може знижувати частоту гемотрансфузій.

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

Список літератури

1. Davenport R.A., Guerreiro M., Frith D. et al. Activated protein C drives the hyperfibrinolysis of acute traumatic coagulopathy. *Anesthesiology*. 2017. 126(1). 115–127.
2. Tarabrin O., Shcherbakov S., Gavrychenko D. et al. How to control the coagulation disorders? *European Journal of Anaesthesiology*. 2013. 30. Suppl. 51. 92.
3. Hagemo J.S., Stanworth S., Juffermans N.P. et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicenter observational study. *Crit. Care*. 2014. 18(2). 52.
4. Roberts I., Shakur H., Coats T. et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol. Assess.* 2013. 17(10). 1–79.
5. Pabinger I., Fries D., Schochl H., Streif W., Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2017 May. 129(9, 10). 303–316.
6. Roberts I., Shakur H., Afolabi A. et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011. 377(9771). 1096–1101, e1091–1092. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60278-X.
7. Spanh D.F., Bouillon B., Cerny V. et al. The European guideline on management bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care*. 2019.
8. Gayet-Ageron A., Prieto-Merino D., Ker K. et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*. 2018. 391(10116). 125–132.
9. Napolitano L., Cohen M., Cotton B., Schreiber M., Moore E. Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013. 74. 1575–1586.
10. Ker K., Prieto-Merino D., Roberts I. Systematic review, metaanalysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *B. J. Surg.* 2013. 100. 1271–1279.
11. Lowenstein C.J., Morrell C.N., Yamakuchi M. Regulation of Weibel-Palade body exocytosis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2005. 15. 302–308.
12. Neeki M.M., Dong F., Toy J. et al. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Prehospital Traumatic Hemorrhagic Shock: Outcomes of the Cal-PAT Study. *West J. Emerg. Med.* 2017. 18(4). 673–683. doi: 10.5811/westjem.2017.2.32044.

Отримано/Received 01.02.2020

Рецензовано/Revised 07.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.07.2020 ■

Вышинская М.Б.

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

Аспекты применения транексамовой кислоты у пациентов с политравмой

Резюме. Актуальность. В статье проанализированы особенности применения транексамовой кислоты у пациентов с политравмой. **Цель исследования:** изучить данные литературы об эффективности применения транексамовой кислоты у пациентов с политравмой и проанализировать частоту переливания компонентов крови у пациентов с политравмой в зависимости от времени назначения транексамовой кислоты после получения травмы. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 40 пациентов в возрасте от 22 до 56 лет с политравмой. Всех пациентов разделили на 2 группы: I группа — пациенты, у которых применяли транексамовую кислоту до 3 часов после возникновения политравмы, и II группа — больные, которые принимали транексамовую кислоту во временном промежутке 3–8 часов после возникновения политравмы. **Результаты.** Основным многофакторным условием для возникновения ранней коагулопатии у пациентов с политравмой является сочетание шока, вызванного кровотечением, и повреждения тканей, что приводит к генерации тромбин-тромбомодулинового комплекса, активации антикоагулянтной и фибринолитической систем. У пациентов, включенных в анализ данных в нашем исследовании, основ-

ными причинами политравмы были: дорожно-транспортное происшествие — у 34 пациентов (85 %), падение с высоты — у 6 пациентов (15 %). Средний возраст пациентов I группы составил $39,2 \pm 17,3$ года, во II группе — $41,9 \pm 12,8$ года. В исследование вошли 29 мужчин и 11 женщин. Не выявлено достоверных различий в тяжести состояния, структуре компонентов полиорганной недостаточности, антропометрических характеристиках пациентов обеих групп. Мы установили, что в I группе пациентов переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы проводили в 14 случаях из 26, что составило 53 % от всех случаев политравмы в данной группе. Во II группе пациентов переливание компонентов крови проводили в 9 случаях из 14, то есть в 64 % от всех случаев из данной группы. Соответственно, частота переливания компонентов крови у пациентов II группы на 11 % выше по сравнению с пациентами I группы ($p \geq 0,05$). **Выводы.** Полученные нами предварительные результаты свидетельствуют, что введение транексамовой кислоты до 3 часов после возникновения политравмы может снижать частоту гемотрансфузий.

Ключевые слова: политравма; кровотечение; транексамовая кислота

M.B. Vyshynska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Aspects of tranexamic acid use in patients with severe trauma

Abstract. Background. The article analyzes the impact of tranexamic acid use on the frequency of transfusion of blood components in patients with polytrauma. The purpose of our study was to find out the literature data on the use of tranexamic acid in patients with polytrauma and to analyze the frequency of blood components transfusion in patients with polytrauma, depending on time after injury onset. **Materials and methods.** We completed a retrospective cohort study and included 40 patients aged 22–56 years old with polytrauma. All patients were divided into group I — those who received tranexamic acid up to 3 hours after the onset of polytrauma and group II — tranexamic acid was administered within 3–8 hours after the onset of polytrauma. **Results.** The main multifactorial factors which lead to early coagulopathy in patients with polytrauma are the combination of hemorrhagic shock and tissue injury, which leads to the generation of a thrombin-thrombomodulin complex, activation of anticoagulant and fibrinolytic systems. Among the patients

included in the data analysis in our study, the main causes of polytrauma were: traffic accidents — in 34 patients (85 %), falls from a height — in 6 patients (15 %). The mean age of patients in group I was 39.2 ± 17.3 years, in group II — 41.9 ± 12.8 years ($p = 0.23$). The study included 29 men and 11 women. There were no significant differences in the injury severity, the components of multiple organ failure, and anthropometric characteristics in both groups. We found that in group I, transfusions of erythrocyte mass and fresh frozen plasma were performed in 14 cases out of 26 (53 % of all cases of polytrauma in this group). In group II blood transfusions were completed in 9 cases of 14 (64 % of all cases in this group). The rate of transfusion of blood components in group II was 11 % higher than in group I ($p \geq 0.05$). **Conclusions.** Our preliminary findings indicate that the administration of tranexamic acid up to 3 hours after polytrauma may reduce the incidence of hemotransfusions.

Keywords: polytrauma; bleeding; tranexamic acid

УДК 616.711-007.55-07-089.163-089.5-036:615.013.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216516>Барса М.М.^{1,2}, Семенчук К.П.², Підгірний Я.М.¹¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна² Рівненська обласна клінічна лікарня, м. Рівне, Україна

Періопераційний менеджмент хірургічної корекції сколіотичної деформації хребта та застосування фармакокінетичного та фармакодинамічного підходів у дозуванні препаратів для анестезії

Резюме. *Актуальність.* Анестезіологія давно стала мультидисциплінарною наукою та набуває все більше рис періопераційної медицини. Підтвердженням цього є розробка та імплементація протоколів ERAS в анестезіологію. Сучасні досягнення в розумінні принципів фармакодинаміки та фармакокінетики дозволяють точно підібрати дозу препарату для досягнення потрібної концентрації в місці дії, уникаючи занадто глибокої анестезії, та створення умов для адекватної роботи нейрофізіологічного моніторингу під час оперативного втручання. **Мета дослідження:** адаптувати періопераційний менеджмент сколіотичної деформації хребта до рекомендацій ERAS та запровадити фармакокінетичний та фармакодинамічний підхід при дозуванні препаратів для знеболювання та седації. **Матеріали та методи.** Було проведено 40 планових операційних втручань із приводу сколіотичних та інших деформацій хребта. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від методу дозування та введення фентанілу інтраопераційно: 1-ша група — пацієнти, яким фентаніл вводився кожні 15–20 хв у дозі 100–200 мкг, та 2-га група — пацієнти, яким фентаніл вводився інфузійно до досягнення концентрації в місці дії 3–6 нг/мл. Оцінювалась кількість введеного фентанілу за годину операційного втручання, а також фіксувався час відлучення пацієнта від апарату штучної вентиляції легень (ШВЛ). **Результати.** При дозуванні фентанілу за цільовою концентрацією та інфузійному введенні його кількість становила 250 ± 50 мкг за годину, що значно відрізнялося від кількості введеного препарату шляхом болюсних ін'єкцій — 350 ± 50 мкг за годину. Тривалість післяопераційної ШВЛ при введенні фентанілу інфузійно за цільовою концентрацією була в межах $14,2 \pm 2,1$ хв, а при болюсному введенні сягала $25,3 \pm 6,8$ хв. **Висновки.** У роботі запропоновано й обгрунтовано необхідність імплементації протоколів ERAS для корекції сколіозів та запровадження фармакокінетичного та фармакодинамічного підходу при дозуванні препаратів для анестезії.

Ключові слова: сколіоз; періопераційна медицина; мультимодальна анестезія; фармакокінетика; фармакодинаміка

Вступ

Сколіотична деформація хребта призводить до багатьох патологічних змін та впливає на основні органи та системи організму. Зміни, що відбуваються в організмі пацієнта, ставлять перед анестезіологом непрості завдання для їх компенсації. Насамперед це декомпенсація системи дихання за рестриктивним

типом. Спотворення геометрії, зменшення рухомості грудної клітки та податливості легеневої паренхіми призводять до зниження життєвої ємності легень, що спричиняє збільшення роботи дихання, в результаті чого з'являється дихальна недостатність. Деформація хребта та грудної клітки призводить до компресії судин легень, легеневої гіпертензії та правошлуночкової

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

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

Для кореспонденції: Підгірний Ярослав Михайлович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: pidhirnyj-j@ukr.net

For correspondence: Jaroslav Pidhirnyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of anesthesiology and intensive therapy of faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: pidhirnyj-j@ukr.net

серцевої недостатності. У пацієнтів із рестриктивними ураженнями легень спостерігається зниження форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), співвідношення ОФВ₁ до ФЖЄЛ та загальної ємності легень. Серед всіх цих показників ОФВ₁/ФЖЄЛ є найбільш важливим у прогнозуванні тяжкості відлучення пацієнта від апарату штучної вентиляції легень (ШВЛ). До не менш важливих передопераційних предикторів подовженої ШВЛ відносять ОФВ₁ та ФЖЄЛ менше 40 % від належних, нервово-м'язовий сколіоз, кут Кобба більше 75–77°, виражену легенеvu гіпертензію та правошлуночкову серцеву недостатність.

Не менш небезпечні зміни відбуваються і в серцево-судинній системі. Через зміни геометрії грудної клітки, а також, нерідко, супутнє ураження міокарда спостерігається синусова тахікардія та/або порушення провідності у вигляді блокад на різних рівнях провідникової системи серця. Часто на електрокардіограмі (ЕКГ) спостерігаються зміни інтервалу ST, високий зубець R у V₁ та зубець Q у лівих грудних відведеннях. У деяких пацієнтів із боку анатомії серця діагностується пролапс мітрального клапана. Тому ехокардіографія (ЕхоКГ), ЕКГ та консультація кардіолога в доопераційному періоді обов'язкові. У пацієнтів зі сколіозами внаслідок синдрому Марфана спостерігаються недостатність мітрального та/або аортального клапана, аневризми висхідного відділу аорти. У пацієнтів зі сколіозами внаслідок міодистрофії Дюшена можуть розвинути дилатаційна кардіоміопатія, порушення провідності й аритмії (до 14 років — у третини, після 18 — практично у всіх). Тому важливо провести максимально повноцінний збір анамнезу життя та хвороби пацієнта та призначити повний спектр лабораторних та інструментальних методів обстеження (розгорнута спірометрія, рентгенографія шийного відділу хребта й органів грудної клітки, газовий склад крові, ЕКГ та ЕхоКГ, загальний аналіз крові та сечі, коагулограма, стан обміну заліза, вміст вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти, біохімічний профіль), залучити до підготовки пацієнта суміжних спеціалістів (кардіолога, пульмонолога, ендокринолога, невролога).

Крім проблем, пов'язаних із патологічними змінами в організмі, існують особливості проведення самого операційного втручання, що потребує великої уваги з боку анестезіолога. По-перше, це позиціонування пацієнта на операційному столі в положенні на животі. При неправильному укладанні пацієнта відбувається компресія черевної порожнини і, відповідно, нижньої порожнистої вени, що може призвести до затрудненого відтоку крові від епідуральних вен та збільшити крововтрату. Існують ризики пошкодження рогівки ока та плечових суглобів, тому необхідно повертати голову пацієнта кожні дві години або використовувати спеціальні подушки. По-друге, це велика інтраопераційна крововтрата, що може сягати 1500–3500 мл. Вени хребта мають досить розгалужену сітку і розташовуються у вигляді сплетень впродовж усього хребта, як зовні, так і всередині, вони приймають вени з тіл хребців, спинного мозку та його оболонки. Зупинити

кровотечу з цих вен та сплетень хірургу досить складно, тому максимальна кількість заходів повинна бути спрямована на запобігання кровотечі з них з урахуванням значної тривалості та травматичності операції, яка може сягати 6–7 годин, що часто призводить до тяжких інтра- та післяопераційних ускладнень. Не менш важливим фактором є величина металокоплекції, що може призвести до пошкодження центральної та периферичної нервової системи, а також те, що під час виконання деротаційного маневру часто виникає порушення серцевого ритму.

Більшість операційних втручань проводять із використанням нейрофізіологічного моніторингу (моніторинг викликаних потенціалів) або із застосуванням wake up test, що обмежує анестезіолога у використанні релаксантів та вимагає чіткого та правильного підбору доз анестетиків, щоб забезпечити достатнє знеболювання, не передозовуючи препаратами пацієнта.

Мета роботи: адаптувати періопераційний менеджмент хірургічної корекції сколіотичної деформації хребта до рекомендацій ERAS та запровадити фармакокінетичний/фармакодинамічний (ФК/ФД) підхід при дозуванні препаратів для анестезії. Спількою ERAS® опубліковано багато протоколів для періопераційного ведення пацієнтів у різних галузях медицини. Хірургічна корекція сколіозів, на нашу думку, потребує окремо розробленого протоколу ведення таких пацієнтів, тому що сколіотичні деформації мають свої особливості як оперативного лікування, так і анестезіологічного забезпечення пацієнтів.

Матеріали та методи

У 2018–2020 роках в Обласному центрі ортопедії, травматології та вертебології Рівненської обласної клінічної лікарні було проведено 40 планових операцій із приводу сколіотичних та інших деформацій хребта. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від методу дозування та введення фентанілу інтраопераційно:

- 1-ша — пацієнти, яким фентаніл вводився кожні 15–20 хв у дозі 100–200 мкг;
- 2-га — пацієнти, яким фентаніл вводився інфузійно до досягнення концентрації в місці дії — 3–6 нг/мл.

Фізичний статус пацієнтів за класифікацією ASA не перевищував другий клас. Середній індекс маси тіла був у межах 26,64 кг/м².

Усі пацієнти отримували однаково підготовку до операції. У премедикації застосовували парацетамол, декскетопрофен, ондансетрон, дифенгідрамін, дексаметазон, атропін, транексамову кислоту. Для індукції вводили пропофол, тіопентал, фентаніл, атракурію безилат, суксаметонію йодид. Після преоксигенації проводили інтубацію трахеї в покращеному положенні, далі пацієнта перевертали на живіт та проводили специфічне укладання пацієнта для запобігання компресії черевної порожнини. Операцію проведено під загальною інгаляційною анестезією севофлураном та інфузією дексмететомідину. Пацієнтам, яким проводили нейромоніторинг, релаксанти вводили лише для інтубації трахеї.

Здійснювали моніторинг показників артеріального, систолічного та діастолічного тиску, середнього артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, пульсоксиметрію.

З метою знеболювання в післяопераційному періоді пацієнти планово та погодинно отримували нестероїдні протизапальні препарати (парацетамол у комбінації з декскетопрофеном), проводили тромбопрофілактику залежно від ступеня ризику.

Оцінювалась кількість введеного фентанілу за годину операції, а також фіксувався час відлучення пацієнта від апарату ШВЛ.

Розрахунок швидкості введення препаратів для анестезії проводився за допомогою програмного забезпечення iTIVA plus Anesthesia. Оцінку вірогідності відмінностей середніх величин проводили за критеріями Стьюдента та Манна — Уїтні. Рівень значущості відмінностей прийнятий за $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Сколіоз є складною деформацією хребта, яка призводить до його бічного вигину та ротації, що супроводжується деформацією грудної клітки. Існують такі види сколіозів: ідіопатичний, нервово-м'язовий, вроджений, синдромний та набутий. Найбільш поширеною формою сколіозу (близько 65 %) є ідіопатична. Сколіотична деформація вражає обидві статі, підрозділяється за віком встановлення діагнозу — інфантильний, ювенільний, підлітковий та сколіоз дорослого. При розвитку нервово-м'язового (паралітичного) сколіозу знижується сила м'язів, а паралітичні та спастичні явища унеможливають утримання хребта в правильному положенні, що призводить до сколіотичної деформації. До основних причин виникнення нервово-м'язового (паралітичного) сколіозу належать нейропатії (верхній моторний нейрон — дитячий церебральний параліч, нижній моторний нейрон — поліомієліт, сирингомієлія) та міопатії. Найрідше зустрічається вроджений сколіоз, який спричиняється

дефектами формування хребців та ребер, у половини випадків пов'язаний з іншими вродженими аномаліями (VACTERL — Vertebral, Anorectal, Cardiovascular, Tracheoesophageal, Esophageal, Renal, Limb аномалії). Синдромний сколіоз спостерігається як складова частина різних синдромів (синдром Марфана, синдром Елерса — Данлоса, Osteogenesis imperfecta, нейрофіброматоз та VACTERL-асоціації) [1–3].

У результаті порівняння двох методів дозування та введення фентанілу отримали статистично вірогідні відмінності в кількості введеного препарату за годину операції (рис. 1). Так, при дозуванні фентанілу за цільовою концентрацією та інфузійному введенні його кількість становила 250 ± 50 мкг за годину, що значно відрізнялося від кількості введеного препарату шляхом болюсних ін'єкцій — 350 ± 50 мкг за годину.

Теж значуще відрізнялася тривалість відлучення від апарату ШВЛ (рис. 2). При введенні фентанілу інфузійно за цільовою концентрацією тривалість післяопераційної ШВЛ була в межах $14,2 \pm 2,1$ хв на відміну від болюсного введення, коли вона сягала $25,3 \pm 6,8$ хв.

На основі доступних джерел інформації ми пропонуємо наступну стратегію ведення пацієнтів, яким необхідна хірургічна корекція сколіотичної та інших деформацій хребта. Будь-який протокол ERAS складається з трьох частин — передопераційної підготовки, інтраопераційного ведення пацієнта та післяопераційної реабілітації.

На передопераційному етапі до найбільш важливих завдань анестезіолога належать підготовка пацієнта до оперативного втручання, а саме:

1. Інформування пацієнта про операцію, анестезію та реабілітацію, навчання пацієнта правильній поведінці на операційному столі та в післяопераційному періоді (переконати пацієнта в безпечності wake up test).
2. Повноцінне харчування пацієнта, ніякого голодування. Забезпечити прозору солодку рідину за 2 години до операції та тверду їжу за 6 годин.

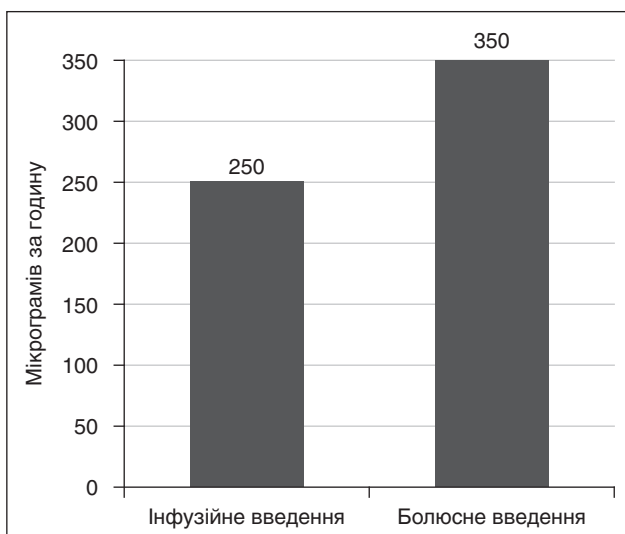


Рисунок 1. Кількість фентанілу, введеного за годину, залежно від способу дозування

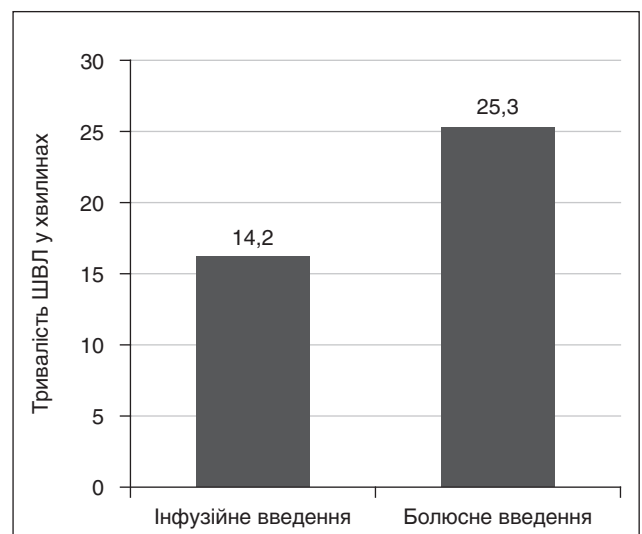


Рисунок 2. Тривалість відлучення від апарату ШВЛ у післяопераційному періоді

3. Антибіотикопрофілактика за годину до розрізу шкіри та до постановки центрального венозного катетера та сечового катетера. Повторна доза антибіотиків залежно від ходу операції та її тривалості. Група антибіотиків може відрізнятися, застосовується в основному друге покоління цефалоспоринів або амоксиклав. Обробку шкіри проводити спиртовим розчином хлоргексидину.

4. Тромбопрофілактика обов'язкова залежно від ступеня ризику. Якщо пацієнт приймає пероральні антикоагулянти, перевести на підшкірне або внутрішньовенне введення антикоагулянтів, які мають короткий період дії (Bridging therapy anticoagulation) [5].

5. Ніякої премедикації седативними препаратами.

6. Ніякої механічної підготовки шлунково-кишкового тракту.

7. Відмова від алкоголю та тютюну на 4 тижні.

8. Старанна підготовка хворого до можливої масивної крововтрати. Рекомендувати призначення еритропоєтину, препаратів заліза, фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ до оперативного втручання. Розглянути можливість заготовки автокрові для трансфузії в час операції.

9. Ретельна оцінка стану дихальної та серцево-судинної системи.

10. Активний спосіб життя до операції, госпіталізація в день операції.

Найважливіший етап періопераційного менеджменту — це інтраопераційне ведення пацієнта. На цьому етапі необхідно забезпечити:

1. Короткодійні анестетики із підбором дози за цільовою концентрацією для швидкого пробудження після анестезії. Препарати вибору — пропофол у комбінації з дексметомідіном. Севофлуран не протипоказаний, але при застосуванні необхідно використовувати з паралельною інфузією дексметомідину для зниження MAC (для зменшення впливу севофлурану на нейрофізіологічний моніторинг).

2. Мультиmodalна анестезія з парацетамолом та декскетопрофеном до операції та кожні 6 годин далі. Розглянути можливість внутрішньовенної інфузії лідокаїну в дозі 1,5–2,0 мг/кг/год. Прегабаліни до операції теж демонструють непоганий знеболюючий ефект, проте мають низку негативних наслідків та потребують високих доз [6].

3. Забезпечити мінімум два периферичні венозні доступи з катетером діаметром не менше 16–18G без рутинного використання центрального венозного катетера. Якщо все ж таки існує необхідність у постановці центрального венозного катетера, надати перевагу яремній вені під ультразвуковим контролем.

4. Короткодійні релаксанти для інтубації. При використанні нейромоніторингу не виключене проведення анестезії без використання релаксантів для забезпечення проведення викликаних потенціалів.

5. Нормотермія. Забезпечити підігрів хворих на будь-яку маніпуляцію: до подачі в операційну, під час інтубації, впродовж всієї операції та в післяопераційному періоді. Забезпечити підігрів інфузійних розчинів. Процес зсідання крові, як і кожна біохімічна реакція, є термозалежним процесом, тому інтраопераційна

гіпотермія призводить до збільшення крововтрати, периферичний спазм — до погіршення мікроциркуляції, а м'язовий тремор — до значного збільшення потреби в кисні.

6. BIS-моніторинг, інвазивне вимірювання артеріального тиску та моніторинг церебральної оксигенації, моніторинг нервово-м'язової провідності.

7. Збалансована та цільова інфузійна терапія, не перенавантажувати пацієнта рідиною [7]. Постійна та ретельна оцінка об'єму втраченої крові. При крововтраті проводити рестриктивну інфузійну терапію до зупинки кровотечі. Розпочати інфузію транексамової кислоти до оперативного втручання. Забезпечити контрольовану гіпотензію, однак не знижуючи середній артеріальний тиск нижче 70 мм рт.ст., для забезпечення адекватної перфузії життєво важливих органів. Уникати тривалої гіпотонії та, що дуже важливо, при хірургічній корекції сколіозів забезпечити нормальний артеріальний тиск чи навіть дещо підвищений під час самої корекції сколіозу та деротаційного маневру. На цьому етапі оперативного втручання необхідно запобігти ішемії спинного мозку та його корінців.

8. Проводити корекцію крововтрати збалансованими кристалоїдами. Не використовувати гіперосмолярний та фізіологічний розчин, уникати колоїдів. За наявності — використання тромбоеластографії. Розпочати гемотрансфузію при гемоглобіні 70–90 г/л. Розглянути необхідність застосування фібриногену або кріоприцепітату при фібриногені крові менше 1,5 г/л. Не забувати про призначення еритропоєтину, заліза, вітамінів В, С та фолієвої кислоти у відновному періоді.

9. З урахування вихідної дихальної недостатності вкрай важливою є протективна штучна вентиляція легень. Підтримувати Driving pressure менше 12–14 см Н₂О впродовж усього операційного втручання. Контроль газів крові та КЛС після повороту на живіт та кожні дві години в подальшому.

10. Забезпечити правильне положення пацієнта на столі. Для зменшення внутрішньоочного тиску голова може бути піднята під кутом близько 10°. Важливо не перетискати черевну порожнину, плечі не повинні бути відведеними під кутом більше 90°.

Останній етап, проте не менш важливий, — це післяопераційне ведення пацієнта. На цьому етапі важливо:

1. За відсутності протипоказань та ускладнень під час проведення операції та анестезії необхідне раннє відлучення від апарату штучної вентиляції легень. Це легко досягається при виконанні всіх попередніх рекомендацій.

2. Профілактика нудоти та блювання.

3. Не перенавантажувати рідиною, збалансована та цільова інфузійна терапія.

4. Раннє видалення катетерів — уретрального, центрального венозного та периферичного. Розглядати кожен із них як потенційне джерело інфікування.

5. Раннє пероральне харчування, бажано в день оперативного втручання.

6. Мультиmodalна анестезія. Найкращий шлях введення знеболюючих — пероральний.

7. Забезпечити ранню мобілізацію, найкраще за дві години після оперативного втручання.

8. Аудит та контроль за випискою пацієнта та розвитком ускладнень, раннє переведення на амбулаторне лікування.

У забезпеченні кінцевої мети у вигляді зменшення кількості ускладнень та ранньої виписки пацієнта зі стаціонару не останню роль відіграють дозування, швидкість та тривалість інфузії препаратів для анестезії. Ураховуючи вищесказане, ми пропонуємо запровадити використання ФК/ФД підходів для дозування деяких препаратів — фентанілу, пропофолу, дексметомідину. Такий підхід дозволяє оперативно та точно, згідно з парадигмами *precision medicine* та *personalized medicine* [8], вибирати режим дозування для конкретного пацієнта індивідуально та відповідно до особливостей операційного втручання та його етапу. Під час хірургічної корекції сколіотичної деформації це виключно важливо, оскільки мінімальне передозування або неправильний підбір дози анестетика ускладнить моніторинг викликаних потенціалів (нейрофізіологічний моніторинг) чи застосування *wake-up-тесту*.

ФК/ФД підхід поєднує два методи: фармакокінетичний — для визначення концентрації препарату в місці дії в конкретного пацієнта в будь-який момент часу і прогнозування його розвитку та фармакодинамічний — для оцінки ймовірності бажаного ефекту від розрахованої концентрації в місці дії в той же самий момент часу. Взаємодія препаратів, ефекти яких підсилюються фармакокінетично (фентаніл, наприклад, витісняє пропофол із зв'язку з білками крові) та фармакодинамічно (синергічна пригнічуюча дія опіатів та гіпнотиків на центральну нервову систему), також оцінюється кількісно та прогнозується в часі. Для анестезіологічних препаратів, що мають вузький терапевтичний проміжок, серйозні побічні дії і в яких відсутні надійні клінічні ознаки сили дії (артеріальний тиск та частота серцевих скорочень є сурогатними показниками), такий підхід є виключно важливим. На перший погляд, рішення фармакокінетичної складової просте: потрібно лише розрахувати навантажувальну дозу, абстрагувавши популяційні параметри конкретного пацієнта до якогось об'єму, і далі за допомогою інфузії чи повторних болюсних введень компенсувати кліренс (метаболізм та екскрецію) цього препарату. В дійсності анестезіолог стикається зі значно складнішою ситуацією, тому що препарати перерозподіляються до тканин та органів відповідно до їх перфузії та фізико-хімічних властивостей конкретного препарату. Здебільшого це описується тривимірною моделлю, де препарат, введений у судинне русло, перерозподіляється до добре перфузованого об'єму з невеликою ємністю й одночасно до слабоперфузованого об'єму великої ємності. Оскільки в судинному руслі діють хіба що препарати, які впливають на зсідання крові, чи вазоактивні медикаменти, існує гістерезис між введенням препарату та його дією (пік дії фентанілу — 3,6 хв, пропофолу — 2,2 хв, а ось для дексметомідину — 16 хв чи морфіну — 19 хв), і тому для його оцінки вводиться термін «додатковий об'єм» (або «біофаза» чи «місце дії»). Традиційний підхід до визначення концентрацій у рів-

новажному стані для анестезіології є неприйнятним ні за часом, ні за дозами, тому режим дозування анестезіологічних препаратів розраховується для псевдорівноважного стану, що стало можливим порівняно нещодавно, оскільки це вимагає складних фармакокінетичних розрахунків і постійної корекції режимів введення (ситуація чимось аналогічна до польоту сучасного винищувача, який є аеродинамічно нестійким і утримується в польоті завдяки безперервній корекції параметрів польоту, але це дає йому можливість за потреби швидко поміняти траєкторію польоту). Із розвитком інформаційних технологій ці розрахунки стали доступні в реальному масштабі часу безпосередньо біля пацієнта.

Зі стрімким розвитком сучасної фармакології анестезіологу стають доступні нові цікаві анестетики та їх ад'юванти. Одним із найбільш перспективних є дексметомідин. Проте чітке розуміння саме фармакодинаміки та фармакокінетики дозволяє чітко визначити, скільки, як довго та як швидко проводити інфузію. З одного боку, дексметомідин — цінний компонент анестезії для подібних операцій, що дозволяє комфортно проводити *wake-up-тест*, контролювану гіпотензію, зменшити потребу в опіатах та знизити системну запальну відповідь. З іншого — дексметомідин ускладнює проведення моніторингу викликаних потенціалів. У дослідженні Mahmoud [11] було показано, що надійний моніторинг викликаних потенціалів забезпечувався при цільовій концентрації дексметомідину нижче 0,4–0,6 нг/мл. Загальноприйнятий режим дозування дексметомідину (1 мг/кг за 10 хвилин, в подальшому — 0,5 мкг/кг/год) дає спочатку надто великий пік концентрації як у плазмі крові, так і в місці дії (2,36 та 1,35 нг/мл), який тільки протягом години знижується до 0,7 нг/мл, що є неприйнятним для моніторингу викликаних потенціалів. Також застосування дексметомідину за відсутності ФК/ФД підходу значно ускладнюється тою обставиною, що даний препарат має дуже великий гістерезис. Ураховуючи всі перераховані вище обставини, ми пропонуємо використовувати дексметомідин у комбінації з іншими анестетиками, які вводяться паралельно (пропофол, севофлуран). Це дозволяє використати менші концентрації кожного з них, одночасно поліпшивши якість анестезії.

Середні величини цільових концентрацій згаданих препаратів, на які ми орієнтуємось та які ми використовуємо, такі:

1. Фентаніл (Shafer, 1990 [14]):
 - Анальгезія — 1–2 нг/мл.
 - Ларингоскопія, інтубація трахеї, розріз шкіри — 4–5 нг/мл.
 - Найбільш травматичні моменти операції — 6–8 нг/мл (більше підвищувати не має сенсу, оскільки ізобла взаємодії «гіпнотик — опіат» виходить на горизонтальну ділянку).
 - Відновлення самостійного дихання — менше 2 нг/л.
2. Пропофол (Eleveld, 2018 [15]; варто зазначити, що кінетика даного препарату застосовує як точку відліку власне величини BIS, що використовується версією TIVAtrainer для iOs).

— Ларингоскопія, інтубація трахеї, розріз шкіри — 2,75–3 мкг/мл (при згаданій вище цільовій концентрації фентанілу).

— Відновлення свідомості — 1,5 мкг/мл.

3. Дексмедетомідин (Hannivoort, 2015 [16]) — 0,25–0,3 нг/мл.

4. Лідоканін (Kuipers, 2001) — 2–6 мкг/мл.

5. Транексамова кислота (Grassin-Delye, 2018 [12]) — 75–100 мкг/мл (максимально — 150 мкг/мл).

Оцінивши на практиці низку програм для розрахунку параметрів інфузії за цільовою концентрацією, ми виділяємо з них дві, які взаємно доповнюють одна одну: iTIVA plus Anesthesia та TIVATrainer. Для практичного застосування зручніша iTIVA plus Anesthesia (чудовий алгоритм вибору темпу інфузії за цільовою концентрацією, у якому можна додатково задавати час досягнення бажаної концентрації, voice assistant, який нагадує про зміну параметрів, можливість розрахунку вікової MAC для інгаляційних анестетиків, з використанням формули Marpleson, непоганий довідник цільових концентрацій анестезіологічних препаратів). Однак TIVATrainer зручніша для попереднього підбору та оцінки сценаріїв інфузії за цільовою концентрацією. Незважаючи на величезні можливості сучасних інформаційних технологій, обсяг інформації, яку потрібно аналізувати для оперативного та безпечного вибору режиму дозування, буде доцільним доручити це окремому члену команди — аналогічно нейрофізіологу, який проводить моніторинг викликаних потенціалів. Окремо зауважимо, що сумніви відносно юридичних аспектів застосування ФК/ФД підходу з використанням незалежного програмного забезпечення не мають під собою ніяких підстав, тому що легальні аспекти, які стримують застосування ФК/ФД підходу в деяких країнах, торкаються не суті методу, а власне автоматичної зміни параметрів інфузії. У нашому варіанті остаточне рішення відносно цих змін приймає лікар, використовуючи всі вказівки фармакопеї, але додатково керуючись даними розрахунку фармакокінетичних параметрів для конкретного пацієнта в реальному масштабі часу. Слід відмітити, що відсутність сучасних опіатів в Україні значно ускладнює проведення тривалих операцій. Термінальний період напіввиведення фентанілу (478 хв — більше, ніж у морфіну) та параметр, що характеризує безпеку постійної інфузії (контекстно залежний час напіввиведення), найгірші з усіх опіатів (альфентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, фентаніл), що використовуються інтраопераційно. Ліцензування реміфентанілу й інших сучасних опіатів в Україні значно полегшило б проведення анестезії при хірургічній корекції сколіозів та поліпшило б результати лікування.

Висновки

Розробка та імплементація протоколів ERAS для хірургічної корекції сколіотичної деформації хребта та запровадження ФК/ФД підходів при дозуванні препаратів для анестезії дозволять зменшити кількість інтра- та постопераційних ускладнень, забезпечити ранню мобілізацію пацієнта та швидке переведення його на амбулаторне лікування. Зі свого боку, адекватний періопераційний менеджмент на фоні реформування

медичної галузі в Україні буде мати ще й економічно вигідний результат для медичного закладу, де отримуватиме медичну послугу пацієнт.

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

Список літератури

1. Joseph A. Janicki, Benjamin Alman. Scoliosis: Review of diagnosis and treatment. *Paediatrics & Child Health*. Nov 2007. Vol. 12. Iss. 9. P. 771-776. Doi: <https://doi.org/10.1093/pch/12.9.771>.
2. Nachemson A.L., Peterson L.E. Effectiveness of treatment with a brace in girls who have adolescent idiopathic scoliosis. A prospective, controlled study based on data from the Brace Study of the Scoliosis Research Society. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1995. 77. P. 815-22.
3. Willers U., Normelli H., Aaro S., Svensson O., Hedlund R. Longterm results of Boston brace treatment on vertebral rotation in idiopathic scoliosis. *Spine*. 1993. 18. P. 432-435.
4. Morrissy R.T., Weinstein S.L. Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. P. 693-762.
5. Waldemar E. Wysokinski, Robert D. McBane II. Periprocedural Bridging Management of Anticoagulation Circulation. *Jul 2012*. Vol. 126. Iss. 4. 24. P. 486-490.
6. Di Feng, Juan Wei, Jing Luo, Yi-Yang Chen, Meng-Yi Zhu, Yu Zhang, Hua Yang. Preoperative single dose of pregabalin alleviates postoperative pain: systematic review and metaanalysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016. 9(6). P. 9665-9680.
7. Ehab Farag. *Anesthesia for Spine Surgery*. 2012. P. 25-38.
8. *Personalized Anaesthesia*. Ed. by Pedro L. Gambús. Cambridge University Press, 2019.
9. Hugh Hemmings, Talmage Egan. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Foundations and Clinical Application*. 2nd ed. Elsevier, 2018.
10. Anthony R. Absalom, Keira P. Mason. *Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions*. Springer International Publishing AG, 2017.
11. Mohamed Mahmoud et al. Susceptibility of Transcranial Electric Motor-evoked Potentials to Varying Targeted Blood Levels of Dexmedetomidine during Spine Surgery. *Anesthesiology*. 2010. 112. P. 1364-1373.
12. Grassin-Delye S. et al. Optimisation of the dosage of tranexamic acid in trauma patients with population pharmacokinetic analysis. *Anaesthesia*. 2018. 73. P. 719-729.
13. Kushagra Verma. A Comparison of Two Different Dosing Protocols for Tranexamic Acid in Posterior Spinal Fusion for Spinal Deformity: A Prospective, Randomized Trial. *International Journal of Spine Surgery*. Jan 2015. 9. P. 65.
14. Shafer S.L. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology*. 1990 Dec. 73(6). P. 1091-102.
15. Eleveld D.J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *BJA*. May 2018. Vol. 120. Iss. 5. P. 942-959.
16. Hannivoort L.N. Development of an Optimized Pharmacokinetic Model of Dexmedetomidine Using Target-controlled Infusion in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 2015 Aug. 123(2). P. 357-367.

Отримано/Received 23.07.2020

Рецензовано/Revised 02.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.08.2020 ■

Барса М.Н.^{1,2}, Семенчук К.П.², Пидгирний Я.М.¹

¹ Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

² Ровенская областная клиническая больница, г. Ровно, Украина

Периоперационный менеджмент хирургической коррекции сколиотической деформации позвоночника и применение фармакокинетических и фармакодинамических подходов в дозировке препаратов для анестезии

Резюме. *Актуальность.* Анестезиология давно стала мультидисциплинарной наукой и приобретает все больше черт периоперационной медицины. Подтверждением этого являются разработка и имплементация протоколов ERAS в анестезиологию. Современные достижения в понимании принципов фармакодинамики и фармакокинетики позволяют точно подобрать дозу для достижения нужной концентрации в месте действия, избегая слишком глубокой анестезии, и создания условий для адекватной работы нейрофизиологического мониторинга во время оперативного вмешательства. *Цель исследования:* адаптировать периоперационный менеджмент сколиотической деформации позвоночника к рекомендациям ERAS и ввести фармакокинетические и фармакодинамические подходы при дозировке препаратов для обезболивания и седации. *Материалы и методы.* Было проведено 40 плановых операционных вмешательств по поводу сколиотических и других деформаций позвоночника. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от метода дозирования и введения фентанила интраоперационно: 1-я группа — пациенты, которым фентанил вводили каждые 15–20 мин в дозе 100–

200 мкг, и 2-я группа — пациенты, которым фентанил вводили инфузионно до достижения концентрации в месте действия 3–6 нг/мл. Оценивалось количество введенного фентанила за час операционного вмешательства, а также фиксировалось время отлучения пациента от аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ). *Результаты.* При дозировке фентанила по целевой концентрации и инфузии его количество составляло 250 ± 50 мкг в час, что значительно отличалось от количества введенного препарата путем болезненных инъекций — 350 ± 50 мкг в час. Продолжительность послеоперационной ИВЛ при введении фентанила инфузионно по целевой концентрации была в пределах $14,2 \pm 2,1$ мин, а при болюсном введении достигала $25,3 \pm 6,8$ мин. *Выводы.* В работе предложены и обоснованы необходимость имплементации протоколов ERAS для коррекции сколиозов и внедрение фармакокинетического и фармакодинамического подходов при дозировке препаратов для анестезии.

Ключевые слова: сколиоз; периоперационная медицина; мультимодальная анестезия; фармакокинетика; фармакодинамика

М.М. Barsa^{1,2}, К.Р. Semenchuk¹, Я.М. Pidhirnyi¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Rivne Regional Clinical Hospital, Rivne, Ukraine

Perioperative management of scoliosis correction and application of pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches in dosing of anaesthetic drugs

Abstract. *Background.* Anesthesiology has already become multidisciplinary science and acquires more features of perioperative medicine. Confirmation of this is the development and implementation of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) protocols in various fields of medicine. In addition, current advances in understanding the principles of pharmacodynamics and pharmacokinetics make it possible to accurately select the dose of the drug in order to achieve the desired concentration at the site of action, avoiding too deep anesthesia and creating the conditions for adequate neurophysiological monitoring during surgery. The aim of our work is to adapt the perioperative management of scoliosis correction to the recommendations of ERAS, and to introduce pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches to the dosage of drugs for analgesia and sedation. *Materials and methods.* Forty patients, who underwent surgery for scoliosis and other spinal deformities, were randomly divided into two groups depending on the method of dosing and administration of fentanyl intraoperatively: group 1 — those who received fentanyl

every 15–20 minutes at a dose of 100–200 μg , and group 2 — patients who received fentanyl infusions to reach the concentration of 3–6 ng/ml at the site of action. The amount of fentanyl administered per hour of surgery was evaluated, and the time of weaning the patient from the ventilator was recorded. *Results.* When dosing fentanyl at the target concentration and during infusions, its amount was 250 ± 50 μg per hour that was significantly different from the amount of drug administered by bolus injection, which was 350 ± 50 μg per hour. The duration of postoperative ventilation with fentanyl infusion at the target concentration was within 14.2 ± 2.1 min in contrast to bolus management, where the duration of ventilation reached 25.3 ± 6.8 min. *Conclusions.* The study proposes and substantiates the need for the implementation of ERAS protocols for scoliosis correction and the introduction of pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches to the dosing of anesthetic drugs.

Keywords: scoliosis; perioperative medicine; multimodal anesthesia; pharmacokinetics; pharmacodynamics

Перова-Шаронова В.М.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна
Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», м. Львів, Україна

Вплив методів післяопераційного знеболювання на моторну функцію шлунково-кишкового тракту в дітей із перитонітом, ускладненим інтраабдомінальною гіпертензією

Резюме. *Актуальність.* Метод післяопераційного знеболювання може впливати на швидкість відновлення моторної функції шлунково-кишкового тракту, рівень інтраабдомінального тиску (ІАТ) і розвиток інтраабдомінальної гіпертензії (ІАГ). **Мета:** дослідити вплив методів післяопераційного знеболювання на моторну функцію кишечника в дітей з перитонітом, ускладненим ІАГ. **Матеріали та методи.** 115 дітей, яким були проведені оперативні втручання з приводу апендикулярного перитоніту, рандомізовано на групи залежно від методу післяопераційного знеболювання: «Опіоїди» ($n = 36$, внутрішньовенна інфузія морфіну), «Лідокаїн» ($n = 40$, внутрішньовенна інфузія лідокаїну), «ЕДА» ($n = 39$, епідуральна аналгезія). Залежно від рівня ІАТ і наявності органної дисфункції дітей кожної групи було поділено на підгрупи: «без ІАГ» (ІАТ < 10 мм рт.ст.), «ІАГ» (ІАТ > 10 мм рт.ст.) і «АКС» (абдомінальний компартмент-синдром, ІАГ з органною дисфункцією). Усім дітям у післяопераційному періоді проводилось вимірювання рівня ІАТ та оцінка швидкості відновлення моторної функції шлунково-кишкового тракту. **Результати.** У всіх підгрупах групи «ЕДА» час до відновлення перистальтики й перших випорожнень та об'єм залишку по назогастральному зонду були статистично значуще меншими порівняно з аналогічними показниками в підгрупах групи «Опіоїди» ($P < 0,05$). У підгрупах «ІАГ» і «АКС» групи «ЕДА» був також статистично значуще меншим час до перших випорожнень порівняно з аналогічними показниками підгруп групи «Лідокаїн» ($P < 0,05$). Статистично значуще меншими були час до відновлення перистальтики та об'єм залишку по назогастральному зонду в усіх підгрупах групи «Лідокаїн» порівняно з показниками групи «Опіоїди» ($P < 0,05$). Епізоди підвищення ІАТ > 10 мм рт.ст. значно частіше спостерігались у групі «Опіоїди», ніж у групах «Лідокаїн» та «ЕДА» ($P < 0,05$). Кількість епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст. мала пряму кореляцію зі швидкістю відновлення перистальтики в усіх групах, але сила такої кореляції була найбільш вираженою в групах «Опіоїди» ($r_s = 0,78$; $p = 0,001$ і $r_s = 0,76$; $p = 0,01$) і «Лідокаїн» ($r_s = 0,58$; $p = 0,008$ і $r_s = 0,95$; $p = 0,01$) і помірною — у групі «ЕДА» ($r_s = 0,39$; $p = 0,16$ і $r_s = 0,46$; $p = 0,43$). **Висновки.** ЕДА є оптимальним методом післяопераційного знеболювання в дітей з перитонітом, ускладненим ІАГ, що призводить до раннього відновлення моторної функції шлунково-кишкового тракту й запобігає подальшому зростанню ІАТ. Внутрішньовенна інфузія лідокаїну може бути використана як альтернативний метод знеболювання. Системна опіоїдна аналгезія має негативний вплив на моторику шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: інтраабдомінальна гіпертензія; внутрішньовенна інфузія лідокаїну; епідуральна аналгезія; опіоїдна аналгезія; діти

Вступ

Перитоніт є другою найчастішою причиною надходження у відділення інтенсивної терапії після тяжкої пневмонії, що становить 5,8–10 % госпіталізованих пацієнтів [1].

Інтраабдомінальний тиск (ІАТ) — це тиск, що встановився в черевній порожнині. Черевна порожнина є замкненим простором, що обмежений жорсткими (ребра, хребет і таз) і частково м'якими (черевна стінка й діафрагма) анатомічними структурами та вповнена переважно органами шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (шлунок, кишечник, печінка, селезінка, підшлункова залоза тощо), а також судинами й невеликою кількістю перитонеальної рідини. З огляду на те, що органи ШКТ займають найбільший простір у черевній порожнині, зміна їх об'єму при патологічних станах може суттєво впливати на рівень ІАТ. При збільшенні об'єму вмісту черевної порожнини та зниженні комплаєнсу черевної стінки рівень ІАТ експонентно зростає, що призводить до розвитку інтраабдомінальної гіпертензії (ІАГ) та абдомінального компартмент-синдрому (АКС) [2].

У педіатричній практиці ІАГ називають стійке або неодноразове підвищення ІАТ понад 10 мм рт.ст., а АКС — стійке або неодноразове підвищення ІАТ понад 10 мм рт.ст., що супроводжується появою нової органної дисфункції або погіршенням існуючої [3].

Взаємозв'язок між ІАТ і гастроінтестинальною дисфункцією вивчений недостатньо. Проте клінічні дані свідчать, що гастроінтестинальна дисфункція різного ступеня тяжкості розвивається у 80 % усіх тяжкохворих пацієнтів, з яких у 38 % вона супроводжується розвитком інтраабдомінальної гіпертензії [2]. Серед пацієнтів з хірургічною абдомінальною патологією ІАГ діагностується в 46 % випадків після екстреної лапаротомії і 41 % випадків — у післяопераційному періоді з приводу вторинного перитоніту [4, 5]. Смертність серед пацієнтів із вторинним перитонітом у світі становить близько 10 %, тоді як за умови невчасної діагностики й лікування ІАГ/АКС коливається в межах 75–100 % [5, 6].

Підвищення ІАТ призводить до елевації діафрагми, збільшення внутрішньогрудного й плеврального тиску, зниження функціональної залишкової ємності легень, утворення ателектазів, збільшення альвеолярного мертвого простору, внутрішньолегеневого шунтування крові та збільшення кількості позасудинної рідини легень, що зумовлює гіпоксемію, гіперкапнію і потребу в штучній вентиляції легень.

Унаслідок безпосередньої компресії нижньої порожнистої та портальної вени підвищенням ІАТ знижується венозне повернення до серця, розвивається відносна гіповолемія і знижується серцевий викид.

Розвиток ниркової недостатності при підвищенні ІАТ пояснюється низьким серцевим викидом, що спричиняє зниження ниркового перфузійного тиску, і прямою компресією ниркової паренхіми. Крім того, у відповідь на відносну гіповолемію і низький серцевий викид збільшується продукція антидіуретичного гормону й активується ренін-ангіотензин-альдостероновий каскад, що призводить до олігурії, затримки рідини в організмі та втрат у третій простір.

Компресія судин черевної порожнини підвищенням ІАТ порушує спланхнічний кровотік, що призводить до ішемії кишкової стінки, її набряку й порушення бар'єрної функції. Унаслідок цього прогресивно погіршується моторна функція кишечника, що призводить до подальшого зросту ІАТ із розвитком порочного кола.

Усе вищенаведене призводить до СПОН [6].

Пацієнти з перитонітом мають багато факторів ризику розвитку ІАГ/АКС, що обмежується двома патогенетичними механізмами підвищення ІАТ: збільшення об'єму внутрішньочеревного вмісту (унаслідок парезу кишечника, набряку кишкової стінки, накопичення випоту) та зниження комплаєнсу черевної стінки (унаслідок хірургічної травми, набряку й післяопераційного болю) [1].

Всесвітнім товариством абдомінального компартмент-синдрому (WSACS) як обов'язковий захід у комплексі інтенсивної терапії ІАГ/АКС з метою покращення комплаєнсу черевної стінки рекомендована аналгезія [3]. Проте оптимального методу аналгезії не визначено.

Наукові дані свідчать, що метод післяопераційного знеболювання може впливати на швидкість відновлення моторної функції ШКТ.

Аналгезія опіоїдами часто використовується в клінічній практиці. Однак дані клінічних досліджень свідчать, що застосування опіоїдів у післяопераційному періоді може призводити до порушення відновлення моторної функції кишечника шляхом активації μ -опіоїдних рецепторів ШКТ, збільшення рівня ІАТ і сприяє розвитку ІАГ/АКС [7, 8].

Аналгезія шляхом внутрішньовенної інфузії лідокаїну може бути використана як альтернативний метод знеболювання. Результати клінічних досліджень свідчать, що внутрішньовенна інфузія лідокаїну після абдомінальної операції не тільки зменшує інтенсивність післяопераційного болю, а й сприяє швидшому відновленню перистальтики, що пов'язують з пригніченням вісцеральної симпатичної імпульсації, прямою дією лідокаїну на гладку мускулатуру кишечника внаслідок блокади гальмівних рефлексів від між'язового сплетення (Ауербаха), зменшенням післяопераційної потреби в опіоїдах [9].

Застосування епідуральної анестезії (ЕДА) на грудному рівні не тільки забезпечує ефективну аналгезію, а й приводить до швидшого відновлення перистальтики в пацієнтів після абдомінальної хірургії [10]. У пацієнтів з ІАГ застосування ЕДА супроводжувалось зниженням ІАТ [11]. Окрім того, за даними невеликої кількості експериментальних та клінічних досліджень, ЕДА покращує спланхнічний кровотік, знижуючи ризик вісцеральної ішемії [12, 13].

Мета роботи: дослідити вплив методів післяопераційного знеболювання на моторну функцію кишечника в дітей із перитонітом, ускладненим ІАГ.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено в період із жовтня 2017 р. по лютий 2020 р. на базі КНП ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ». Перед початком дослідження було отримано позитивний висновок щодо дотримання принципів Гельсінської декларації, конвенції Ради

Європи про права людини і біомедицину, ICH GCP і відповідних законів України від комісії з біоетики ЛНМУ ім. Данила Галицького (протокол № 1 від 31.01.2018, голуючий д.м.н., проф. А.Й. Наконечний).

У дослідження було включено 115 дітей, яким були проведені оперативні втручання з приводу апендикулярного перитоніту. До початку дослідження від батьків пацієнтів було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Критеріями включення в дослідження були такі: вік від 1 до 18 років; перші години післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту; відсутність протипоказань до вимірювання ІАТ через катетер у сечовому міхурі. Середній час спостереження за дітьми становив 5 ± 2 доби.

За допомогою генератора випадкових чисел (<https://www.random.org>) після завершення оперативних втручань дітей було рандомізовано на три групи залежно від методу післяопераційного знеболювання. Одразу після завершення оперативного втручання післяопераційне знеболювання в кожній групі проводилось за таким протоколом: діти групи «Опіоїди» (контрольна група, $n = 36$) отримували внутрішньовенну інфузію морфіну 10 мкг/кг/год; діти групи «Лідокаїн» ($n = 40$) отримували внутрішньовенно лідокаїн з початковим болюсом 1,5 мкг/кг і подальшою інфузією 1,5 мкг/кг/год; діти групи «ЕДА» ($n = 39$) після ідентифікації епідурального простору на рівні Th12-L1 за методикою втрати опору та катетеризації до рівня Th7-Th8 отримували епідурально 0,25% розчин бупівакаїну з початковим болюсом 1 мкг/кг і подальшою інфузією 0,4 мкг/кг/год. У схемі мультимодального знеболювання всі діти отримували внутрішньовенно парацетамол (60 мкг/кг/добу).

Параметри оцінки функції ШКТ залишаються на сьогодні предметом обговорень. При реалізації дослідження нами були використані параметри оцінки функції ШКТ, запропоновані Робочою групою з абдомінальних проблем (WGAP) Європейського товариства інтенсивної терапії (ESICM) [14], а саме: час від завершення оперативного втручання до відновлення перистальтики кишечника й перших випорожнень (год) і добовий об'єм (мл) залишку по назогастральному зонду (НГЗ).

Існують дані, що ультразвукова діагностика (УЗД) є більш точним методом при оцінці перистальтики в пацієнтів з ІАГ/АКС, ніж аускультация, оскільки використання УЗД сприяє більш ранній її ідентифікації [15]. УЗД проводилось апаратом TOSHIBA EUB 525 PLUS, конвексним датчиком 3,5 МГц у В-режимі при положенні пацієнта на спині. Передню черевну стінку

було поділено на чотири квадранти шляхом перетину вертикальної серединної лінії і горизонтальної лінії, проведеної через пупок. Тонкий кишечник візуалізувався як порожниста структура з гіпер- і гіпоехогенними шарами стінки й неоднорідним вмістом. Наявність перистальтики констатувалась при ідентифікації не менше ніж 5 хробакоподібних рухів стінки кишки за 1 хвилину в усіх чотирьох квадрантах.

Усім дітям проводилась декомпресія шлунка назогастральним зондом, розмір якого відповідав віку хворого. Об'єм залишку по НГЗ фіксувався щодоби.

У післяопераційному періоді всім дітям 4 рази на добу через катетер Фолея в сечовому міхурі проводилось вимірювання ІАТ стандартним непрямим методом згідно з рекомендаціями WSACS [3]. Реєструвались рівень ІАТ щоразу після вимірювання й кількість епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст. за час спостереження в кожного пацієнта.

Ретроспективно дітей кожної групи знеболювання було поділено на підгрупи залежно від рівня ІАТ і наявності органної дисфункції: «без ІАГ» (при ІАТ < 10 мм рт.ст.), «ІАГ» (у випадках, коли ІАТ два або більше рази поспіль перевищував 10 мм рт.ст. на будь-якому етапі дослідження) і «АКС» (у випадках, коли ІАГ поєднувалась з дихальною і серцево-судинною дисфункцією, що вимагало респіраторної і/або інотропної/вазопресорної підтримки).

Групи й підгрупи статистично не відрізнялись за демографічними, антропометричними й клінічними даними.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою програми Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Величини для даних з нормальним розподілом було подано у вигляді середнього статистичного й стандартного відхилення, а для даних з ненормальним розподілом — у вигляді медіани, 1-го та 3-го квантилів. Різниця показників між групами аналізувалась за допомогою критерію Student (t) для даних з нормальним розподілом і за допомогою критерію Mann — Whitney (U) для даних з ненормальним розподілом. Залежність між кількістю епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст. і часом до відновлення перистальтики в дітей підгруп «ІАГ» та «АКС» визначалась за допомогою коефіцієнта кореляції Spearman (r_s). Різницю між величинами та кореляцію вважали статистично значущими при значенні $P < 0,05$.

Результати

Середні показники ІАТ, часу до відновлення перистальтики й випорожнень, об'єму залишку по НГЗ у дітей підгрупи «без ІАГ» наведені в табл. 1.

У дітей без ІАГ у групах «Лідокаїн» та «ЕДА» були статистично значуще нижчі показники ІАТ, статистич-

Таблиця 1. Середні показники інтраабдомінального тиску, часу до відновлення перистальтики й перших випорожнень, об'єму залишку по НГЗ у дітей підгрупи «без ІАГ»

Показник	Група	«Опіоїди» ($n = 12$)	«Лідокаїн» ($n = 15$)	«ЕДА» ($n = 19$)
ІАТ, мм рт.ст.		7,57 \pm 1,81	6,63 \pm 1,73*	6,67 \pm 2,11*
Час до відновлення перистальтики, год		12 (11,75; 18)	6,5 (6; 7,75)*	6 (3,5; 10,5)*
Час до перших випорожнень, год		37,5 (27,75; 41,25)	29 (23,5; 32)*	20 (14; 24)*
Об'єм залишку по НГЗ, мл		170 (25; 290)	0 (0; 60)*	0 (0; 200)*

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з групою «Опіоїди».

но значуще швидше відновлювалась перистальтика та з'являлись випорожнення, був статистично значуще меншим об'єм залишку по НГЗ, ніж у дітей у групі «Опіоїди». Підгрупи «Лідокаїн» та «ЕДА» статистично не відрізнялись за вищенаведеними показниками.

Середні показники ІАТ, кількості епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст., часу до відновлення перистальтики та перших випорожнень, об'єму залишку по НГЗ у дітей підгрупи «ІАГ» наведені в табл. 2.

Підгрупи «ІАГ» груп «Опіоїди», «Лідокаїн» та «ЕДА» статистично не відрізнялись за показниками ІАТ. Кількість епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст., час до відновлення перистальтики та об'єм залишку по НГЗ були статистично значуще менші в групах «Лідокаїн» та «ЕДА» порівняно з групою «Опіоїди» у дітей з ІАГ. Час до перших випорожнень був статистично значуще меншим в групі «ЕДА» порівняно з групами «Опіоїди» та «Лідокаїн» у дітей з ІАГ. Групи «Опіоїди» та «Лідокаїн» за часом до перших випорожнень статистично не відрізнялись.

Середні показники ІАТ, кількості епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст., часу до відновлення перистальтики й перших випорожнень, об'єму залишку по НГЗ у дітей підгрупи «АКС» наведені в табл. 3.

Діти з АКС груп «Опіоїди», «Лідокаїн» та «ЕДА» статистично не відрізнялись за показниками ІАТ і кількістю епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст. Час до відновлення перистальтики був статистично значуще меншим у групі «ЕДА» порівняно з групами «Опіоїди» та «Лідокаїн» у дітей з АКС. Проте в групі «Лідокаїн» час до відновлення перистальтики був теж статистично значуще меншим, ніж у групі «Опіоїди» у дітей з АКС. Час до перших випорожнень був статистично значуще меншим у групі «ЕДА» порівняно з групами «Опіоїди» та «Лідокаїн» у дітей з АКС. Групи «Опіоїди» та «Лідокаїн» за часом до перших випорожнень статистично не відрізнялись. Об'єм залишку по НГЗ був статистично зна-

чуще меншим у групах «Лідокаїн» та «ЕДА» порівняно з групою «Опіоїди» у дітей з АКС.

У дітей з ІАГ між кількістю епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст. і часом до відновлення перистальтики спостерігався позитивний кореляційний зв'язок різної сили залежно від методу післяопераційного знеболювання: сильний статистично значущий — у групі «Опіоїди» ($r_s = 0,78$; $p = 0,001$ і $r_s = 0,76$; $p = 0,01$), середньої сили статистично значущий — у групі «Лідокаїн» ($r_s = 0,58$; $p = 0,008$) і статистично незначущий — у групі «ЕДА» ($r_s = 0,39$; $p = 0,16$). У дітей з АКС між кількістю епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст. і часом до відновлення перистальтики спостерігався позитивний сильний кореляційний зв'язок у групах «Опіоїди» ($r_s = 0,76$; $p = 0,01$) і «Лідокаїн» ($r_s = 0,95$; $p = 0,01$). У групі «ЕДА» у дітей з АКС кореляція між цими показниками була статистично незначущою ($r_s = 0,46$; $p = 0,43$).

Порівняння кореляційних зв'язків між кількістю епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст. і часом до відновлення перистальтики у дітей з ІАГ та АКС наведено на рис. 1 і 2 відповідно.

Обговорення

Системна аналгезія опіоїдами в післяопераційному періоді в дорослих призводить до затримки відновлення пасажу по ШКТ [16]. Згідно з клінічними даними Van Noord і співавт., застосування опіоїдів у дорослих пацієнтів після абдомінальної хірургії супроводжувалося тривалим парезом кишечника, що призводило до підвищення ІАТ і розвитку АКС [8]. За результатами нашого дослідження, у дітей, які отримували системну аналгезію опіоїдами у підгрупах «АКС», «ІАГ» і «без ІАГ», спостерігалось пізне відновлення перистальтики, більший закид по НГЗ і більший час до перших випорожнень, ніж в інших групах знеболювання, що збігається з вищенаведеними даними.

Таблиця 2. Середні показники інтраабдомінального тиску, кількості епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст., часу до відновлення перистальтики й перших випорожнень, об'єму залишку по НГЗ у дітей підгрупи «ІАГ»

Показник	Група	«Опіоїди» (n = 14)	«Лідокаїн» (n = 20)	«ЕДА» (n = 15)
ІАТ, мм рт.ст.		10,62 ± 1,66	10,39 ± 2,48	10,00 ± 2,55
Кількість епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст., випадки		4,5 (4; 5,75)	3 (2,75; 4,25)*	3 (2; 3,5)*
Час до відновлення перистальтики, год		18 (17; 22)	11,5 (9,5; 17)*	12 (8; 17,5)*
Час до перших випорожнень, год		40 (37; 47,25)	39 (27,5; 48)	28 (22,5; 31)*.†
Об'єм залишку по НГЗ, мл		345 (200; 450)	150 (0; 380)*	140 (50; 375)*

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з групою «Опіоїди»; † — $P < 0,05$ порівняно з групою «Лідокаїн».

Таблиця 3. Середні показники інтраабдомінального тиску, кількості епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст., часу до відновлення перистальтики й перших випорожнень, об'єму залишку по НГЗ у дітей підгрупи «АКС»

Показник	Група	«Опіоїди» (n = 10)	«Лідокаїн» (n = 5)	«ЕДА» (n = 5)
ІАТ, мм рт.ст.		11,60 ± 3,21	11,61 ± 3,96	11,46 ± 2,83
Кількість епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст., випадки		8,5 (6; 9,75)	8 (6; 8)	7 (7; 8)
Час до відновлення перистальтики, год		30 (24; 52,75)	18 (17; 23)*	12 (9; 14)*.†
Час до перших випорожнень, год		67 (60,75; 71,5)	57 (56; 65)	28 (26; 37)*.†
Об'єм залишку по НГЗ, мл		455 (272,5; 837,5)	350 (90; 700)*	353 (65; 610)*

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з групою «Опіоїди»; † — $P < 0,05$ порівняно з групою «Лідокаїн».

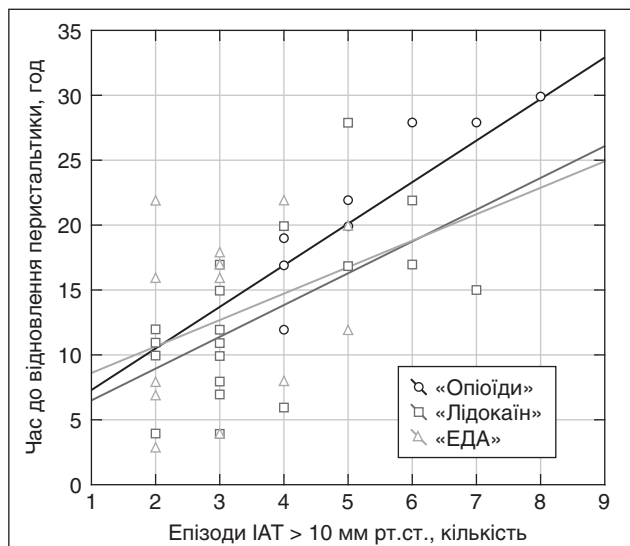


Рисунок 1. Кореляція між кількістю епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст. і часом до відновлення перистальтики в дітей з ІАГ

Використання внутрішньовенної інфузії лідокаїну в дорослих після абдомінальних хірургічних втручань супроводжувалось швидшим відновленням перистальтики й зменшенням часу до перших випорожнень [17–19]. Згідно з даними Alaa El-Deeb і співавт., внутрішньовенна інфузія лідокаїну в дітей після абдомінальних хірургічних втручань порівняно із системною аналгезією опіюїдами також супроводжувалась швидшим відновленням перистальтики кишечника [20]. За результатами нашого дослідження, у дітей групи «Лідокаїн» у підгрупах «без ІАГ», «ІАГ» та «АКС» час до відновлення перистальтики та об'єм залишку по НГЗ були меншими, ніж у групі «Опіюїди». Час до перших випорожнень був також меншим у дітей без ІАГ групи «Лідокаїн», ніж у групі «Опіюїди». Це збігається з вищенаведеними даними й може свідчити про доцільність використання внутрішньовенної інфузії лідокаїну після абдомінальних хірургічних втручань. Однак нами було відзначено, що діти групи «Лідокаїн» підгруп «ІАГ» та «АКС» не відрізнялись за часом до перших випорожнень від групи «Опіюїди», що може пояснюватись недостатньою стимуляцією нижніх відділів ШКТ в умовах підвищеного ІАТ. Хоча подібних літературних даних нами не знайдено.

На відміну від системної аналгезії опіюїдами застосування ЕДА після абдомінальних хірургічних втручань сприяє швидшому відновленню перистальтики й зменшенню часу до перших випорожнень [10, 21]. За даними Накобуан і співавт., ЕДА на відміну від системної аналгезії опіюїдами в післяопераційному періоді, що ускладнений ІАГ, привела до зниження ІАТ, що пов'язували із стимуляцією пасажу по ШКТ у результаті медикаментозної симпатектомії і релаксації черевної стінки в результаті блокади рухових волокон і зменшення потреби в опіюїдах [11]. За результатами нашого дослідження, застосування ЕДА на відміну від системної аналгезії опіюїдами в дітей підгруп «без ІАГ», «ІАГ» і «АКС» супроводжувалось швидшим відновленням перистальтики, меншим залишком по НГЗ і змен-

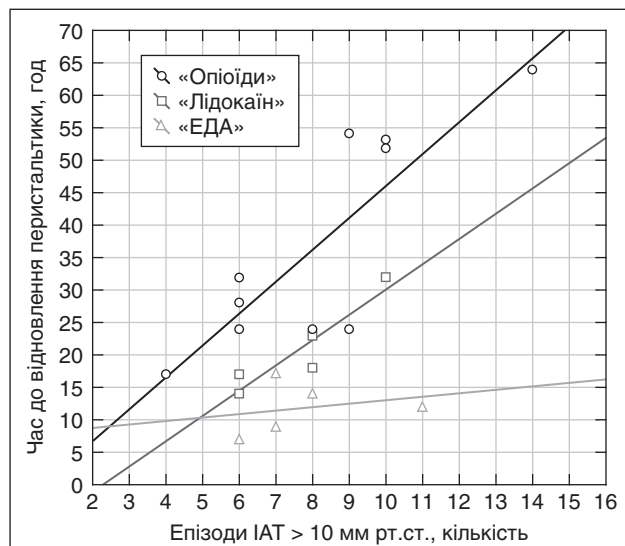


Рисунок 2. Кореляція між кількістю епізодів ІАТ > 10 мм рт.ст. і часом до відновлення перистальтики в дітей з АКС

шенням часу до перших випорожнень, що збігається з вищенаведеними даними. Відсутність кореляційного зв'язку між епізодами ІАТ > 10 мм рт.ст. і часом до відновлення перистальтики в групі «ЕДА» також може свідчити про протективний вплив ЕДА на кишечник в умовах підвищеного ІАТ. Однак подібних даних у наукових джерелах ми не знайшли.

Існує невелика кількість наукових даних, які свідчать, що швидкість відновлення моторної функції ШКТ у післяопераційному періоді при внутрішньовенній інфузії лідокаїну не відрізняється від такої при ЕДА. Так, за даними Swenson і співавт. і Wongyingsinn і співавт., у пацієнтів, які як аналгезію після абдомінальних оперативних втручань отримували внутрішньовенну інфузію лідокаїну та ЕДА, час до відновлення перистальтики й перших випорожнень статистично не відрізнявся [22, 23]. Отримані нами дані є подібними до вищенаведених: у дітей усіх підгруп час до відновлення перистальтики й об'єм залишку по НГЗ не відрізнялись. Проте час до перших випорожнень у підгрупах «АКС» та «ІАГ» був меншим у групі «ЕДА», ніж у групі «Лідокаїн», що може свідчити про інтенсивнішу стимуляцію кишечника при використанні ЕДА.

Висновки

Підвищення ІАТ негативно впливає на відновлення моторної функції ШКТ.

ЕДА є оптимальним методом післяопераційного знеболювання в дітей із перитонітом, ускладненим ІАГ, що призводить до раннього відновлення моторної функції ШКТ і може запобігати подальшому зростанню ІАТ. Внутрішньовенна інфузія лідокаїну може бути використана як альтернативний метод знеболювання. Системна опіюїдна аналгезія має негативний вплив на моторику ШКТ.

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

Список літератури

1. Montravers P., Blot S., Dimopoulos G., Eckmann C., Eggmann P., Guirao X. et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med.* 2016 Aug. 42(8). 1234-47. doi: 10.1007/s00134-016-4307-6. Epub 2016 Mar 16. PubMed PMID: 26984317.
2. Reintam Blaser A., Malbrain M.L.N.G., Regli A. Abdominal pressure and gastrointestinal function: an inseparable couple? *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2017. 49(2). 146-158. doi: 10.5603/AIT.a2017.0026. Epub 2017 May 17. Review. PubMed PMID: 28513822.
3. Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele J., Jaeschke R., Malbrain M.L., De Keulenaer B. et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013. 39(7). 1190-1206.
4. Reintam Blaser A., Starkopf J., Malbrain M.L. Abdominal signs and symptoms in intensive care patients. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2015. 47(4). 379-87. doi:10.5603/AIT.a2015.0022. Epub 2015 May 14. Review. PubMed PMID: 25973664
5. Leppäniemi A., Kimball E.J., De Laet I., Malbrain M.L., Balogh Z.J., De Waele J.J. Management of abdominal sepsis — a paradigm shift? *Anesthesiol. Intensive Ther.* 2015. 47(4). 400-8. doi: 10.5603/AIT.a2015.0026. Epub 2015 May 14. Review. PubMed PMID: 25973662
6. Thabet F.C., Ejike J.C. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pediatrics. A review. *J. Crit. Care.* 2017 Oct. 41. 275-282. doi:10.1016/j.jcrc.2017.06.004. Epub 2017 Jun 7. Review. PubMed PMID: 28614762
7. Barletta J.F., Asgerisson T., Senagore A.J. Influence of intravenous opioid dose on postoperative ileus. *Ann. Pharmacother.* 2011 Jul. 45(7-8). 916-23. doi: 10.1345/aph.1Q041. Epub 2011 Jul 5. PubMed PMID: 21730280.
8. Van Noord B.A., Roffey P., Thangathurai D. Abdominal compartment syndrome following opioid-induced postoperative ileus. *J. Clin. Anesth.* 2013 Mar. 25(2). 146-9. doi: 10.1016/j.jclinane.2012.07.004. Epub 2013 Jan 17. PubMed PMID: 23333788.
9. Harvey K.P., Adair J.D., Isho M., Robinson R. Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery? A pilot study and literature review. *Am. J. Surg.* 2009 Aug. 198(2). 231-6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.10.015. Epub 2009 Mar 12. Review. PubMed PMID: 19285304.
10. Guay J., Nishimori M., Kopp S.L. Epidural Local Anesthetics Versus Opioid-Based Analgesic Regimens for Postoperative Gastrointestinal Paralysis, Vomiting, and Pain After Abdominal Surgery: A Cochrane Review. *Anesth. Analg.* 2016 Dec. 123(6). 1591-1602. Review. PubMed PMID: 27870743.
11. Hakobyan R.V., Mkhoyan G.G. Epidural analgesia decreases intraabdominal pressure in postoperative patients with primary intra-abdominal hypertension. *Acta Clin. Belg.* 2008 Mar-Apr. 63(2). 86-92. PubMed PMID: 18575048.
12. Onoglu R., Narin C., Kiyici A., Sarkilar G., Hacibeyoglu G., Baba F. et al. The Potential Effect of Epidural Anesthesia on Mesenteric Injury after Supraceliac Aortic Clamping in a Rabbit Model. *Ann. Vasc. Surg.* 2016 Jul. 34. 227-33. doi: 10.1016/j.avsg.2015.11.013. Epub 2016 Feb 21. PubMed PMID: 26902941.
13. Kapral S., Gollmann G., Bachmann D., Prohaska B., Liskar R., Jandrasits O. et al. The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth. Analg.* 1999 Feb. 88(2). 402-6. PubMed PMID: 9972765.
14. Reintam Blaser A., Malbrain M.L., Starkopf J., Fruhwald S., Jakob S.M., De Waele J. et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med.* 2012 Mar. 38(3). 384-94. doi: 10.1007/s00134-011-2459-y. Epub 2012 Feb 7. PubMed PMID: 22310869; PubMed Central PMCID: PMC3286505.
15. Pereira B.M., Pereira R.G., Wise R., Sugrue G., Zakrisson T.L., Dorigatti A.E. et al. The role of point-of-care ultrasound in intra-abdominal hypertension management. *Anesthesiol. Intensive Ther.* 2017. 49(5). 373-381. doi: 10.5603/AIT.a2017.0074. Epub 2017 Nov 28. PubMed PMID: 29182210.
16. Leslie J.B., Viscusi E.R., Pergolizzi J.V. Jr, Panchal S.J. Anesthetic Routines: The Anesthesiologist's Role in GI Recovery and Postoperative Ileus. *AADV. Prev. Med.* 2011. 2011. 976904. doi: 10.4061/2011/976904. Epub 2010 Dec 29. PubMed PMID: 21991449; PubMed Central PMCID: PMC3168940.
17. Rollins K.E., Javanmard-Emamghissi H., Scott M.J., Lobo D.N. The impact of peri-operative intravenous lidocaine on post-operative outcome after elective colorectal surgery: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2020 Feb 26. doi: 10.1097/EJA.0000000000001165. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32141934.
18. Dunn L.K., Durieux M.E. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology.* 2017 Apr. 126(4). 729-737. doi: 10.1097/ALN.0000000000001527. Review. PubMed PMID: 28114177.
19. Cooke C., Kennedy E.D., Foo I., Nimmo S., Speake D., Paterson H.M. et al. Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Tech. Coloproctol.* 2019 Jan. 23(1). 15-24. doi: 10.1007/s10151-019-1927-1. Epub 2019 Feb 5. PubMed PMID: 30721376; PubMed Central PMCID: PMC6394718.
20. El-Deeb A., El-Morsy G.Z., Ghanem A.A.A., Elsharkawy A.A., Elmetwally A.S. The effects of intravenous lidocaine infusion on hospital stay after major abdominal pediatric surgery. A randomized double-blinded study. *Egypt. J. Anaesth.* 2013. 29. 225-230. DOI: 10.1016/j.ejga.2013.02.005.
21. Shi W.Z., Miao Y.L., Yakoob M.Y., Cao J.B., Zhang H., Jiang Y.G. et al. Recovery of gastrointestinal function with thoracic epidural vs. systemic analgesia following gastrointestinal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2014 Sep. 58(8). 923-32. doi: 10.1111/aas.12375. Epub 2014 Jul 24. Review. PubMed PMID: 25060245.
22. Swenson B.R., Gottschalk A., Wells L.T., Rowlingson J.C., Thompson P.W., Barclay M. et al. Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after open colon resection: a randomized clinical trial. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2010 Jul-Aug. 35(4). 370-6. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181e8d5da. PubMed PMID: 20588151.
23. Wongyingsinn M., Baldini G., Charlebois P., Liberman S., Stein B., Carli F. Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2011 May-Jun. 36(3). 241-8. doi: 10.1097/AAP.0b013e31820d4362. PubMed PMID: 21519309.

Отримано/Received 20.06.2020

Рецензовано/Revised 06.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 19.07.2020 ■

Перова-Шаронова В.М.

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

Коммунальное некоммерческое предприятие Львовского областного совета «Львовская областная детская клиническая больница «ОХМАТДЕТ», г. Львов, Украина

Влияние методов послеоперационного обезболивания на моторную функцию желудочно-кишечного тракта у детей с перитонитом, осложненным интраабдоминальной гипертензией

Резюме. Актуальность. Метод послеоперационного обезболивания может влиять на скорость восстановления моторной функции желудочно-кишечного тракта, уровень интраабдоминального давления (ИАД) и способствовать развитию интраабдоминальной гипертензии (ИАГ). **Цель:** исследовать влияние методов послеоперационного обезболивания на моторную функцию кишечника у детей с перитонитом, осложненным ИАГ. **Материалы и методы.** 115 детей, которым были проведены оперативные вмешательства по поводу аппендикулярного перитонита, рандомизированы на группы в зависимости от метода послеоперационного обезболивания: «Опиоиды» (n = 36, инфузия морфина), «Лидокаин» (n = 40, инфузия лидокаина), «ЭДА» (n = 39, эпидуральная анальгезия). В зависимости от уровня ИАД и наличия органной дисфункции дети каждой группы были разделены на подгруппы: «без ИАГ» (ИАД < 10 мм рт.ст.), «ИАГ» (ИАД > 10 мм рт.ст.) и «АКС» (абдоминальный компартмент-синдром, ИАГ с органной дисфункцией). Всем детям в послеоперационном периоде проводилось измерение уровня ИАД и оценка скорости восстановления моторной функции желудочно-кишечного тракта. **Результаты.** Во всех подгруппах группы «ЭДА» время до восстановления перистальтики и первых испражнений и объем остатка по назогастральному зонду были статистически значимо меньшими по сравнению с аналогичными показателями в подгруппах группы «Опиоиды» (P < 0,05). В подгруппах «ИАГ» и «АКС» группы «ЭДА»

также было статистически значимо меньшим время до первых испражнений по сравнению с аналогичными показателями в подгруппах группы «Лидокаин» (P < 0,05). Статистически значимо меньшими были время до восстановления перистальтики и объем остатка по НГЗ во всех подгруппах группы «Лидокаин» по сравнению с аналогичными показателями группы «Опиоиды» (P < 0,05). Эпизоды повышения ИАД > 10 мм рт.ст. значительно чаще встречались у детей в группе «Опиоиды», чем в группах «Лидокаин» и «ЭДА» (P < 0,05). Количество эпизодов ИАД > 10 мм рт.ст. имело прямую корреляцию с длительностью времени восстановления перистальтики, но сила такой корреляции была выше в группах «Опиоиды» ($r_s = 0,78$; $p = 0,001$ и $r_s = 0,76$; $p = 0,01$) и «Лидокаин» ($r_s = 0,58$; $p = 0,008$ и $r_s = 0,95$; $p = 0,01$), чем в группе «ЭДА» ($r_s = 0,39$; $p = 0,16$ и $r_s = 0,46$, $p = 0,43$). **Выводы.** ЭДА является оптимальным методом послеоперационного обезболивания у детей с перитонитом, осложненным ИАГ, который приводит к раннему восстановлению моторной функции ЖКТ и предотвращает дальнейший рост ИАД. Инфузия лидокаина может быть использована как альтернативный метод обезболивания. Системная опиоидная анальгезия оказывает негативное влияние на моторику желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: интраабдоминальная гипертензия; инфузия лидокаина; эпидуральная анальгезия; опиоидная анальгезия; дети

V.M. Perova-Sharonova

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Municipal Non-Profit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Children's Clinical Hospital "OHMATDYT", Lviv, Ukraine

The effect of postoperative analgesia methods on gastrointestinal motility in children with peritonitis complicated with intra-abdominal hypertension

Abstract. Background. The postoperative analgesia method can affect gastrointestinal motility, the level of intra-abdominal pressure (IAP) and lead to intra-abdominal hypertension (IAH). The purpose was to study the effect of different postoperative analgesia methods on gastrointestinal motility in children with appendicular peritonitis complicated with IAH. **Materials and methods.** One hundred and fifteen children operated for appendicular peritonitis were randomized into three groups depending on the postoperative analgesia method: opioids (n = 36, intravenous morphine infusion), lidocaine (n = 40, intravenous lidocaine infusion) and EDA (n = 39, epidural analgesia). The patients in each group were retrospectively divided into subgroups according to the IAP level and the presence of organ dysfunction: without IAH (IAP < 10 mmHg), IAH (IAP > 10 mmHg) and ACS (abdominal compartment syndrome, IAH with organ dysfunction). IAP level and motor function of the gastrointestinal tract were evaluated in postoperative period in all children. **Results.** The time needed to restore bowel motility and first feces were significantly shorter and the gastric residual volume was lower in all subgroups of EDA group compared to opioid (P < 0.05) group. Also, the time to first feces was significantly shorter in IAH and

ACS subgroups of EDA group compared to relevant subgroups in lidocaine group (P < 0.05). The children in all subgroups of lidocaine group had statistically significantly earlier bowel motility restoration and lower gastric residual volume compared to those in opioid group (P < 0.05). Episodes of IAP > 10 mmHg were registered significantly more often in opioid group than in lidocaine and EDA groups (P < 0.05). The number of IAP episodes > 10 mmHg correlated positively with the time for motility restoration in all groups, and the strength of such correlation was most pronounced in opioid ($r_s = 0.78$, $p = 0.001$, and $r_s = 0.76$, $p = 0.01$) and lidocaine groups ($r_s = 0.58$, $p = 0.008$, and $r_s = 0.95$, $p = 0.01$), and moderate — in EDA group ($r_s = 0.39$, $p = 0.16$, and $r_s = 0.46$, $p = 0.43$). **Conclusions.** EDA is the most optimal method of postoperative analgesia for children with peritonitis and IAH. EDA accelerated restoration of gastrointestinal motility and prevents further increase in IAP. Intravenous lidocaine infusion can be used as an alternative method of postoperative analgesia in these patients. Systemic opioid analgesia has a negative effect on gastrointestinal motility.

Keywords: intra-abdominal hypertension; intravenous lidocaine infusion; epidural analgesia; opioid analgesia; children

Бондар Р.А.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Аналіз впливу факторів ризику на розвиток ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції після отоларингологічних операцій в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією

Резюме. *Актуальність.* Актуальність проблеми післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) обумовлена високою частотою її розвитку (до 30 % у некардіохірургічних пацієнтів), потребою в соціальній адаптації таких пацієнтів у подальшому, а також відповідними істотними економічними витратами на відновлення когнітивних функцій. **Мета:** виявити та проаналізувати фактори ризику розвитку ПОКД після отоларингологічних оперативних втручань в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 127 хворих. Крім загальноклінічних і лабораторних аналізів, проведено до- та післяопераційне тестування нейрокогнітивних функцій, досліджено періопераційні показники стану антиоксидантної системи та активності вільнорадикального окислення ліпідів і протеїнів, рівні нейронспецифічних і запальних маркерів у крові. **Результати.** Рання ПОКД розвинулась у 31 (24,4 %) пацієнта. У пацієнтів із ПОКД та без такої виявлені відмінності ($p < 0,05$) між показниками: вік, рівень освіти, повторна операція, тривалість операції та анестезії, керованої інтраопераційної гіпотензії, глибина інтраопераційної седації, результати оцінки когнітивного статусу після операції, рівні продуктів перекисного окислення білків і ліпідів, нейронспецифічної енолази, інтерлейкіну-18 у крові, наявність післяопераційної інфекції. **Висновки.** Встановлено, що незалежними факторами ризику розвитку ранньої ПОКД після отоларингологічних оперативних втручань і загальної анестезії з керованою гіпотензією в регресійному аналізі є: похилий вік, низький рівень освіти, повторна операція, тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії, глибина інтраопераційної седації.

Ключові слова: післяопераційна когнітивна дисфункція; фактори ризику; загальна анестезія; керована гіпотензія; отоларингологія

Вступ

Післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) належить до частих клінічних ускладнень хірургічних втручань та включає широкий спектр когнітивних розладів, а саме: порушення пам'яті, мовлення, гнозису, праксису, уваги, інтелекту. Отже, ПОКД — це зниження когнітивних функцій хворих після перенесеного хірургічного втручання та анестезії у порівнянні з доопераційними показниками. Робоча група, що складається з фахівців різних спеціальностей, на початку 2018 року запропонувала новий термін «періопераційні нейрокогнітивні розлади» [1, 2].

Щорічно у світі проводиться понад 100 млн оперативних втручань в різних галузях хірургії та з використанням різних методів знеболювання. Цікаво, що рівень ПОКД залишається практично незмінним, незважаючи на зниження кількості інших ускладнень [3]. Згідно з літературними даними, після загальнохірургічних втручань частота ПОКД у ранньому післяопераційному періоді становить у середньому 17 % [2] і більше серед пацієнтів старших вікових категорій. Так, у пацієнтів середнього та похилого віку частота ПОКД може досягати 40 % через 7 днів після операції та 10–13 % через 3 місяці або довше після операції [4,

5]. Доведеним фактом є асоціація ПОКД із тривалістю перебування в лікарні, збільшенням смертності та зниженням довгострокової якості життя [6].

Упродовж останніх десятиліть метою багатьох досліджень є вивчення патофізіології ПОКД, але її етіологія й досі залишається незрозумілою. Вважається, що механізм виникнення ПОКД, зазвичай, є багатофакторним та включає поєднання хірургічних, анестезіологічних і особистих факторів пацієнта. Протягом останніх років з'явилися повідомлення про наявність певного зв'язку між загальною анестезією в умовах керованої артеріальної гіпотензії та ПОКД [7]. Зниження артеріального тиску дозволяє зменшити кровоточивість тканин у хірургічному полі, мінімізувати крововтрату, покращити візуалізацію і, отже, умови виконання і тривалість оперативного оториноларингологічного втручання [7]. Проте гіпотензивна анестезія асоціюється з ризиком зниження перфузії важливих органів і тканин, зокрема головного мозку [8]. Приблизно у третини пацієнтів, яким проводилась загальна анестезія з використанням керованої гіпотензії, були помітні когнітивні порушення у вигляді зниження пам'яті, погіршення концентрації уваги, швидкої втомлюваності. Ці дані обумовлюють актуальність дослідження можливостей зниження ризику когнітивних порушень шляхом визначення факторів ризику виникнення ПОКД та їх модифікації.

Метою цієї роботи було визначення актуальності проблеми ПОКД для отоларингологічних пацієнтів після виконання оперативних втручань в умовах загальної анестезії з використанням керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії та встановлення факторів ризику ранньої ПОКД.

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 отоларингологічних хворих (77 чоловіків, 50 жінок), яким здійснено оперативні втручання під загальною анестезією з використанням керованої гіпотензії. Вік хворих — від 18 до 65 років (у середньому $40,17 \pm 14,96$ року); медіана віку — 40,0; інтерквартильний розмах — 25-й та 75-й проценти — 28,0–54,0 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 (Американське товариство анестезіологів) — II–III; відсутність у пацієнтів супутніх вад слуху та зору, 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 перетинки носа та хронічного гіпертрофічного/вазомоторного риніту, гострого пансинуситу/гемісинуситу, хронічного поліпозного пансинуситу, хронічного декомпенсованого тонзиліту, гострого гнійного середнього отиту, ускладненого

мастоїдитом, хронічного мезотимпаніту, хронічного епітимпаніту, сторонніх тіл та остеом приносних порожнин. Операційно-анестезіологічний ризик оцінювали за шкалою ASA. Усім пацієнтам проводилась комбінована анестезія: індукція — пропофол (1,5–3 мг/кг), фентаніл (1 мкг/кг); підтримка анестезії — севофлуран (0,7–2,4 МАК) та фентаніл 0,05–0,5 мкг/кг/год; міорелаксація — атракуріум 0,5 мг/кг. Для досягнення керованої артеріальної гіпотензії під час операції вводили інфузійний розчин — 20 мл 0,5% розчину урапідилу за допомогою інфузійного насоса. Глибину седативної контрлювали за BIS-моніторингом.

У всіх пацієнтів оцінювали рівні тривоги та депресії за шкалами Спілбергера — Ханіна та Бека, когнітивні функції — методом коректурної проби (тест Бурдона) для дослідження концентрації уваги, з використанням тесту Лурія для оцінки стану короткострокової механічної пам'яті та тесту Струпа для визначення гнучкості когнітивного мислення в передопераційному періоді та на 7-й день після операції. Згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з номенклатури періопераційних когнітивних розладів, ПОКД реєстрували при зниженні показників нейропсихологічного тестування на 10 % і більше від вихідного рівня [1, 2].

Стан ферментативної антиоксидантної системи вивчали за активністю супероксиддисмутази та рівнем протеїнових сульфгідрильних груп (SH-груп). Активність супероксиддисмутази визначали за ступенем гальмування окислення кверцитину, 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 і вторинних продуктів ліпопероксидації, відповідно, дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в крові; активність процесів окисної модифікації протеїнів оцінювали на основі визначення вмісту карбонільних груп протеїнів у сироватці крові. Вміст дієнових кон'югатів оцінювали за світлопоглинанням ліпідного екстракту крові в ультрафіолетовій зоні спектра, рівень малонового діальдегіду — за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за допомогою набору «ТБК-Агат» («Биоконт», РФ), рівень карбонільних груп окисно-модифікованих протеїнів — за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином. Імуноферментний метод використовували для визначення в сироватці крові рівня інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) за набором «Интерлейкин-18-ИФА-БЕСТ» («Вектор-БЕСТ», РФ), рівня нейронспецифічної енолази — за набором «НСЕ-ІФА» («Хема», Україна).

Статистична обробка отриманих даних проводилась у статистичному пакеті SPSS 20 (SPSS Inc.) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Дані подано у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення). Відмінності між змінними оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента або U-критерію Манна — Уїтні для двох груп незалежних сукупностей (хі-квадрат). Для виявлення факторів ризику ПОКД застосовували логістичний регресійний аналіз. Критерієм значущості був показник імовірності помилки, або ймовірності прийняття помилкової гіпотези (p) — не більше 5 % ($p < 0,05$).

Результати

Розподіл на групи з ранньою ПОКД і без неї здійснювали згідно з результатами нейропсихологічного тестування, на 7-й день після операції (інтерквартильний інтервал P_5-P_{95} знаходиться в діапазоні 3–11 днів). До групи ранньої ПОКД зарахували 31 (24,4 %) з 127 пацієнтів, у яких визначили зниження показників нейропсихологічного тестування на 10 % і більше від вихідного рівня (табл. 1).

Згідно з табл. 1, при аналізі вихідних відмінностей у групах із ПОКД і без неї виявили, що отоларингологічні хворі з ПОКД були вірогідно старше від пацієнтів без ПОКД ($p < 0,001$), рідше мали вищу освіту (співвідношення шансів (СШ) 0,38; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,15–0,93; $p = 0,03$) та частіше мали в анамнезі оперативні втручання під загальним знеболюванням (СШ 6,02; 95% ДІ 2,51–14,43; $p < 0,001$). Також виявлена тенденція до більш високого вмісту ІЛ-18 у крові в групі ПОКД ($p = 0,025$).

Порівняльний аналіз результатів нейропсихологічного тестування до і після операції показав відсутність вірогідних відмінностей у вихідних даних тестування. При порівнянні даних післяопераційного тестування визначили тенденцію до погіршення результатів тестів у хворих із ПОКД (табл. 2).

Відповідно до табл. 2, при порівнянні результатів тестування до і після операції всередині кожної групи виявили вірогідне погіршення результатів коректурної проби, тесту Лурія та тесту Струпа в групі з ПОКД ($p < 0,01$), тоді як у групі хворих без ПОКД такої динаміки відзначено не було. Звертає на себе увагу вірогідне зниження вираженості реактивної тривоги у пацієнтів обох груп ($p < 0,001$), натомість середній рівень особистої тривоги значущо знизився тільки в групі пацієнтів із ПОКД.

Під час аналізу були виявлені відмінності в періопераційних клінічних і лабораторних даних у пацієнтів обох груп (табл. 3).

За даними табл. 3, у групі пацієнтів із ПОКД була вірогідно більшою тривалість операції, анестезії та керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії ($p < 0,05$). Натомість розподіл хворих за ступенем контрольованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії значущо не відрізнявся між аналізованими групами. Частота випадків із глибоким пригніченням свідомості за методом BIS-моніторингу була значущо меншою в групі хворих із ПОКД (СШ 0,21; 95% ДІ 0,08–0,52; $p < 0,001$), що зумовило вірогідні відмінності між середніми значеннями BIS-індексу в аналізованих групах ($p = 0,040$). Також у післяопераційно-

Таблиця 1. Вихідні відмінності клінічних і лабораторних показників у групах порівняння

Показник	Без ПОКД (n = 96)	Із ПОКД (n = 31)	p
Вік (M ± σ), роки	34,83 ± 13,34	53,84 ± 8,50	< 0,001
Вік ≥ 60 років, n (%)	6 (6,3 %)	10 (32,3 %)	0,001
Чоловіча стать, n (%)	60 (62,5 %)	14 (45,2 %)	0,068
ІМТ (M ± σ), кг/м ²	27,88 ± 7,19	28,36 ± 5,80	0,735
Наявність вищої освіти, n (%)	46 (47,9 %)	8 (25,8 %)	0,03
Паління, n (%)	32 (33,3 %)	10 (32,3 %)	0,548
Друга операція	19 (19,8 %)	20 (64,5 %)	< 0,001
Коморбідна патологія, n (%)			
Артеріальна гіпертензія	18 (18,8 %)	10 (32,3 %)	0,094
Ішемічна хвороба серця	10 (10,5 %)	7 (22,6 %)	0,081
Цукровий діабет	5 (5,2 %)	4 (12,9 %)	0,147
Бронхіальна астма	8 (8,3 %)	4 (12,9 %)	0,329
Анемія	17 (17,6 %)	6 (19,4 %)	0,512
Гіпотиреоз	8 (8,3 %)	2 (6,5 %)	0,541
Виразкова хвороба шлунка	5 (5,2 %)	1 (3,2 %)	0,546
Хронічна венозна недостатність	22 (22,9 %)	5 (16,1 %)	0,298
ASA, n (%)			
II	68 (70,8 %)	19 (61,3 %)	0,218
III	28 (29,2 %)	12 (38,7 %)	
Глюкоза крові (M ± σ), ммоль/л	5,24 ± 2,30	5,59 ± 3,09	0,501
Лактат крові (M ± σ), ммоль/л	1,03 ± 0,27	1,01 ± 0,11	0,666
Дієнові кон'югати (M ± σ), мкмоль/л	5,29 ± 0,86	5,47 ± 0,63	0,271
Малоновий діальдегід (M ± σ), мкмоль/л	7,43 ± 1,08	7,86 ± 0,86	0,047
Карбонільні групи протеїнів (M ± σ), нмоль/мг протеїну	3,49 ± 0,62	3,30 ± 0,42	0,115
SH-групи протеїнів (M ± σ), мкмоль/л	417,2 ± 67,9	410,40 ± 45,00	0,603
Супероксиддисмутаза (M ± σ), ум.од./мг протеїну	28,69 ± 9,10	28,55 ± 7,13	0,934
Нейронспецифічна енолаза (M ± σ), мкг/л	6,15 ± 3,74	6,07 ± 1,64	0,910
Інтерлейкін-18 (M ± σ), пг/мл	16,41 ± 6,95	19,66 ± 6,78	0,025

му періоді виявили тенденції до більш високих рівнів малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів, нейронспецифічної енолази та ІЛ-18 ($p < 0,01$) у крові хворих цієї групи. У післяопераційному періоді в групі з ПОКД була вірогідно більшою частота післяопераційних інфекцій (СШ 10,2; 95% ДІ 1,02–101,7; $p = 0,017$) (табл. 3).

Згідно з результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, факторами ризику ранньої ПОКД (через тиждень після операції) є похилий вік, низький рівень освіти, повторна операція, тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії, глибина інтраопераційної препарат-індукованої депресії свідомості (табл. 4).

Таблиця 2. Вихідні показники тестування у пацієнтів з ПОКД і без неї до та після операції

Показник	Без ПОКД (n = 96)	Із ПОКД (n = 31)	p
Коректурна проба: — концентрація уваги до операції (M ± σ) після операції (M ± σ) — час виконання до операції (M ± σ), с після операції (M ± σ), с	2,13 ± 1,43 2,22 ± 1,07	2,0 ± 1,1 2,94 ± 1,03	0,629 0,002
Тест Лурія до операції (M ± σ) після операції (M ± σ)	7,53 ± 1,19 7,59 ± 1,36	7,29 ± 1,70 8,65 ± 1,47	0,356 0,014
Тест Струпа: — час виконання до операції (M ± σ), с після операції (M ± σ), с — кількість помилок до операції (M ± σ) після операції (M ± σ)	154,20 ± 8,20 157,09 ± 14,57	155,5 ± 8,3 179,81 ± 15,10	0,459 < 0,001
Шкала тривоги Спілбергера — Ханіна — реактивна до операції (M ± σ), бали після операції (M ± σ), бали — особистісна тривожність до операції (M ± σ), бали після операції (M ± σ), бали	41,18 ± 11,83 31,10 ± 8,51	44,97 ± 9,29 30,03 ± 7,83	0,106 0,497
Шкала депресії Бека до операції (M ± σ), бали після операції (M ± σ), бали	10,34 ± 6,36 9,48 ± 5,85	9,03 ± 3,91 8,84 ± 3,72	0,282 0,568

Таблиця 3. Відмінності періопераційних показників

Показник	Без ПОКД (n = 96)	Із ПОКД (n = 31)	p
Тривалість операції (M ± σ), хв	81,82 ± 28,21	97,42 ± 28,66	0,011
Тривалість анестезії (M ± σ), хв	86,88 ± 28,16	102,40 ± 28,66	0,009
Час керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії (M ± σ), хв	76,48 ± 27,74	91,42 ± 28,66	0,014
Ступінь керованої інтраопераційної артеріальної гіпотензії, n (%): М'яка (CAT _{op} /CAT ₀ > 75 %) Помірна (CAT _{op} /CAT ₀ ≤ 75 %) Тяжка (CAT _{op} /CAT ₀ ≤ 65 %)	16 (16,7 %) 38 (39,5 %) 42 (43,8 %)	5 (16,1 %) 12 (38,7 %) 14 (45,2 %)	1,0 1,0 0,99
BIS-індекс 45–60 30–45	44,95 ± 6,61 36 (37,5 %) 60 (62,5 %)	48,55 ± 12,43 23 (74,2 %) 8 (25,8 %)	0,040 1,0 < 0,001
Глюкоза після операції (M ± σ), ммоль/л	5,57 ± 2,44	5,86 ± 1,93	0,543
Лактат після операції (M ± σ), ммоль/л	2,03 ± 0,18	2,07 ± 0,16	0,308
Дієнові кон'югати після операції (M ± σ), мкмоль/л	5,50 ± 0,64	5,94 ± 0,52	0,050
Малоновий діальдегід після операції (M ± σ), мкмоль/л	7,66 ± 0,96	8,48 ± 0,51	0,003
Карбонільні групи протеїнів після операції (M ± σ), нмоль/мг протеїну	3,58 ± 0,63	4,18 ± 0,51	0,005
SH-групи протеїнів після операції (M ± σ), мкмоль/л	404,7 ± 52,9	389,3 ± 15,7	0,319
Супероксиддисмутаза після операції (M ± σ), ум.од./мг протеїну	27,06 ± 4,15	25,47 ± 2,20	0,215
Нейронспецифічна енолаза після операції (M ± σ), мкг/л	5,79 ± 1,53	12,17 ± 2,69	< 0,001
ІЛ-18 після операції (M ± σ), пг/мл	38,92 ± 3,18	60,15 ± 18,28	< 0,001
Післяопераційні інфекції, n (%)	1 (1,0 %)	3 (9,7 %)	0,017

Примітки: CAT₀ — середній артеріальний тиск у доопераційному періоді; CAT_{op} — середнє значення середнього артеріального тиску під час оперативного втручання.

Обговорення

Згідно з результатами нашого дослідження, частота виникнення ранньої ПОКД після отоларингологічних оперативних втручань в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією може становити до 24,4 %. Реальну поширеність ПОКД важко оцінити, адже не завжди здійснюється нейропсихологічне обстеження пацієнтів у періопераційному періоді, легкі та середні форми ПОКД можуть не діагностуватися. За даними Alaa A. Niazі (2015), частота післяопераційної когнітивної дисфункції після септопластики в умовах керованої гіпотензії становила 23,3 % через 30 хв після завершення операції, 13,3 % через 60 хв і 6,6 % через 24 год [9]. Ці результати були порівнянними з результатами більш раннього дослідження, в якому вивчався вплив керованої гіпотензії під час загальної анестезії на ПОКД з використанням шкали MMSE як інструмента оцінки когнітивної функції [10]. У більшості хворих покращення когнітивної функції відбувається протягом наступних трьох 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 [6]. Отже, результати нашого дослідження та даних сучасної літератури однозначно свідчать про те, що наркоз та операція спричиняють розлади когнітивних функцій [4] і ризик розвитку таких порушень збільшується з віком. Так, у нашому дослідженні серед 31 хворого з післяопераційними когнітивними порушеннями третина хворих були віком 60 років і старше (32,3 %). Результати міжнародних проспективних рандомізованих контрольованих досліджень International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction (ISPOCD 1 та ISPOCD 2) також продемонстрували, що інцидентність як ранньої, так і пізньої (через 3 місяці після операції) ПОКД зростає з віком [4, 5]. Крім того, в дослідженні ISPOCD 1 [4], як і в наших спостереженнях, виявлено асоціацію ПОКД з низьким рівнем освіти та повторним оперативним втручанням в умовах загальної анестезії.

Ще одним фактором ризику, згідно з результатами нашого дослідження, є глибина інтраопераційної препарат-індукованої депресії свідомості. Так, частота ранньої ПОКД була істотно нижчою у пацієнтів, які перенесли глибоку анестезію з цільовим BIS-індексом у межах 30–45; частота розвитку ПОКД становила 11,8 % (8/68) при цільовому BIS-індексі 30–45 проти 38,9 % (23/59) при цільовому BIS-індексі 45–60

($p < 0,001$). Такі дані підтримують загальну тенденцію, виявлену в попередніх дослідженнях у цій галузі [6, 11].

Натепер при отоларингологічних втручаннях в умовах загальної анестезії широко використовується метод керованої гіпотензії, що був запропонований Harvey Cushing у 1917 році. Інтраопераційна керована гіпотензія забезпечується шляхом введення гіпотензивних препаратів, таких як β -блокатори, блокатори кальцієвих каналів, судинорозширюючі засоби, або наркозними препаратами (наприклад, пропофол, опіоїди, інгаляційні анестетики) [12]. У нашому дослідженні ми використовували урапідил, який має центральний та периферичний механізми дії; на периферії — переважно блокує постсинаптичні α_1 -адренорецептори і таким чином блокує судинозвужувальну дію катехоламінів; на центральному рівні модулює активність центру регуляції кровообігу; запобігає рефлекторному збільшенню тону симпатичної нервової системи чи зниженню симпатичного тону; призводить до зниження систолічного та діастолічного тиску шляхом зниження периферичного опору.

Фармакологічна блокада судинного тону у поєднанні з положенням хворого на операційному столі (положення Фовлера), при якому операційне поле розташовується максимально високо (постуральна ішемія), дає можливість істотно зменшити кровотоковність тканин в оперативній оториноларингології [7]. Водночас достеменно відомо, що гіпотензивна анестезія пов'язана з ризиком зниження перфузії важливих органів і тканин, зокрема головного мозку [8]. Проте існують дослідження, в яких продемонстровано подібну частоту ПОКД у групах як гіпотензивної, так і нормотензивної анестезії [13], адже після операції пацієнти можуть зазнати зниження когнітивних функцій через різноманітні причини, зокрема, залишкову дію анестетиків, післяопераційний біль, запальну або метаболічну стресову відповідь, асоційовану з оперативним втручанням, тривалістю наркозу, наявністю післяопераційної інфекції тощо. Як і в дослідженні S. Nowak et al. (2016), ми не виявили статистично значущого впливу ступеня контрольованої інтраопераційної гіпотензії на результати психометричних тестів [6]. Натомість ми виявили асоціацію між тривалістю керованої інтраопераційної гіпотензії та ранньою ПОКД: $91,42 \pm 28,66$ хв у хворих із ПОКД проти $76,48 \pm 27,74$ хв у хворих без ПОКД ($p = 0,014$).

У багатьох працях описано кореляцію зниження когнітивної функції з реактивними формами кисню та окислювальним стресом [14]. Також одним із найбільш

Таблиця 4. Мультиваріантний регресійний аналіз асоціації деяких анамнестичних, клінічних і лабораторних факторів із розвитком ранньої ПОКД після отоларингологічних оперативних втручань в умовах загальної анестезії з керованою гіпотензією ($n = 127$)

Фактор ризику	B	СП	W	df	P	СШ (95% ДІ)
Вік (різниця 10 років)	1,843	0,701	6,917	1	0,009	6,31 (1,59–24,93)
Освіта вища проти середньої/відсутність	1,387	0,544	6,499	1	0,011	4,0 (1,38–11,63)
Повторна операція	1,812	0,540	11,259	1	0,001	6,12 (2,12–17,6)
Тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії (різниця 30 хв)	0,017	0,009	3,982	1	0,046	1,02 (1,0–1,04)
BIS-індекс 45–60 проти 30–45	1,159	0,550	4,433	1	0,035	3,19 (1,08–9,374)

обговорюваних механізмів патогенезу ПОКД є розвиток системної запальної реакції [15]. У нашому дослідженні в пацієнтів із ПОКД виявлено вірогідне підвищення рівня прозапального цитокіну ІЛ-18 та маркерів окисної пероксидації білків та ліпідів, а значимість цього була підтверджена односпрямованим підвищенням рівня маркера нейронального пошкодження — нейронспецифічної енолази. Проте проведений множинний регресійний аналіз не підтвердив зв'язку між когнітивним станом та рівнями у крові малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів та ІЛ-18, що, ймовірно, пояснюється їх взаємозв'язком з іншими незалежними змінними, включеними в цей аналіз.

За допомогою опитувальника Спілбергера — Ханіна було виявлено, що наші пацієнти відчували помірний рівень тривожності, оскільки рівень їх реактивної та особистісної тривожності, в середньому, перевищував нормальні значення і був у межах 31–44 балів. Цікаво, що наявність у хворих когнітивних розладів асоціювалась зі зниженням особистісної тривоги ($p = 0,041$), що підтверджено встановленим негативним кореляційним зв'язком між показниками нейропсихологічного тестування та шкалою Спілбергера — Ханіна ($p < 0,05$), при цьому кореляцій між рівнем реактивної тривоги, депресії та ПОКД виявлено не було.

Крім клінічних факторів, які піддаються аналізу як предиктори розвитку ПОКД, проводяться активні пошуки інформативних біохімічних маркерів, що відображають ступінь нейронального пошкодження і мають прогностичну цінність. Найбільш загальноприйнятими маркерами ураження головного мозку є протеїн S-100 і нейронспецифічна енолаза, яка є внутрішньоклітинним ферментом, що бере активну участь в енергетичному метаболізмі головного мозку. Як було зазначено вище, нами виявлено вірогідні відмінності в рівні нейронспецифічної енолази у пацієнтів із ПОКД та без неї, що відповідає результатам деяких досліджень [5].

Наведені дані є важливими та клінічно значущими. Наявність виявлених взаємозв'язків між рівнями біомаркерів і клініко-лабораторними показниками періопераційного періоду свідчить про можливість здійснення профілактики ПОКД на основі доступних у рутинній практиці даних і своєчасної їх корекції.

Висновки

Для пацієнтів із ранньою ПОКД характерними є значні зміни показників оксидативного стресу у динаміці як у порівнянні з вихідними даними, так і в порівнянні з пацієнтами без ПОКД. Для пацієнтів з ранньою ПОКД також характерні гірші, ніж у хворих без ПОКД, результати нейропсихологічного тестування в післяопераційному періоді.

Характерною періопераційною динамікою як прозапального ІЛ-18, так і маркера нейронального пошкодження нейронспецифічної енолази є підвищення їх рівня щодо вихідних значень.

Факторами ризику ранньої ПОКД (через тиждень після операції), інцидентність якої після отоларингологічних оперативних втручань в умовах гіпотензивної загальної анестезії становить 24,4 %, є похилий вік,

низький рівень освіти, повторна операція, тривалість керованої інтраопераційної гіпотензії, глибина інтраопераційної препарат-індукованої депресії свідомості.

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

Список літератури

- Berger M., Schenning K.J., Brown C.H. 4th, Deiner S.G., Whittington R.A., Eckenhoff R.G. et al. *Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. Anesth. Analg.* 2018 Dec. 127(6). 1406–1413. doi: 10.1213/ANE.0000000000003841.
- 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 Nov. 121(5). 1005–1012. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.087.
- Glumac S., Kardum G., Karanovic N. *Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. Med. Sci Monit.* 2019 May 3. 25. 3262–3270. doi: 10.12659/MSM.914435.
- 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 Mar 21. 351(9106). 857–61. doi: 10.1016/s0140-6736(97)07382-0.
- Rasmussen L.S., Johnson T., Kuipers H.M., Kristensen D., Siersma V.D., Vila P. et al. *Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003 Mar. 47(3). 260–6. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x.
- Quan C., Chen J., Luo Y., Zhou L., He X., Liao Y. et al. *BIS-guided deep anesthesia decreases short-term postoperative cognitive dysfunction and peripheral inflammation in elderly patients undergoing abdominal surgery. Brain Behav.* 2019 Apr. 9(4). e01238. doi: 10.1002/brb3.1238.
- Nowak S., Oldak A., Kluzik A., Drobnik L. *Impact of Controlled Induced Hypotension on Cognitive Functions of Patients Undergoing Functional Endoscopic Sinus Surgery. Med. Sci Monit.* 2016 Mar 18. 22. 898–907. doi: 10.12659/msm.895964.
- Barak M., Yoav L., Abu el-Naaj I. *Hypotensive anesthesia versus normotensive anesthesia during major maxillofacial surgery: a review of the literature. ScientificWorld Journal.* 2015. 2015. 480728. doi: 10.1155/2015/480728.
- Alaa A. Niaz. *Postoperative cognitive function and controlled hypotensive anesthesia in patients undergoing septoplasty. Egyptian Journal of Anaesthesia.* 2016 Jan. 32(1). 61–6. doi: 10.1016/j.ejia.2015.10.002.
- Celebi N., Artukoglu F., Dal D., Saricaoglu F., Celiker V., Aypar U. *Effect of hypotensive anesthesia on cognitive functions; a comparison of esmolol and remifentanyl during tympanoplasty. Saudi Med. J.* 2007 Sep. 28(9). 1357–61.
- An J., Fang Q., Huang C., Qian X., Fan T., Lin Y., Guo Q. *Deeper total intravenous anesthesia reduced the incidence of early postoperative cognitive dysfunction after microvascular decompression for facial spasm. Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* 2011 Jan. 23(1). 12–7. doi: 10.1097/ANA.0b013e3181f59db4.
- Das A., Chhaule S., Bhattacharya S., Basunia S.R., Mitra T., Halder P.S. et al. *Controlled hypotension in day care functional endosco-*

pic sinus surgery: A comparison between esmolol and dexmedetomidine: A prospective, double-blind, and randomized study. *Saudi J. Anaesth.* 2016 Jul-Sep. 10(3). 276-82. doi: 10.4103/1658-354X.174919.

13. Eckenhoff J.E., Compton J.R., Larson A., Durh M.B., Davies R.M. Assessment of cerebral effects of deliberate hypotension by psychological measurements. *Lancet.* 1964 Oct 3. 2(7362). 711-4. doi: 10.1016/s0140-6736(64)92539-5.

14. Jin F., Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br. J. Anaesth.* 2001. 87(4). 608-24.

15. Mazzone A., Gianetti J., Picano E., Bevilacqua S., Zucchelli G., Biagini A., Glauber M. Correlation between inflammatory response and markers of neuronal damage in coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2003 Mar. 18(1). 3-8. doi: 10.1191/0267659103pf6220a.

Отримано/Received 03.06.2020

Рецензовано/Revised 15.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.06.2020 ■

Бондар Р.А.

Винницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова, г. Вінниця, Україна

Анализ влияния факторов риска на развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции после отоларингологических операций в условиях общей анестезии с управляемой гипотензией

Резюме. Актуальность. Актуальность проблемы послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) обусловлена высокой частотой ее развития (до 30 % у некардиохирургических пациентов), что влечет за собой ряд психосоматических осложнений с потребностью в последующем социальной адаптации таких пациентов, а также существенными экономическими затратами на лечение этих больных. **Цель:** выявить и проанализировать факторы риска развития ПОКД после отоларингологических оперативных вмешательств в условиях общей анестезии с управляемой гипотонией. **Материалы и методы.** В исследование включены 127 больных. Кроме общеклинических и лабораторных данных, проведено до- и послеоперационное тестирование нейрокогнитивных функций, исследованы периоперационные показатели состояния антиоксидантной системы и активности свободнорадикального окисления липидов и протеинов, показатели нейронспецифических и воспалительных маркеров в крови. **Результаты.** Ранняя ПОКД развилась у 31 (24,4 %) пациента. Различия между

пациентами с ПОКД и без ПОКД обнаружены ($p < 0,05$) между такими показателями: возраст, уровень образования, повторная операция, продолжительность операции, анестезии, управляемой интраоперационной гипотензии, глубина интраоперационной седации, результаты оценки когнитивного статуса после операции, уровни продуктов перекисного окисления белков и липидов, нейронспецифической эналазы, интерлейкина-18 в крови, наличие послеоперационной инфекции. **Выводы.** Установлено, что независимыми факторами риска развития ранней ПОКД после отоларингологических оперативных вмешательств в условиях общей анестезии с управляемой гипотензией в регрессионном анализе являются: пожилой возраст, низкий уровень образования, повторная операция, продолжительность управляемой интраоперационной гипотензии, глубина интраоперационной седации.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция; факторы риска; общая анестезия; управляемая гипотензия; отоларингология

R.A. Bondar

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Analysis of the influence of risk factors on the development of early postoperative cognitive dysfunction after otolaryngological operations under general anesthesia with controlled hypotension

Abstract. Background. Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is an impairment of higher mental functions that may occur postoperatively and are related to the surgery and anesthesia. Medical and social impact of POCD is undoubted due to its high incidence (up to 30 % after non-cardiac surgery), high expenses related to the restoration of cognitive functions, as well as the need in social adaptation of the patients. Therefore, the question of the pathogenetically based method of choice for correction of cognitive dysfunction in the perioperative period remains a controversial issue. Purpose of the study is to identify and analyze risk factors for the development of POCD after otolaryngological surgeries under general anesthesia with controlled hypotension. **Materials and methods.** A prospective study was conducted in 127 otolaryngological patients (77 men and 50 women) undergoing surgical intervention under general anesthesia with controlled hypotension. Age of the patients was 40.17 ± 14.96 years. In addition to general clinical and laboratory data, pre- and postoperative testing of neurocognitive functions was performed, perioperative indicators of antioxidant systems and the activity of free radical oxidation of lipids and proteins were investigated, as well as indicators of neuron-specific and inflammatory markers in the blood. Statistical processing of the obtained data was performed in the statistical package SPSS 20 (SPSS Inc.). **Results.** Early POCD developed in 31 (24.4 %) patients. Differences between individuals with POCD and without POCD were found ($p < 0.05$) among the following indicators: age, level of education, reoperation, duration of surgery and anesthesia, intraoperative controlled hypoten-

sion, depth of intraoperative sedation, results of assessment of cognitive status after surgery, levels of products of protein and lipid peroxidation, neuron-specific enolase, interleukin-18 in the blood, the presence of postoperative infection. No differences were found ($p > 0.05$) among the following indicators: sex, body mass index, smoking, the presence of comorbid pathology, assessment of surgical and anesthetic risk in accordance with the American Society of Anesthesiologists, the level of intraoperative controlled hypotension, perioperative levels of glucose, lactate, neuron-specific enolase in the blood, perioperative assessment of anxiety and depression, preoperative levels of antioxidant system indicators and the activity of free radical oxidation of lipids and proteins in the blood. **Conclusions.** Patients with early POCD are characterized by significant changes in oxidative stress, both in the dynamics compared to baseline and in comparison with individuals without POCD. Early POCD is also characterized by worse results of neuropsychological testing in the postoperative period than in patients without POCD. Increased levels of interleukin-18 and a marker of neuronal damage — neuron-specific enolase versus baseline values is a typical perioperative dynamics. It was found that independent risk factors for early POCD after otolaryngological surgery and general anesthesia with controlled hypotension in the regression analysis are: old age, low level of education, reoperation, duration of intraoperative controlled hypotension, depth of intraoperative sedation.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction; risk factors; general anesthesia; controlled hypotension; otolaryngology

УДК 616.714+616.831]-001:616.43-092.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216519>Худолій С.О.¹, Зяблицев С.В.²¹ Медичний центр сучасної адиктології MedicoMente, м. Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Експериментальне моделювання холінореактивності головного мозку при черепно-мозковій травмі: вплив на центральну гемодинаміку

Резюме. Актуальність. Найбільше значення для адекватної відповіді на черепно-мозкову травму (ЧМТ) має первинна реакція медіаторних систем центральної нервової системи у гострий період, коли формуються основні патогенетичні зрушення. **Мета дослідження:** визначення впливу стану холінореактивності (активації або блокади центральних холінергічних систем; ЦХС) на летальність, неврологічний дефіцит і стан центральної гемодинаміки в гострому періоді ЧМТ. **Матеріали та методи.** Травму моделювали при вільному падінні вантажу на фіксовану голову тварини. Для активації ЦХС щурам до травми вводили холіну альфосцерат (гліатилін; 6 мг/кг), для блокування — біперидену гідрохлорид (акінетон; 0,6 мг/кг). Неврологічний дефіцит оцінювали за 100-бальною шкалою Тодда. Параметри центральної гемодинаміки визначали методом тетраполярної імпедансної грудної реографії. **Результати.** Активація ЦХС у гострому періоді ЧМТ призводила до зменшення летальності й неврологічного дефіциту. Відмічено істотне збільшення серцевого викиду та зниження опору судин (гіпердинамічний тип). Блокада ЦХС супроводжувалася значним неврологічним дефіцитом, зниженням серцевого викиду й артеріального тиску на тлі збільшення опору судин (гіподинамічний тип). **Висновки.** Отримані результати підтвердили ключову роль ЦХС у реалізації реакції на ЧМТ та обґрунтували можливий напрямок подальших досліджень — застосування холіноміметиків центральної дії для корекції неврологічних порушень. Обмеженням активації ЦХС може бути перенавантаження міокарда з формуванням посттравматичної міокардіодистрофії.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; центральна гемодинаміка; холінореактивність

Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) посідає перше місце в структурі летальності серед осіб працездатного віку, її частка в Україні в 3 рази перевищує показники інших країн [1]. У загальній структурі смертності в Україні ЧМТ становить 3,14 %, а післяопераційна смертність зростає до 26,7 % [2]. Останнім часом спостерігається зростання частоти черепно-мозкових ушкоджень [3, 4].

Після ЧМТ у головному мозку розвивається каскад патологічних реакцій, які включають некроз, аксональне пошкодження, нейрозапалення, гліоз, демієлініза-

цію і нейрорегенерацію [5]. При цьому найбільше значення має первинна реакція регуляторних медіаторних систем мозку саме в гострий період, коли формуються причинно-наслідкові відношення, що визначають подальший розвиток хвороби, її тяжкість і результат [6, 7].

Первинна реакція головного мозку на ЧМТ включає ішемію тканин та активацію кальпаїну — основного представника родини цитозольних Ca^{2+} -активованих цистеїнових протеаз, що запускає нейрорегенерацію і апоптоз [8, 9]. Вторинна фаза включає каскади патохімічних реакцій, що проявляються поширенням набряку, гіпоксії і внутрішньочерепною гіпертензією [9,

© «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: Зяблицев Сергій Володимирович, доктор медичних наук, професор кафедри патофізіології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: zsv1965@gmail.com, контактний тел.: +38 (050) 328 23 87.

For correspondence: Sergey Ziablytsev, MD, PhD, Professor at the Department of the pathophysiology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: zsv1965@gmail.com, contact phone: +38 (050) 328 23 87.

10]. Ключова роль у процесах адаптації ЦНС належить центральним холінергічним системам (ЦХС) та ацетилхоліну, який діє через мускаринові (М-) і нікотинові (N-) рецептори [11, 12]. М-холінорецептори пов'язані з G-білками, які мобілізують внутрішньоклітинний кальцій, N-холінорецептори являють собою Na⁺, K⁺ і Ca²⁺-іонні канали. Останні (підтип альфа-7) має велике значення в реалізації нейропластичності, розвитку когнітивних порушень, ішемічної нейропротекції [13, 14]. Показано, що активність ЦХС при ЧМТ зменшується внаслідок зменшення вивільнення ацетилхоліну й активації ацетилхоліністерази [15, 16]. Введення холіноміметиків, наприклад цитидин-5'-дифосфату холіну, при експериментальній ЧМТ покращує когнітивні здібності й вивільнення ацетилхоліну [17, 18]. Також і блокада ацетилхоліністерази покращує когнітивні функції після ЧМТ [19], але існують і протилежні дані [20]. Отже, можна вважати, що патогенетичне значення холінореактивності ЦНС при ЧМТ потребує уточнення, що має значення для розробки адекватних лікувальних заходів.

Метою дослідження було визначення впливу стану холінореактивності (активації або блокади ЦХС) на летальність, неврологічний дефіцит і стан центральної гемодинаміки в гострому періоді ЧМТ.

Матеріали та методи

У роботі використані білі шури-самці лінії Вістар масою 200–215 г (n = 96). При виконанні досліджень дотримувалися вимог Гельсінської декларації (2008), норм і принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей, і діючого законодавства України.

Зміну холінореактивності ЦНС моделювали шляхом введення центральних холіноміметика та холіноблокатора. Для цього використовували сертифіковані фармацевтичні препарати: холіну альфосцерат (гліатилін, «Фармакор Продакшен», РФ; холіноміметик центральної дії, який посилює передачу імпульсів у холінергічних нейронах, покращує нейропластичність клітин, функцію рецепторів і синаптичну передачу) та біперидену гідрохлорид (акінетон, Laboratorio Pharmaceutico SIT, s.r.l., Італія; антихолінергічний препарат центральної дії, що знижує активність холінергічних нейронів ЦНС). Для досягнення ефектної концентрації речовин у структурах головного мозку й максимального холіномодулюючого впливу на ЦНС, а також з урахуванням періодів накопичення активної речовини й напіврозпаду, кліренсу виведення, допустимої добової дози і з розрахунку на середню масу тварини була розроблена така схема введення препаратів. За 24, 12, 6 і 1 год до моделювання ЧМТ внутрішньоочеревинно вводили: у 1-й групі — розчин Рінгера 0,5 мл (контроль); у 2-й групі — розчин Рінгера 0,47 мл і холіну альфосцерату 0,03 мл (доза препарату становила 6 мг/кг); у 3-й групі — розчин Рінгера 0,44 мл і біперидену гідро хлориду 0,06 мл (доза препарату становила 0,6 мг/кг). Кількість тварин у кожній групі становила 32 особини.

ЧМТ завдавали стандартним методом при вільному падінні металевого вантажу на фіксовану голову тварини [21]. Вантаж являв собою круглий металевий стрижень масою 50 г, який вільно пересувався вздовж металевій трубки довжиною 65 см, фіксованої строго перпендикулярно на металевій станині. З використанням поверхневого ефірного наркозу голову тварини фіксували під вертикально розташованою металевією трубкою таким чином, щоб отвір трубки знаходився вздовж сагітального шва і симетрично йому на 5 мм вперед від інтраурикулярної лінії. Вантаж вільно падав уздовж трубки й здійснював одномоментний удар по склепінню черепа. За нашими попередніми даними, ця модель давала змогу отримати чітко стандартизовану ЧМТ середнього ступеня [21]. Патологоанатомічне дослідження показало, що у тварин моделювалася закрита ЧМТ за наявності підшкірної гематоми, без зсуву головного мозку та з розтрощенням кори скроневої і тім'яних часток у зоні удару, а в зоні протиудару — основи лобових і скроневої часток. У речовині головного мозку спостерігали численні дифузні дрібноточкові крововиливи.

Для оцінки тяжкості ЧМТ була обрана 100-бальна шкала визначення неврологічного дефіциту [21], за якою проводили окрему оцінку (у балах) рівня свідомості — 0–20 балів; стану рефлекторної сфери, що включав ширину й реакцію зіниць на світло, рогівковий рефлекс, слух, м'язів тонус тулуба й кінцівок — 0–28 балів; дихання — 0–12 балів; рух і локомоторні функції — 0–25 балів, а також деякі поведінкові реакції зі здатністю виконувати елементарні функції — 0–15 балів.

Через 3, 24, 48 і 72 години після травми у тварин проводили вимірювання параметрів центральної гемодинаміки методом тетраполярної імпедансної грудної реографії [22, 23] за допомогою реоплетизмографа РГ-2-01, аналогово-цифрового перетворювача й оригінальної програми оцінки реоплетизмограм. Визначали ударний і серцевий індекси (VI та CI), частоту серцевих скорочень (ЧСС), середньодинамічний тиск (СДТ) і питомий периферичний опір судин (ППОС).

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням пакета ліцензованих програм для проведення прикладної статистики SPSS 11.0, MedStat, MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993–2013).

Результати та обговорення

У гострому періоді ЧМТ летальність по групах становила: у 1-й групі — 25,0 % тварин, у 2-й групі — 0,0 %, у 3-й групі — 12,5 %. Отже, збільшення холінореактивності ЦНС запобігало летальним випадкам, тоді як її зниження супроводжувалася летальними випадками. Різниця за рівнем летальності між контролем і групою з активацією ЦХС за критерієм χ^2 Пірсона з поправкою Єтса була статистично значимою (p = 0,003).

Неврологічний дефіцит у тварин після ЧМТ прогресував, що по групах було виражено різною мірою (табл. 1). У контрольній групі він збільшився у 2 рази за час спостереження, що відображало поступове прогресування патологічних змін головного мозку.

У 2-й групі ступінь неврологічного дефіциту на всіх термінах був суттєво меншим, ніж в інших групах, що свідчило про запобігання неврологічним порушенням після ЧМТ на тлі збільшення холінореактивності ЦНС. У 3-й групі ступінь неврологічного дефіциту значно перевищував показники в інших групах, особливо відразу після ЧМТ. Протягом спостереження він ще збільшився (у 1,3 раза через 48 годин порівняно з рівнем 3 годин; $p < 0,05$). Отже, ЧМТ на тлі зниження холінореактивності ЦНС супроводжувалася різким зростанням неврологічного дефіциту й високою летальністю. Ці дані узгоджуються з іншими [15–19] і вказують на важливу роль стану холінореактивності ЦНС при ЧМТ.

Для оцінки ступеня серцево-судинних розладів критерієм було обрано СІ, що є основним високоінтегративним показником адекватності насосної функції міокарда [22]. Через 3 години після травми СІ мав різноспрямовану реакцію в групах тварин (табл. 2). Так, у 1-й групі величина показника була статистично значуще збільшена тільки через 24 години після травми. Це могло пояснюватися активацією симпатоадреналової системи й гіпердинамічною відповіддю серцево-судинної системи [24]. Таке припущення знаходило підтвердження при аналізі показників кардіогемодинаміки. Величини ЧСС порівняно з даними до травми були стабільні, тоді як приріст СІ реалізувався за

рахунок значущого збільшення УІ через 24–72 години (у 1,3–1,8 раза; $p < 0,05$). Це вказувало на збільшення сили серцевих скорочень унаслідок позитивного інотропного ефекту катехоламінів. З іншого боку, протягом спостереження відмічена тенденція до збільшення ЧСС порівняно з даними 3 годин після травми (через 24 і 48 годин) і зменшення УІ (через 48 годин), що свідчило про можливе пригнічення скоротливості міокарда, яке на цей час могло розвиватися внаслідок формування посттравматичної міокардіодистрофії [7].

ППОС через 3 години після травми дещо збільшився (на 8 %), що було статистично значущим ($p < 0,05$) і вказувало на підвищення тонуусу резистивних судин унаслідок дії катехоламінів у перші години після ЧМТ. Через 24–72 години ППОС був зниженим порівняно з даними до травми, що вказувало на гіпердинамічний характер зсувів кардіогемодинаміки в гострий період ЧМТ. У цілому функціонування серцево-судинної системи в контрольній групі можна було розцінювати як стабільне, оскільки СДТ був стабільним весь період спостереження.

У 2-й групі гіпердинамічна відповідь на травму, яка була характерна для 1-ї групи, реалізувалася вже з перших годин після травми, коли СІ перевищував початкові значення в 1,7 раза (рис. 1). Надалі показник дещо знижувався, але й через 24–48 годин значуще переви-

Таблиця 1. Динаміка ступеня неврологічного дефіциту (бали; $M \pm m$)

Час після травми (години)	Групи тварин		
	1-ша (контрольна)	2-га (активація ЦХС)	3-тя (блокада ЦХС)
3	25,6 ± 4,2	6,8 ± 0,6*	41,4 ± 1,9*
24	32,8 ± 2,5	7,3 ± 0,5*	46,1 ± 1,3*
48	42,3 ± 2,2	12,5 ± 1,3*	51,3 ± 1,2*
72	51,3 ± 3,0	16,8 ± 1,7*	52,9 ± 1,1

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою.

Таблиця 2. Показники центральної кардіогемодинаміки в групах, $M \pm m$

Час	Група	ЧСС, уд/хв	УІ, мл/кг	СІ, мл · хв/кг	СДТ, мм рт.ст.	ППОС
До травми		489 ± 4	0,536 ± 0,042	361,8 ± 18,8	94,9 ± 0,8	0,36 ± 0,01
3	1-ша	482 ± 7	0,639 ± 0,075	307,8 ± 36,9	97,5 ± 1,1	0,39 ± 0,01*
	2-га	504 ± 8 ^{&}	1,231 ± 0,025* ^{&}	618,6 ± 5,4* ^{&}	96,2 ± 2,3	0,16 ± 0,03* ^{&}
	3-тя	597 ± 6* ^{&}	0,412 ± 0,012* ^{&}	204,2 ± 5,3* ^{&}	92,2 ± 1,4 ^{&}	0,45 ± 0,02* ^{&}
24	1-ша	496 ± 3	0,941 ± 0,051* [#]	461,5 ± 27,2* [#]	95,6 ± 1,4	0,21 ± 0,02* [#]
	2-га	515 ± 4 ^{&}	0,982 ± 0,015* [#]	505,0 ± 6,1* [#]	95,1 ± 1,7	0,19 ± 0,01* [#]
	3-тя	506 ± 4 [#]	0,315 ± 0,006* ^{#, &}	159,1 ± 2,6* ^{#, &}	86,1 ± 0,8* ^{#, &}	0,54 ± 0,01* ^{#, &}
48	1-ша	508 ± 6 [#]	0,722 ± 0,036* [#]	365,8 ± 16,1	94,1 ± 1,1 [#]	0,23 ± 0,01* [#]
	2-га	517 ± 5	0,884 ± 0,012* ^{#, &}	456,0 ± 2,6* ^{#, &}	94,3 ± 1,2	0,21 ± 0,01* [#]
	3-тя	470 ± 4 ^{&}	0,134 ± 0,005* [#]	63,0 ± 2,4* ^{#, &}	82,3 ± 1,5* ^{#, &}	1,32 ± 0,02* ^{#, &}
72	1-ша	508 ± 4 [#]	0,712 ± 0,015*	362,2 ± 6,6	93,1 ± 0,2 [#]	0,28 ± 0,01* [#]
	2-га	520 ± 5	0,594 ± 0,008 ^{#, &}	308,5 ± 3,4* ^{#, &}	92,5 ± 0,8* [#]	0,30 ± 0,01* [#]
	3-тя	497 ± 3 ^{#, &}	0,216 ± 0,006* ^{#, &}	107,4 ± 2,8* ^{#, &}	81,5 ± 0,4* ^{#, &}	0,76 ± 0,02* ^{#, &}

Примітки: одиниці виміру ППОС — мм рт.ст. · кг/мл · хв; * — $p < 0,05$ порівняно з даними до травми; # — $p < 0,05$ при порівнянні в групі за термінами з даними 3 годин; & — $p < 0,05$ при порівнянні між групами за термінами.

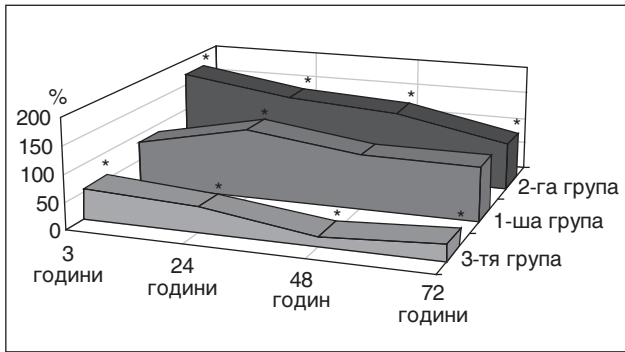


Рисунок 1. Динаміка СІ в гострому періоді ЧМТ у групах тварин (відсоток від початкового рівня); * — $p < 0,05$ порівняно з початковими показниками

щувач початкові значення (у 1,3–1,4 раза; $p < 0,05$). Через 72 години виявилось зниження СІ порівняно з даними до травми (на 14,7 %; $p < 0,05$).

Протягом усього періоду спостереження визначалося збільшення ЧСС, але такі зсуви не набували статистичної значущості ($p > 0,05$ на всіх термінах). При цьому УІ порівняно з початковими значеннями був суттєво збільшеним: через 3 години — у 2,3 раза, через 24 години — у 1,8 раза, а через 48 годин — у 1,6 раза ($p < 0,05$ у всіх випадках). Отже, як і в 1-й групі, збільшення СІ пояснювалося відповідним збільшенням УІ, тобто скоротливості міокарда, що мало тенденцію до затухання протягом періоду спостереження.

Порівняно з 1-ю групою УІ був значуще більшим на ранніх термінах, а згодом — меншим, що підтверджувало можливе пригнічення скоротливості міокарда в 2-й групі після її попереднього значного підвищення внаслідок формування посттравматичної міокардіодистрофії [7]. Отже, зменшення УІ і СІ через 72 години свідчило про більш виражений розвиток кардіодистрофії, можливо, внаслідок перенавантаження міокарда в попередній період. Крім того, у даній групі намітилися тенденція до незначного зниження СДТ через 72 години (на 5,1 %; $p < 0,05$) порівняно з рівнем 3 годин. На наш погляд, ця тенденція має негативне значення для подальшого функціонування серцево-судинної системи й може обмежувати використання центральних холіноміметиків при ЧМТ. Значення ППОС у 2-й групі були зниженими порівняно з початковими, що дозволяло оцінити характер зсувів функціонування серцево-судинної системи в гострому періоді ЧМТ як гіпердинамічний.

Отже, було встановлено, що збільшення холіореактивності ЦНС при ЧМТ призводило до значного збільшення продуктивності серця, що супроводжувалося збільшенням СІ та, відповідно, кращою перфузією органів і тканин у гострому періоді ЧМТ завдяки збільшенню кровообігу. Останньому також могло сприяти й загальне зниження опору судин. Таку реакцію центральної кардіогемодинаміки можна було розцінювати як компенсаторну, що забезпечувало більшу стійкість до пошкодження й могло пояснювати відсутність летальності, низький ступінь неврологічного дефіциту при активації ЦХС.

У 3-й групі протягом усього періоду спостереження СІ був суттєво зменшеним (табл. 2, рис. 1). Уже через 3 години після травми порівняно з початковими даними показник був зниженим у 1,8 раза, через 24 години — у 2,3 раза, через 48 годин — у 5,7 раза і через 72 години — у 4,4 раза ($p < 0,05$ на всіх термінах). ЧСС була збільшеною тільки через 3 години після ЧМТ (у 1,2 раза; $p < 0,05$), на інших термінах суттєвої різниці виявлено не було.

Динаміці СІ відповідало прогресуюче зниження УІ, що дозволяло дійти висновку, що зниження серцевого викиду було обумовлене зниженням скоротливості міокарда. УІ протягом усього спостереження був найнижчим порівняно з іншими групами (табл. 2).

Відповідно до таких зсувів насосної функції серця СДТ був зниженим протягом усього спостереження, причому тенденція до його прогресуючого зниження мала статистичну значущість порівняно з даними 3 годин ($p < 0,05$). Порівняно з початковими даними СДТ через 72 години був зниженим на 14,1 % ($p < 0,05$). При цьому ППОС протягом періоду спостереження багаторазово збільшувався з максимумом через 48 годин (у 3,7 раза; $p < 0,05$).

Отримані результати вказували на розвиток гіподинамічного типу реакції центральної гемодинаміки в гострому періоді ЧМТ на тлі зниження холіореактивності ЦНС. Зниження серцевого викиду, артеріального тиску й збільшення опору судин зменшує перфузію органів і тканин і сприяє зниженню стійкості тварин до ЧМТ, що мало в цілому негативне значення. В основі такої реакції, на нашу думку, могло лежати виключення адаптивної ролі ЦХС при ЧМТ за рахунок їх фармакологічної блокади.

Отже, отримані дані підкреслили значну роль ЦХС у реалізації реакції на травму й обґрунтували можливий напрямок фармакологічної корекції в гострому періоді ЧМТ — застосування холіноміметиків центральної дії.

Висновки

1. Збільшення холіореактивності ЦНС у гострому періоді ЧМТ призводило до зниження летальності й неврологічного дефіциту. Відмічено збільшення продуктивності серця (УІ та СІ) і зниження опору судин (гіпердинамічний тип). Таку реакцію можна розцінювати як компенсаторну, що збільшує стійкість тварин до пошкодження.

2. Зменшення холіореактивності ЦНС супроводжувалося значним неврологічним дефіцитом, зниженням серцевого викиду й артеріального тиску на тлі збільшення опору судин (гіподинамічний тип), що підтвердило ключову роль ЦХС при ЧМТ.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати показали перспективність використання центральних холіноміметиків для корекції неврологічних порушень у гострому періоді ЧМТ. Необхідне з'ясування механізмів такого впливу. Обмеженням до їх застосування може бути перенавантаження міокарда й розвиток посттравматичної міокардіодистрофії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

Список літератури

1. Педаченко Е.Г., Семисалов С.Я., Ельський В.Н., Кардаш А.М. Клиническая эпидемиология черепно-мозговой травмы. Донецк: Анекс, 2002. 15б.
2. Льовкін О.А., Голдовський Б.М., Серіков К.В. Аналіз надання спеціалізованими бригадами екстреної (швидкої) медичної допомоги постраждалим з тяжкою черепно-мозковою травмою. Медицина невідкладних станів. 2014. 7. 118-120.
3. Гук А.П. Закономірності смертності від травм голови та черепно-мозкових травм в Україні. Україна. Здоров'я нації. 2010. 3. 48-53.
4. Гук А.П. Клініко-епідеміологічні характеристики черепно-мозкової травми в Україні за 1999–2008 роки. Україна. Здоров'я нації. 2011. 2. 52-56.
5. Abou-El-Hassan H., Dia B., Choucair K., Eid S.A., Najdi F., Baki L., Talih F., Eid A.A., Kobeissy F. Traumatic brain injury, diabetic neuropathy and altered-psychiatric health: The fateful triangle. Med. Hypotheses. 2017 Oct. 108. 69-80.
6. Ельський В.Н., Кардаш А.М., Гордник Г.А. Патофізіологія, діагностика і інтенсивна терапія тяжкої черепно-мозгової травми. Под ред. проф. В.И. Черниа. Донецк: Новый мир, 2004.
7. Зяблицев С.В., Ельський В.М. Синдроми травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі. Краматорськ: Каштан, 2020.
8. Laurer H.L., McIntosh T.K. Pharmacologic therapy in traumatic brain injury: update on experimental treatment strategies. Curr. Pharm. Des. 2001 Oct. 7(15). 1505-16.
9. Nokkari A., Abou-El-Hassan H., Mechref Y., Mondello S., Kindy M.S., Jaffa A.A., Kobeissy F. Implication of the kallikrein-kinin system in neurological disorders: quest for potential biomarkers and mechanisms. Prog. Neurobiol. 2018 Jun-Aug. 165-167. 26-50.
10. Bortolotti P., Faure E., Kipnis E. Inflammasomes in tissue damages and immune disorders after trauma. Front. Immunol. 2018 Aug 16. 9. 1900.
11. Zhao J., Hylin M.J., Kobori N., Hood K.N., Moore A.N., Pramod K., Dash P.K. Post-injury administration of galantamine reduces traumatic brain injury pathology and improves outcome. J. Neurotrauma. 2018 Jan 15. 35(2). 362-374.
12. Belluardo N., Mudo G., Blum M., Amato G., Fuxe K. Neurotrophic effects of central nicotinic receptor activation. J. Neural. Transm. 2000. Suppl. 227-245.
13. Mudo G., Belluardo N., Fuxe K. Nicotinic receptor agonists as neuroprotective/neurotrophic drugs. Progress in molecular mechanisms. J. Neural. Transm. (Vienna). 2007 Jan. 114(1). 135-47.
14. Kalappa B.I., Sun F., Johnson S.R., Jin K., Uteshev V.V. A positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nAChRs augments neuroprotective effects of endogenous nicotinic agonists in cerebral ischaemia. Br. J. Pharmacol. 2013 Aug. 169(8). 1862-78.
15. Gorman L.K., Fu K., Hoyda D.A., Murray M., Traystman R.J. Effects of traumatic brain injury on the cholinergic system in the rat. J. Neurotrauma. 1996 Aug. 13(8). 457-63.
16. Shin S.S., Dixon C.E. Alterations in cholinergic pathways and therapeutic strategies targeting cholinergic system after traumatic brain injury. J. Neurotrauma. 2015 Oct 1. 32(19). 1429-40.
17. Dixon C.E., Ma X., Marion D.W. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release. J. Neurotrauma. 1997 Mar. 14(3). 161-9.
18. Jonnala R.R., Buccafusco J.J. Relationship between the increased cell surface $\alpha 7$ nicotinic receptor expression and neuroprotection induced by several nicotinic receptor agonists. J. Neurosci Res. 2001 Nov 15. 66(4). 565-72.
19. Yu T.S., Kim A., Kermie S.G. Donepezil rescues spatial learning and memory deficits following traumatic brain injury independent of its effects on neurogenesis. PLoS One. 2015 Feb 25. 10(2). e0118793.
20. Shaw K.E., Bondi C.O., Light S.H., Massimino L.A., McAloon R.L., Monaco C.M., Kline A.E. Donepezil is ineffective in promoting motor and cognitive benefits after controlled cortical impact injury in male rats. J. Neurotrauma. 2013 Apr 1. 30(7). 557-64.
21. Ельський В.Н., Зяблицев С.В. Моделирование черепно-мозговой травмы. Донецк: Новый мир, 2008.
22. Gotshall Robert W., Breay-Pilcher Julie C., Boelcskevych Bence D. Cardiac output in adult and neonatal rats utilizing impedance cardiography. Amer. J. Physiol. 1987. 253. 5. Pt2. H1298-H1304.
23. Карпинский В.В., Словеснов С.В., Рерих П.А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии. Пат. физиол. и эксперим. терапия. 1986. 1. 74-7.
24. Ельський В.Н., Зяблицев С.В. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме: Донецк: Новый мир, 2008.

Отримано/Received 05.08.2020

Рецензовано/Revised 17.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2020 ■

Худолей С.А.¹, Зяблицев С.В.²¹ Медичинський центр сучасної аддиктології MedicoMente, г. Київ, Україна² Національний медичинський університет імені А.А. Богомольца, г. Київ, Україна

Експериментальне моделювання холинореактивності головного мозку при черепно-мозговій травмі: вплив на центральну гемодинаміку

Резюме. *Актуальність.* Найбільше значення в формуванні відповіді на черепно-мозгову травму (ЧМТ) має первинна реакція медіаторних систем центральної нервової системи в гострий період, коли формуються основні патогенетичні зміщення. *Ціль дослідження:* визначення впливу холинореактивності (активації або блокади центральних холінергічних систем; ЦХС) на летальність, неврологічний дефіцит і станостанок центральної гемодинаміки в гострому періоді ЧМТ. *Ма-*

териали і методи. Травму моделювали при вільному падінні вантажу на фіксовану голову тварини. Для активації ЦХС миши до травми вводили холіна альфосцерат (гліатилін; 6 мг/кг), для блокування — біпериден гідрохлорид (акінетон; 0,6 мг/кг). Неврологічний дефіцит оцінювали по 100-бальній шкалі Тодда. Параметри центральної гемодинаміки визначали методом тетраполярної імпульсної грудної реографії. *Результати.* Активация ЦХС в гострому періоді ЧМТ приводила

к уменьшению летальности и неврологического дефицита. Отмечено существенное увеличение сердечного выброса и снижение сопротивления сосудов (гипердинамический тип). Блокада ЦХС сопровождалась значительным неврологическим дефицитом, снижением сердечного выброса и артериального давления на фоне увеличения сопротивления сосудов (гиподинамический тип). **Выводы.** Результаты подтвердили ключевую роль ЦХС в реализации реакции на

ЧМТ и обосновали возможное направление дальнейших исследований — применение холиномиметиков центрального типа действия для купирования неврологических нарушений. Ограничением активации ЦХС может быть перегрузка миокарда с формированием посттравматической миокардиодистрофии.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; центральная гемодинамика; холинореактивность

S.A. Khudoley¹, S.V. Ziablitsev²

¹ Medical Center of Modern Addictology MedicoMente, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Experimental modeling of cholinoreactivity in traumatic brain injury: influence on central hemodynamic

Abstract. Background. The primary reaction of the central nervous mediator systems in the acute period of traumatic brain injury (TBI) when the main pathogenetic shifts are formed has greatest importance. The aim of the study was to determine the effect of cholinoreactivity (activation or blockade of the central cholinergic systems; CChS) on mortality, neurological deficit, and the state of central hemodynamics in the acute period of TBI. **Material and methods.** The trauma was simulated with the free fall of the load onto the fixed head. To activate the CChS, choline alfoscerate (gliatilin; 6 mg/kg) was administered to rats before injury, and biperiden hydrochloride (akinetone; 0.6 mg/kg) was used for blocking. Neurological deficits were assessed using the 100-point Todd scale. Central hemodynamic parameters were determined by tetrapolar impedance chest rheography. **Results.** The activation of the

CChS in the acute period of TBI led to a decrease in mortality and neurological deficits. There was a significant increase in cardiac output and a decrease in vascular resistance (hyperdynamic type). The CChS blockade was accompanied by a significant neurological deficit, a decrease in cardiac output and blood pressure against an increase in vascular resistance (hypodynamic type). **Conclusions.** The results confirmed the key role of CChS in the realization of the response to TBI and substantiated a possible direction for further research — the use of central cholinomimetics for the relief of neurological disorders. The limitation of CChS activation may be myocardial overload with the formation of post-traumatic myocardial dystrophy.

Keywords: traumatic brain injury; central hemodynamics; cholinoreactivity

УДК 617.7-089.81-089.5-03:612.176

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216520>

Мынка Н.В.

КУ «Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница», г. Днепр, Украина
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Операционный стресс-ответ в малоинвазивной хирургии

Резюме. В статье представлено описание исследования, направленного на определение маркеров операционного стресс-ответа и динамики послеоперационного болевого синдрома у пациентов офтальмохирургического профиля, перенесших трансплантацию роговицы. Проанализированы данные пациентов, оперированных на базе КУ «Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница» с 2017 по 2019 г. В процессе исследования у пациентов определялись основные параметры гемодинамики и газообмена, выраженность операционного стресс-ответа путем анализа динамики уровней лейкоцитов, глюкозы крови и С-реактивного белка, а также выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде. Забор крови осуществлялся на 4 этапах исследования. В результате было установлено статистически значимое повышение концентрации глюкозы крови и лейкоцитов у пациентов после операции в сравнении с дооперационным уровнем. Также было установлено, что послеоперационное обезболивание не может считаться адекватным более чем у 70 % пациентов. Полученные данные свидетельствуют о развитии у пациентов офтальмохирургического профиля операционного стресса и делают проблему поиска альтернативных стресс-лимитирующих схем анестезиологического обеспечения в офтальмохирургии актуальной и требующей дальнейшего исследования.

Ключевые слова: операционный стресс-ответ; послеоперационная боль; офтальмохирургия

Введение

На современном этапе развития анестезиологии вопросы контроля операционного стресс-ответа и послеоперационного болевого синдрома остаются актуальными. Несмотря на существенный прогресс, достигнутый в этой области, защита пациента от хирургической агрессии и контроль боли во многих отраслях хирургии остаются недостаточными [1]. Так, по зарубежным данным, 40–60 % пациентов испытывают боль в послеоперационном периоде (от умеренной до сильной) в день после операции [2]. Отсутствие адекватного обезболивания и неустранение причин острой боли не только вызывают недовольство пациентов по отношению к медицинской службе, но и повышают риск развития хронической боли [3].

Традиционно считается, что операционный стресс развивается только у пациентов, которые подвергаются обширным хирургическим вмешательствам. Однако

это не так. Контроль хирургического стресс-ответа не менее актуален и в так называемой малоинвазивной хирургии.

В настоящее время под хирургическим стресс-ответом подразумевают комплекс изменений нейро-эндокринного, метаболического и воспалительного характера, развивающихся в результате хирургической травмы [4]. В отсутствие соответствующих защитных мероприятий эти изменения становятся источником серьезных послеоперационных осложнений и жизнеугрожающих состояний [5].

Хирургический стресс-ответ является основной причиной периоперационной дисфункции различных органов и систем (боль, катаболизм, нарушения иммунитета и гемостаза, дисфункция легких, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы), что диктует необходимость поиска подходов к его коррекции [6, 7].

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

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

Для корреспонденции: Мынка Н.В., врач-анестезиолог, аспирант кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: das1977@gmail.com; контактный тел.: +38 (097) 361 51 54.

For correspondence: N. Mynka, anesthesiologist, Department of anesthesiology, intensive care, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: das1977@gmail.com; phone: +38 (097) 361 51 54.

Основные компоненты развития операционного стресса:

- психоэмоциональное возбуждение;
- боль;
- рефлексы болевого характера;
- кровопотеря;
- нарушение водно-электролитного баланса;
- повреждение внутренних органов.

Наряду с так называемой большой хирургией, более половины компонентов развития операционного стресса возникает и в малоинвазивной хирургии.

Офтальмохирургические вмешательства традиционно относят к малоинвазивной хирургии, однако, несмотря на свою малоинвазивность, они не проходят бесследно для организма человека, хотя и не наносят такого повреждения, как открытые операции.

Нередко эти вмешательства:

- длительны;
- требуют неподвижности пациента;
- сопровождаются неприятными ощущениями;
- вызывают выраженный послеоперационный болевой синдром;
- некоторые из них осложняются значительными колебаниями артериального давления и нарушениями ритма сердца.

При исследовании и оценке операционного стресса было выявлено интересное противоречие. Несмотря на то что современное анестезиологическое обеспечение направлено на защиту организма от хирургической агрессии, различные его компоненты сами по себе могут являться стрессорами [8].

Анестезиологическое пособие в малоинвазивной хирургии решает те же основные задачи: обеспечение безопасности и комфорта для пациента и оптимальных условий для работы хирурга. В последнее время к этим задачам добавляется также необходимость контроля операционного стресс-ответа.

Материалы и методы

В исследование было включено 30 пациентов с патологией переднего отрезка глаза, 14 женщин и 16 мужчин в возрасте от 25 до 84 лет, которым на базе КУ «Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница» была выполнена трансплантация роговицы. Используемый метод анестезии — многокомпонентная сбалансированная анестезия по такой методике: премедикация — ондансетрон 4 мг, дексаметазон 4 мг, кеторолак 30 мг внутривенно, сибазон 10 мг, фентанил 0,1 мг внутримышечно за 40 минут до вмешательства. Индукция пропофолом 2–2,5 мг/кг фракционно до достиже-

ния клинических симптомов наркоза, фентанил 0,005% 0,1 мг. Интубация трахеи после релаксации на фоне атракуриума безилата 0,3–0,6 мг/кг. Поддержка анестезии: кислородно-севофлурановая смесь FiO₂ 50–55 %, севофлуран 1,4–1,8 об. % на выдохе (1–1,5 МАК) при потоке не больше 1 л/мин. Показатели BIS поддерживались на уровне 30–40, на протяжении оперативного вмешательства использовалось болюсное введение фентанила по 0,1 мг в/в при появлении гемодинамических реакций. Интраоперационный мониторинг пациентов включал: неинвазивное измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, пульсоксиметрию, определение концентрации кислорода, углекислого газа и ингаляционного анестетика во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе, регистрацию биспектрального индекса в режиме on-line. Всем пациентам была выполнена катетеризация периферической вены, темп интраоперационной инфузии не превышал 3–5 мл/кг/час. В послеоперационном периоде обезболивание осуществлялось плановым введением кеторолака 30 мг внутривенно через 2 часа после вмешательства.

Во время исследования у пациентов определялись основные параметры гемодинамики и газообмена, выраженность операционного стресс-ответа путем анализа динамики уровней лейкоцитов, глюкозы крови и С-реактивного белка (СРБ), а также выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде. Забор крови осуществлялся на 4 этапах исследования: перед оперативным вмешательством, в начале операции (глюкоза крови), на наиболее болезненном этапе операции («открытое окно»), через 6 часов после оперативного вмешательства.

Уровень послеоперационной боли оценивался по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Оценка боли по ВАШ выполнялась впервые на операционном столе (сразу после удаления ларингеальной маски и восстановления сознания пациента), в дальнейшем — через 2, 6 часов и наутро после операции.

Интерпретация данных по ВАШ:

- 0 баллов — нет боли;
- 1–3 балла — слабая боль;
- 4–6 баллов — умеренная боль;
- 7–9 баллов — сильная боль;
- 10 баллов — нестерпимая боль.

Результаты и обсуждение

Для решения задач исследования был использован пакет прикладных программ Microsoft Word, Microsoft Excel и Statistica 10. Для статистической оценки количественных показателей в группе исследования при-

Таблица 1. Показатели гемодинамики и газообмена у пациентов групп исследования, Ме (25–75 %)

Показатель	Этап			
	Начало операции	Этап «открытого неба»	Конец операции	Через 6 часов после операции
Среднее АД	93 (84–113)	94 (67–117)	66 (57–81)	98 (78–113)
ЧСС	76 (55–80)	70 (50–89)	69 (52–84)	77 (63–84)
SpO ₂	99 (97–100)	99 (96–100)	99 (97–100)	–
EtCO ₂	32 (22–37)	33 (21–38)	39 (30–42)	–

менялся t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения показателей и U-критерий Манна — Уитни для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального. Разницу между сравниваемыми величинами считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты измерений параметров гемодинамики и газообмена представлены в табл. 1.

Во время исследования были получены данные, свидетельствующие о возникновении у пациентов операционного стресс-ответа. Так, уровень гликемии непрерывно рос на всех этапах исследования: если перед оперативным вмешательством глюкоза составляла: Me (25–75 %) = 5,15 (4,5–5,7), то на каждом последующем этапе мы получили соответственно: 2-й этап — 5,6 (4,2–6,5), 3-й этап — 6,05 (5,1–7,1), 4-й этап — 6,3 (5,3–7,4). Каждое последующее значение глюкозы крови было статистически достоверно выше предыдущего ($p < 0,05$). Динамика гликемии представлена на рис. 1.

При исследовании воспалительного ответа была получена следующая динамика. Уровень лейкоцитов до исследования составлял 6,94 (4,87–8,46), во время операции — 6,25 (4,97–7,76), в послеоперационном периоде — 9,15 (6,41–12,2). Подобная тенденция отмечалась и при определении у пациентов СРБ. При анализе данных было установлено, что количество лейкоцитов увеличивалось статистически значимо ($p < 0,01$ между показателями на 1-м и 6-м этапах исследования), тогда как при анализе динамики СРБ статистически значимой разницы не обнаружено ($p = 0,23$) и можно говорить только о тенденции к повышению послеоперационного уровня в сравнении с дооперационным.

Динамика уровней лейкоцитов и СРБ представлена на рис. 2 и 3.

При анализе выраженности послеоперационной боли были получены следующие показатели: после экстубации 67 % пациентов не испытывали болевых ощущений, 33 % охарактеризовали свою боль как слабую. Через 2 часа после оперативного вмешательства только 3 % пациентов не испытывали боли, 57 % охарактеризовали боль как слабую, 30 % — как среднеинтенсивную и 10 % — как интенсивную. Через 6 часов после вмешательства боль была охарактеризована как слабая 27 % пациентов, среднеинтенсивная — 30 % и

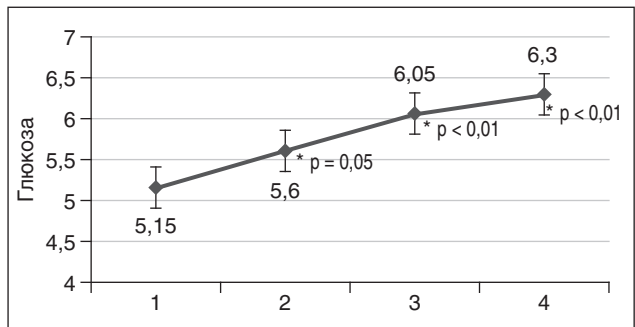


Рисунок 1. Динамика гликемии у пациентов во время трансплантации роговицы

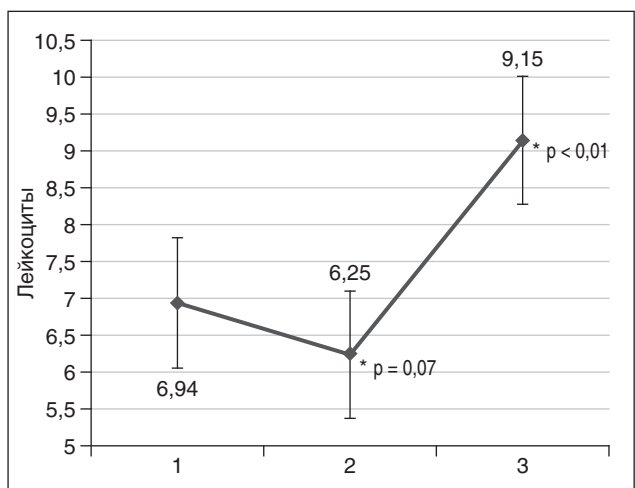


Рисунок 2. Динамика уровня лейкоцитов у пациентов во время трансплантации роговицы

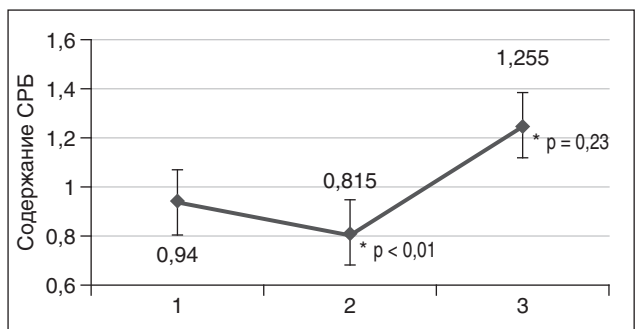


Рисунок 3. Динамика уровня СРБ у пациентов во время трансплантации роговицы

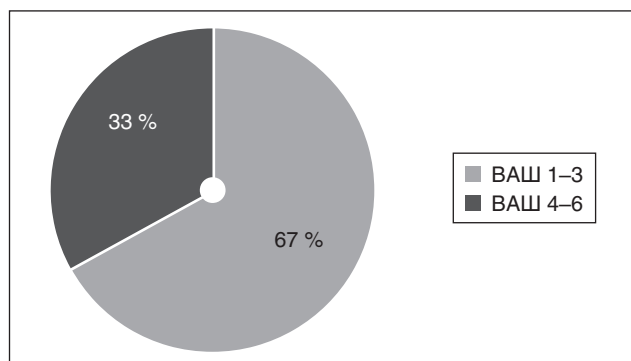


Рисунок 4. Выраженность боли по ВАШ у пациентов после экстубации

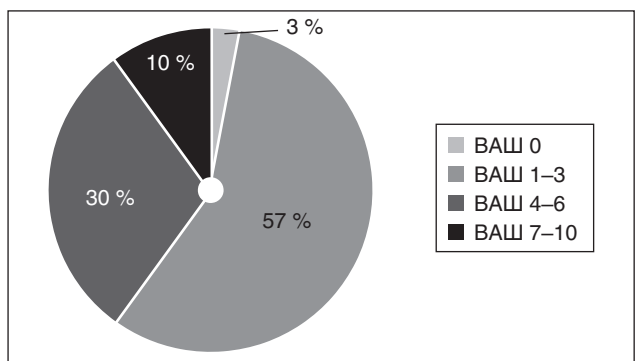


Рисунок 5. Выраженность боли по ВАШ у пациентов через 2 часа после операции

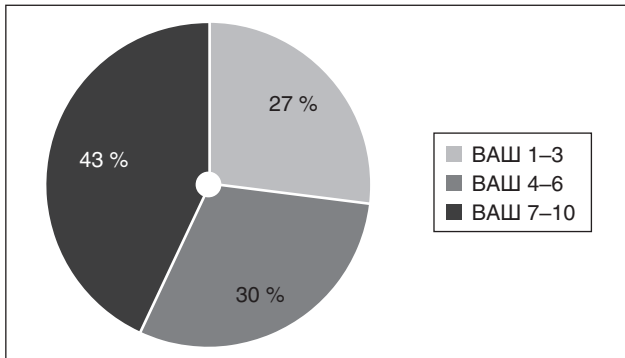


Рисунок 6. Выраженность боли по ВАШ у пациентов через 6 часов после операции

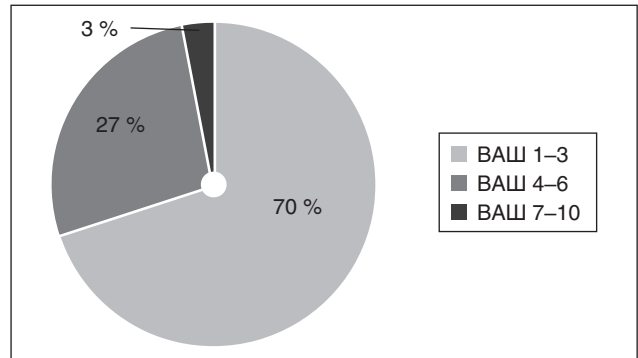


Рисунок 7. Выраженность боли по ВАШ у пациентов наутро после операции

интенсивная — более чем 40 % пациентов. Утром следующего дня 70 % пациентов ощущали слабую боль, 27 % — среднеинтенсивную и у 3 % боль оставалась интенсивной. Динамика послеоперационной боли отражена на рис. 4–7.

Таким образом, можно сделать вывод, что качество послеоперационного обезболивания не может считаться удовлетворительным у 40 % пациентов через 2 часа после операции и у 73 % — через 6 часов после операции, несмотря на плановое введение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с целью обезболивания.

Выводы

Несмотря на то что офтальмохирургия традиционно относится к малоинвазивной хирургии, пациенты офтальмологического профиля также подвергаются влиянию операционного стресса.

Выраженность боли в послеоперационном периоде у большого количества пациентов (до 73 %) является высокой, несмотря на упреждающее введение НПВП как до, так и после оперативного вмешательства.

Вышеуказанные обстоятельства делают вопрос поиска альтернативных стресс-лимитирующих схем анестезиологического обеспечения в офтальмохирургии актуальным и требующим дальнейшего исследования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Correll D.J., Vlassakov K.V., Kissin I. No evidence of real progress in treatment of acute pain. *Journal of pain research*. 2014. № 7. P. 199-210.
2. Gerbershaden M.U., Hans J. et al. Pain intensity on the first day after surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures. *Anesthesiology*. 2013. Vol. 118. № 4. P. 934-944.
3. Баялиева А.Ж., Трифонов В.Р., Ямалиева И.И. Актуальность анестезиологической защиты на стресс-лимитирующие факторы в онкохирургии. *Поволжский онкологический вестник*. 2016. № 1 (23). С. 50-54.
4. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2000. № 85 (1). P. 109-117.
5. Кобеляцкий Ю.Ю. Новые подходы к регуляции операционного стресс-ответа. *Здоров'я України. Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія»*. 2017. № 2 (28). С. 5.
6. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2008. Т. 2. № 2. С. 49-62.
7. Schricker T., Lattermann R. Strategies to attenuate the catabolic response to surgery and improve perioperative outcomes. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2007. № 54 (6). P. 414-419.
8. Айварджи О.О., Кобеляцкий Ю.Ю. Шляхи підвищення ефективності контролю стресової та гемодинамічної відповіді при септопластиці. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. № 2 (144). С. 127-131.

Получено/Received 11.08.2020

Рецензировано/Revised 21.08.2020

Принято в печать/Accepted 03.09.2020 ■

Минка Н.В.

КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», м. Дніпро, Україна
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Операционна стрес-відповідь у малоінвазивній хірургії

Резюме. У статті наведений опис дослідження, спрямованого на визначення маркерів операційної стрес-відповіді й динаміки післяопераційного больового синдрому в пацієнтів офтальмохірургічного профілю, які перенесли трансплантацію рогівки. Проаналізовані дані пацієнтів, які оперувалися на базі КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» з 2017 по 2019 р. У процесі дослідження в пацієнтів визначалися основні параметри гемодинаміки й газообміну, вираженість операційної стрес-відповіді шляхом аналізу динаміки рівнів лейкоцитів, глюкози крові і С-реактивного білка, а також вираженість больового синдрому в післяопераційному періоді. Забір крові здійснювався на 4 етапах дослідження. У результаті було встановлено статистично значуще підвищення концентрації глюкози крові і лейкоцитів у

ентів визначалися основні параметри гемодинаміки й газообміну, вираженість операційної стрес-відповіді шляхом аналізу динаміки рівнів лейкоцитів, глюкози крові і С-реактивного білка, а також вираженість больового синдрому в післяопераційному періоді. Забір крові здійснювався на 4 етапах дослідження. У результаті було встановлено статистично значуще підвищення концентрації глюкози крові і лейкоцитів у

пацієнтів після операції порівняно з доопераційним рівнем. Також було встановлено, що післяопераційне знеболювання не може вважатися адекватним більш ніж у 70 % пацієнтів. Отримані дані свідчать про розвиток у пацієнтів офтальмохірургічного профілю операційного стресу і роблять проблему

пошуку альтернативних стрес-лімітуючих схем анестезіологічного забезпечення в офтальмохірургії актуальною і вимагаючою подальшого дослідження.

Ключові слова: операційна стрес-відповідь; післяопераційний біль; офтальмохірургія

N.V. Myrka

Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital, Dnipro, Ukraine

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Surgically induced stress response in mini-invasive surgery

Abstract. The article describes a study aimed at markers that identify the surgically induced stress response and the dynamics of postoperative pain in ophthalmic patients after corneal transplantation. We analyzed the data of patients operated on the basis of Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital from 2017 to 2019. During the research, we determined such main parameters in patients as the main parameters of hemodynamics and gas exchange, the severity of the surgically induced stress response by analyzing the dynamics of the levels of leukocytes, blood glucose, and C-reactive protein, as well as the severity of postoperative pain. Blood sampling was carried out

at four stages of the study. As a result, a statistically significant postoperative increase in the concentration of blood glucose and leukocytes was established compared to the preoperative level. It was also found that postoperative analgesia cannot be considered sufficient in more than 70 % of patients. The data obtained demonstrated the development of surgically induced stress response in ophthalmic patients and make a search for stress-limiting schemes for anesthetic management relevant and requires further research.

Keywords: surgically induced stress response; postoperative pain; ophthalmic surgery

УДК 615.816.2:616.24-002-022.6-036.17

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216521>Туркевич О.М.^{1,2}, Закотянський О.П.^{1,2}, Гарбар М.О.^{1,2}¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Львів, Україна

Ключові аспекти лікування тяжкої негоспітальної вірусно-бактеріальної пневмонії

Резюме. *Актуальність.* Висока частота захворюваності на тяжку пневмонію при інфікуванні грипом H5N1, A/H1N1, SARS, MERS та COVID-19 привертає особливу увагу та змушує переглядати та вдосконалювати сучасні ланки комплексної інтенсивної терапії. **Мета:** проаналізувати основні ланки інтенсивної терапії клінічного випадку тяжкої негоспітальної вірусно-бактеріальної пневмонії, наголосити на основні проблеми та запропонувати шляхи вирішення. **Матеріали та методи.** Ми проаналізували клінічний випадок лікування тяжкої негоспітальної вірусно-бактеріальної пневмонії пацієнта, який перебував на лікуванні у ВАІТ КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» м. Львів, та виділили основні ключові аспекти інтенсивної терапії: респіраторну терапію, неінвазивну штучну вентиляцію легень (ШВЛ), вчасність інтубації, протективну ШВЛ та початок відлучення; седацію, анальгезію та міорелаксацію; оцінку волемічного статусу, інфузійну терапію й ентеральне харчування. **Результати.** Загальний термін проведення ШВЛ становив 26 днів. З 16-го дня розпочато процес відлучення, який становив 10 днів. Основні режими ШВЛ, які застосовувались, такі: SIMV-PC (8 днів), VIPPV (7 днів), CPAP+PS (10 днів). Період застосування дексмететомідину становив 12 днів. Використання NIV не забезпечило належного ефекту, про що свідчить погіршення стану пацієнта після 24 годин даної респіраторної підтримки. Волемічний статус у критичному періоді (перші 48 годин після інтубації) оцінювався за допомогою ультрасонографії функції серця та стану магістральних судин, що виявилось дуже ефективним. **Висновки.** Пацієнти з тяжкою негоспітальною вірусною пневмонією потребують раннього початку ШВЛ та обов'язкового застосування протективної стратегії. Саме респіраторна терапія є основою та першочерговою ланкою інтенсивної терапії. Забезпечення адекватної та комфортної седації для пацієнта є однією з важливих ланок комплексу інтенсивної терапії, яка вирішує проблему асинхронії. Ультразвукове дослідження дозволяє провести неінвазивну оцінку волемічного статусу, ризику набряку легень та передбачити відповідь пацієнта на інфузійну терапію. З цією метою слід проводити комплексний УЗД-моніторинг нижньої порожнистої вени, легень та серця у всіх пацієнтів у критичному стані, яким планується чи вже налагоджена інфузійна терапія.

Ключові слова: респіраторна терапія; негоспітальна вірусна пневмонія

Вступ

Вірусні інфекції є причиною 5–15 % усіх випадків негоспітальних пневмоній [5]. Результати проведених останнім часом досліджень переконливо свідчать про те, що віруси посідають 2-ге місце серед причин виникнення тяжких негоспітальних пневмоній [11]. Висока частота розвитку тяжкого гострого респіраторного дистрес-синдрому при ін-

фікуванні грипом H5N1, A/H1N1, SARS, MERS та COVID-19 привертає особливу увагу. Згідно з даними, опублікованими 4 березня 2020 року, спалах COVID-19 призвів до виникнення 80 409 діагностованих випадків, із них 3012 смертельних, на території материкового Китаю. Приблизно 3,2 % пацієнтів із COVID-19 потребували проведення інтубації й інвазивної вентиляції легень [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: Туркевич Остан Маркович, асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: turkevychostap13@gmail.com

For correspondence: Ostar Turkevych, Assistant at the Department of anesthesiology and intensive therapy of faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: turkevychostap13@gmail.com

У даній статті ми спробуємо комплексно підійти до основних етапів та складу інтенсивної терапії тяжких вірусних пневмоній на прикладі успішного клінічного випадку. Опишемо респіраторну терапію та окремо розглянемо питання седації й асинхронії пацієнтів при проведенні інвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) як важливих ланок комплексної інтенсивної терапії. На жаль, дана тема недостатньо висвітлена у світовій літературі і потребує подальших досліджень. Вибір препаратів для седації пацієнта при проведенні інвазивної ШВЛ також залишається окремим питанням, що традиційно не висвітлюється. Окрім цього, важливими питаннями є оцінка волемічного статусу пацієнтів із вірусною пневмонією та забезпечення їх нутритивною підтримкою.

Мета: проаналізувати основні ланки інтенсивної терапії клінічного випадку тяжкої негоспітальної вірусно-бактеріальної пневмонії, наголосити на основні проблеми та запропонувати шляхи їх вирішення.

Матеріали та методи

21.02.2020 р. пацієнт 60 років зі скаргами на підвищення температури тіла, малопродуктивний кашель та помірну задишку надійшов у клінічну лікарню швидкої медичної допомоги міста Львова та був первинно госпіталізований у терапевтичне відділення з первинним діагнозом «негоспітальна двобічна вірусна (?) пневмонія, 3-тя клінічна група». На момент надходження загальний стан пацієнта був середньої тяжкості, обумовлений проявами помірної дихальної недостатності (частота дихання — 20–22/хв, сатурація (SpO_2) 92 %, без оксигенотерапії). Температура тіла субфебрильна. Гемодинаміка пацієнта стабільна. Первинна антибіотикотерапія — левофлоксацин 750 мг/добу та цефепім 1 г двічі на добу. Лейкоцитоз відсутній. Рівень прокальцитоніну в межах норми. За час перебування в терапевтичному відділенні, незважаючи на антибіотикотерапію, стан пацієнта погіршується.

24.02.2020 р. у зв'язку з погіршенням стану, обумовленим прогресуванням дихальної недостатності, пацієнт переводиться у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ). Клінічний діагноз при переводі: тяжка негоспітальна двобічна пневмонія, 4-та

клінічна група. На момент переводу пацієнт притомний, частота дихання — 26–28/хв, SpO_2 — 84–86 % (без оксигенотерапії), гемодинаміка стабільна. З урахуванням тяжкості стану вирішено розпочати неінвазивну штучну вентиляцію легень (NIV) за допомогою апарата ШВЛ Utas Uvent T та лицевої маски FaceFit NIV у режимі CPAP+PS. Змінено антибактеріальну терапію на меропенем, 1 г тричі на добу.

25.02.2020 р., незважаючи на проведення респіраторної терапії, прогресує дихальна недостатність та долучаються ознаки енцефалопатії. Прийнято рішення щодо переводу пацієнта на інвазивну штучну вентиляцію легень. Режим вентиляції SIMV-PC. Параметри виставлено згідно з принципами протективної ШВЛ [1]. У зв'язку з гемодинамічною нестабільністю розпочато пролонговану інфузію норадреналіну. Обрано рестриктивний тип інфузійної терапії й ентеральне харчування з розрахунку 35–40 ккал/кг/добу. Протягом двох діб пацієнт перебував у повній нейроміоплегії (використовувались наркотичні анальгетики (морфій) та седація (ГОМК), міорелаксація (атракурій)).

27.02.2020 р. пацієнту провели трахеостомію, враховуючи прогнозовану тривалу ШВЛ, та вперше використали гріпе-позицію, враховуючи припинення інфузії норадреналіну та гемодинамічну стабільність. З метою седації обрано пролонговану інфузію дексметомідину.

02.03.2020 р. пацієнта переведено на режим вентиляції VIPPV із параметрами протективної ШВЛ.

08.03.2020 р. з урахуванням позитивної динаміки ініційовано початок відлучення від ШВЛ. Пацієнта переведено на допоміжний режим вентиляції CPAP+PS. Седативна дексметомідином припинена напередодні.

18.03.2020 р. у пацієнта згідно з даними комп'ютерної томографії діагностовано спонтанний пневмоторакс, обумовлений абсцесом легені, та проведено дренування плевральної порожнини.

19.03.2020 р. пацієнта відлучено від апарату ШВЛ та припинена респіраторна підтримка, за виключенням оксигенотерапії. Пацієнт самостійно дихав через трахеостомічну трубку.

21.03.2020 р. пацієнт переведений із ВАІТ.

30.03.2020 р. пацієнт виписаний додому.

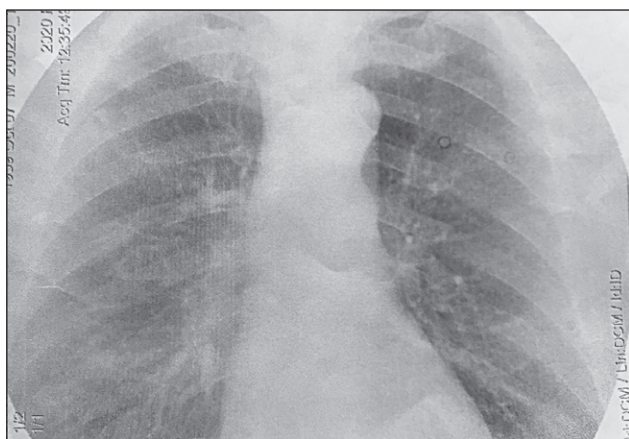


Рисунок 1. Рентген органів грудної клітки на час госпіталізації в клініку



Рисунок 2. Рентген органів грудної клітки при переводі у ВАІТ. Симптом «матового скла»

Пацієнту неодноразово проводилось дослідження газового складу артеріальної крові, а отримані дані згруповані в табл. 1.

Результати

Проаналізувавши перебіг захворювання та етапи лікування, ми отримали такі результати.

1. Загальний термін проведення штучної вентиляції легень становив 26 днів. Із 16-го дня розпочато процес відлучення від вентиляції. Період відлучення становив 10 днів.

2. У гострому періоді респіраторної терапії основним режимом вентиляції був синхронізований інтермітуючий режим із контролем вдиху за тиском — SIMV-PC, що використовувався протягом 8 днів. Режим VIPPV прийшов на заміну попередньому після

отримання позитивної клінічної та лабораторної динаміки (підвищення загального тораколегеневого комплаєнсу більше 50 мл/смH₂O, PaO₂ > 75 мм рт.ст.). Тривалість вентиляції в цьому режимі становила 7 днів.

3. Протягом періоду відлучення використовувався допоміжний режим CPAP+PS, рівень підтримуючого тиску обирався відповідно до потреб та комфорту пацієнта.

4. Період застосування дексметомідину становив 12 днів.

5. Використання NIV не забезпечило належного ефекту, про що свідчать погіршення стану пацієнта після 24 годин даної респіраторної підтримки та відсутність динаміки в показниках парціального тиску кисню в артеріальній крові (42 → 44 мм рт.ст.).

6. Волемічний статус у критичному періоді (перші 48 годин після інтубації) оцінювався ультразвуковою графією

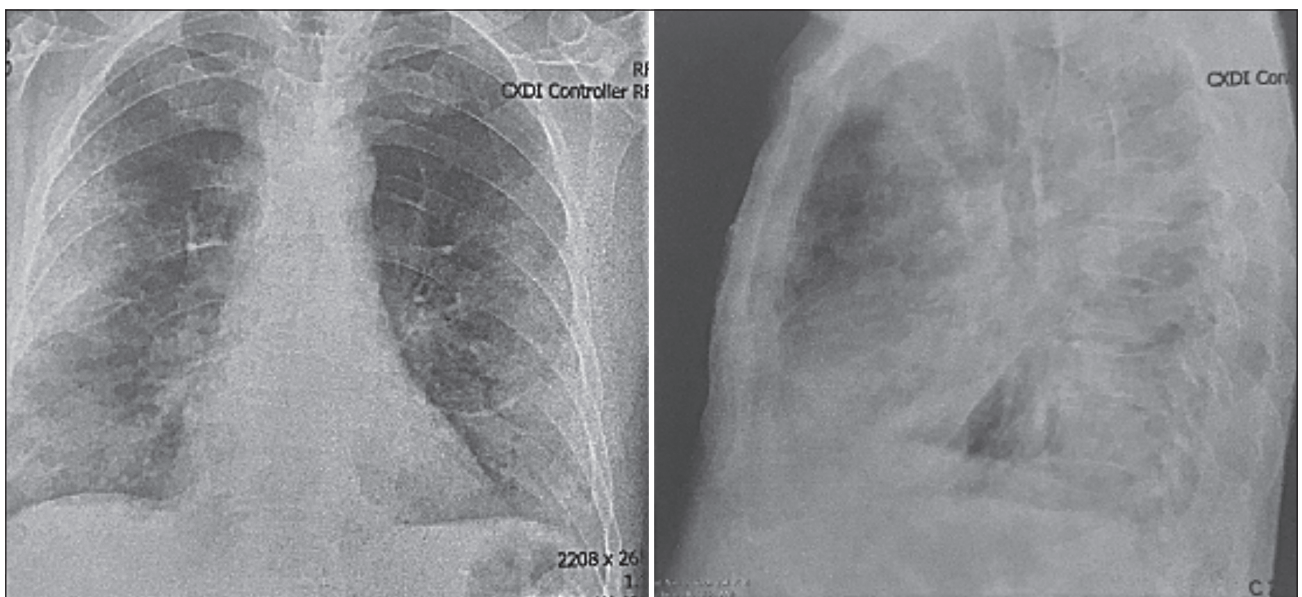


Рисунок 3. Рентген органів грудної клітки перед початком відлучення від ШВЛ

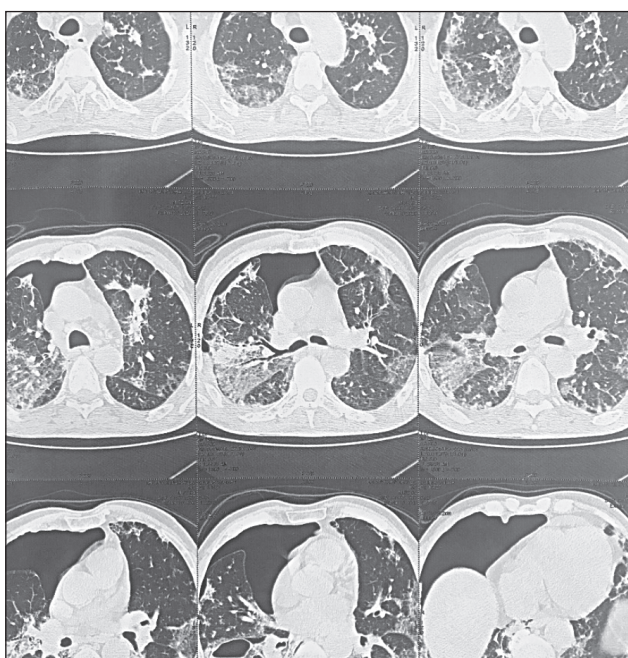


Рисунок 4. Комп'ютерна томографія легень

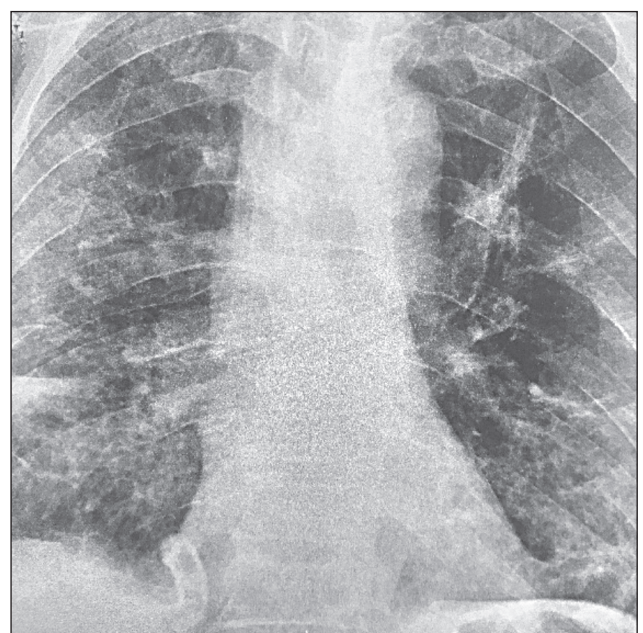


Рисунок 5. Рентген органів грудної клітки перед переводом у терапевтичне відділення

діяльності серця та стану магістральних судин. Діаметр нижньої порожнистої вени (НПВ) 1,6 мм під час вдиху та 1,0 см під час видиху (пацієнт перебував на ШВЛ). Відповідно, дихальна екскурсія була дещо знижена — в межах 40 %. Ознак набряку легень виявлено не було (в певних сегментах — типові для пневмонії зміни). Серце: збережена функція обох шлуночків (фракція викиду лівого шлуночка в межах 55 % у зв'язку з постійною формою фібриляції передсердь), VTI в горизонтальному положенні 14,23. Зважаючи на незначно збільшений діаметр НПВ та знижену дихальну екскурсію і при цьому відсутність ознак збільшеного тиску в правих камерах серця, ми зробили висновок про помірну гіперволемію в пацієнта. У такому разі слід обрати обережну тактику в плані інфузійної терапії. Після проведення проби з пасивним підняттям ніг було виявлено, що пацієнт позитивно толерує зростання переднавантаження в межах 300 мл — VTI зріс до 16,95 (+19 %). Тому нами була продовжена інфузійна терапія.

Обговорення

На нашу думку, у даному розділі слід висвітлити основні ланки інтенсивної терапії тяжкої вірусної пневмонії та проаналізувати їх на основі даного клінічного випадку. Отже, ми виділили основні складові:

- Респіраторна терапія. Неінвазивна ШВЛ, вчасність інтубації, протективна ШВЛ та початок відлучення.
- Сedaція, анальгезія та міорелаксація.
- Оцінка волемічного статусу, інфузійна терапія й ентеральне харчування.

Основні питання респіраторної терапії

Одразу після переведення у ВАІТ ми налагодили пацієнту неінвазивну ШВЛ, що тривала 24 години, проте виявилась абсолютно неефективною, незважаючи на добру співпрацю пацієнта. На сьогодні немає чітких рекомендацій щодо ефективності NIV у разі тяжкої вірусної пневмонії [1, 4, 7]. Стан пацієнта за час її проведення не покращився. Саме тому ми вважаємо її налагодження помилкою, а час інтубації, можливо, запізнилим.

Щодо протективної ШВЛ, то ми керувались такими правилами [3, 6, 10]:

- Volume tidal = 6–8 мл/кг (розрахунок на ідеальну масу тіла).
- P_{peak} < 35 смH₂O.
- P_{plato} < 30 смH₂O.
- FiO₂ < 60 %.

Таблиця 1. Показники PaO₂ у ключові дні лікування

День у ВАІТ	PaO ₂ , мм рт.ст.
1-й (госпіталізація у ВАІТ)	42
2-й (після 24 годин NIV)	44
2-й (через годину після інтубації)	48
3-й (через 24 години протективної ШВЛ)	54
4-й (через 48 годин протективної ШВЛ)	69
9-й (зміна режиму SIMV-PC на BIPAP)	75
15-й (початок відлучення, CPAP+PS)	83

- Допускається пермісивна гіперкапнія.
- Підбір РЕЕР титраційно відповідно до респіраторних та гемодинамічних показників.
- PH не нижче 7,15.
- ΔP не більше 15 смH₂O.
- Період відлучення становив 10 днів та близько 40 % часу респіраторної терапії.

Сedaція, анальгезія та міорелаксація

Згідно із сучасними рекомендаціями, перші 48 годин після інтубації та початку ШВЛ пацієнт перебував у повній нейроміоплегії [1]. Рекомендовано призначення безперервної інфузії міорелаксанту цисатракурію безилату протягом 48 год пацієнтам, яких перевели на інвазивну вентиляцію, із початковим помірним та тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом. Анальгезія забезпечувалась використанням наркотичних анальгетиків (морфій), а сedaція — гамма-оксималярною кислотою.

На сьогодні не було опубліковано жодних рекомендацій, заснованих на даних доказової медицини, щодо вибору препаратів для сedaції в пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом, а наявні дані найчастіше лише вказують на недостатню кількість та вірогідність проведених досліджень. Із 3-ї доби ШВЛ пацієнту було обрано задля постійної сedaції та часткової анальгезії препарат дексмететомідин. Рівень сedaції оцінювали згідно зі шкалою RAMSAY (Ramsay M. et al., 1974) та намагались забезпечити її на рівні 4–6 балів. Дозу інфузії титрували від 0,2 до 1 мкг/кг/год, залежно від гемодинаміки пацієнта. Дексмететомідин забезпечив комфорт пацієнту та виявився ефективним засобом подолання асинхронії.

Оцінка волемічного статусу, інфузійна терапія й ентеральне харчування

Згідно з останніми рекомендаціями ми дотримувались рестриктивної стратегії інфузійної терапії, що включає обмеження введення рідини для уникнення розвитку позитивного водного балансу, застосування діуретиків та альбуміну. Ентеральне харчування проводилось із розрахунку 35–40 ккал/кг/добу [8].

Надмірна інфузія є небезпечною для осіб у критичному стані. Понад 50 % нестабільних пацієнтів погано

Таблиця 2. Шкала сedaції Ramsay

Бали	Рівень сedaції
1	Пацієнт не спить, неспокійний, схвильований, нетерплячий
2	Пацієнт не спить, співпрацює з лікарем, орієнтований, спокійний
3	Пацієнт у свідомості, але реагує тільки на команди
4	Пацієнт дримає, але реагує на дотик або гучний звук
5	Пацієнт спить, мляво відповідає на дотик або гучний звук, але активно реагує на больовий стимул
6	Пацієнт спить і не реагує на подразники

реагують на інфузійну терапію. Лише клінічний огляд не дозволяє передбачити реакцію на подальшу довенну інфузію.

Згідно із законом Франка — Старлінга зростання переднавантаження призводить до зростання ударного об'єму серця. Але цей закон має своє обмеження, коли ударний об'єм перестає зростати при збільшенні переднавантаження.

Доступним методом оцінки переднавантаження є стан нижньої порожнистої вени — дихальна екскурсія та діаметр. При спонтанному диханні під час вдиху її діаметр зменшується, а під час видиху — зростає (при вентиляції з позитивним тиском динаміка обернена). У нормі дихальна екскурсія НПВ становить понад 50 %. Діаметр судини рекомендовано вимірювати 2–3 см дистальніше з'єднання з печінковою веною. Доведено, що діаметр НПВ менше 1,5 см та дихальна екскурсія понад 50 % є ознакою нормоволемії та доброї толерантності до інфузійної терапії. Якщо діаметр НПВ понад 2 см, а колабування під час дихання менше 50 %, пацієнт може гірше зреагувати на інфузію, проте певний об'єм інфузійної терапії все-таки може бути корисним.

Другим компонентом оцінки волемічного статусу є УЗД легень. Метод швидко розвивається та впроваджується в клінічну практику. Критерієм набряку легень є поява понад 3 В-ліній у полі сканування.

Третім компонентом оцінки гемодинаміки є функція серця — розмір та скоротливість шлуночків, співвідношення правих камер до лівих, важливою є участь міжшлуночкової перетинки в систолі лівого шлуночка (відсутність її парадоксального руху). Аналіз діаметра НПВ проводиться також у контексті змін зі сторони серця — при обструктивному шоці (тромбоемболія легеневої артерії, перикардальний випіт) відбувається передача тиску на НПВ зі зростанням діаметра та зниженням екскурсії. У певних ситуаціях можна вираховувати серцевий викид. Проте це дещо клопітка методика. Для оцінки реакції пацієнта на болос рідини достатньо вирахувати динаміку інтегралу часу швидкості (velocity time integral — VTI) на аортальному клапані, обвівши курсором графік викиду в аорту. Для більшої вірогідності результату вираховується середнє значення трьох послідовних скорочень, а при порушеннях ритму (наприклад, фібриляція передсердь) — п'яти скорочень. Вказаний параметр дозволяє передбачити, чи відповідь пацієнт зростанням серцевого викиду у відповідь на інфузію. Методика полягає в проведенні проби з пасивним підняттям ніг, що мобілізує кров із нижніх кінцівок і призводить до зростання переднавантаження до 300 мл. Слід акцентувати на тому, що таке зростання є оберненим після опускання ніг. Суть проби така: пацієнту в горизонтальному положенні пасивно піднімають обидві нижні кінцівки на 30 с до рівня 45°. Зростання VTI понад 15 % свідчить, що особа матиме позитивну відповідь на болос рідини [9].

Висновки

1. Пацієнти з тяжкою негоспітальною вірусною пневмонією потребують раннього переведення на штучну вєнїляцію легень, допоки компенсаторні можливості організму ще збережені, та обов'язкового застосуван-

ня принципів протективної ШВЛ. Саме респіраторна терапія є основною та першочерговою ланкою інтенсивної терапії.

2. У даному клінічному випадку застосування неінвазивної ШВЛ виявилось неефективним та відтермінувало інтубацію пацієнта та початок протективної ШВЛ.

3. Забезпечення адекватної та комфортної садації для пацієнта є однією з важливих ланок комплексу інтенсивної терапії, яка вирішує проблему асинхронії. Завдяки використанню дексметомідину вдалось уникнути застосування наркотичних анальгетиків та препаратів бензодіазепінової групи.

4. Ультразвукове дослідження дозволяє провести неінвазивну оцінку волемічного статусу, ризику набряку легень та передбачити відповідь пацієнта на інфузійну терапію. З цієї метою слід проводити комплексний УЗД-моніторинг нижньої порожнистої вени, легень та серця в динаміці усім пацієнтам у критичному стані, яким планується чи вже налагоджена інфузійна терапія.

5. Інтенсивна терапія тяжкої негоспітальної пневмонії є складним, дорогим та тривалим процесом, що перебігає з безліччю ускладнень. Саме тому анестезіологу необхідно постійно вдосконалювати свої знання та навички респіраторної терапії.

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

Список літератури

1. Griffiths M.J.D., McAuley D.F., Perkins G.D. et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open. Respir. Res.* 2019, May 24. 6(1). e000420. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000420.
2. Meng L., Qiu H., Wan L. et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. 2020 (<https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2763453>).
3. Ranieri V.M., Rubenfeld D. et al. Acute respiratory distress syndrome: Berlin definition. *JAMA.* 2012. № 307(23). P. 2526–2533.
4. Cilloniz C., Ferrer M., Polverino E. et al. Invasive mechanical ventilation in community acquired pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2014. 44. P. 4932.
5. Bellani G., Laffey J.G., Pham T., Brochard L. et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016. Vol. 315. № 8. P. 788–800.
6. Maltseva L.A., Mosentsev M.F., Bazylenko D.V. et al. Respiratory Distress Syndrome: Current Issues of Definitions, Clinical Presentation, Diagnostic Algorithm. *Emergency Medicine.* 2016. 4(75). <https://doi.org/10.22141/2224-0586.4.75.2016.75827>.
7. Maltseva L.A., Grishin V.I., Khalimonchik V.V. et al. Preoxygenation: terminology, physiological basis, techniques, efficiency increasing methods, features in critical patients, possible risks. *Emergency Medicine.* 2018. 4 (91). P. 68–74. doi: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137860.
8. Wiedemann H.P., Wheeler A.P., Bernard G.R. et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2006, Jun. 15. 354(24). 2564–2575. doi: 10.1056/NEJMoa062200.

9. Mackenzie D. Point-of-Care Ultrasound Masterclass. Volume Status and Fluid Responsiveness. Електронний ресурс: <https://www.medmastery.com/shortcourse/assessing-fluid-tolerance>

10. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Київ: Національна академія медичних наук України, 2016.

11. Хитрий Г.П., Левченко Т.М., Степанюк В.К. Сучасний погляд на респіраторну підтримку у хворих з вірусними пневмоніями. Проблеми військової охорони здоров'я. 2012. С. 184-190.

Отримано/Received 17.06.2020

Рецензовано/Revised 30.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 06.07.2020 ■

Туркевич О.М.^{1,2}, Закотянський О.П.^{1,2}, Гарбар М.О.^{1,2}

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, г. Львів, Україна

² Клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Львов, Украина

Ключевые аспекты лечения тяжелой негоспитальной вирусно-бактериальной пневмонии

Резюме. Актуальность. Высокая частота заболеваемости тяжелой пневмонией при инфицировании гриппом H5N1, A/H1N1, SARS, MERS и COVID-19 привлекает особое внимание и заставляет пересматривать и совершенствовать современные элементы комплексной интенсивной терапии. **Цель:** проанализировать основные элементы интенсивной терапии клинического случая тяжелой внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии, подчеркнуть основные проблемы и предложить пути решения. **Материалы и методы.** Мы проанализировали клинический случай лечения тяжелой внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии пациента, находившегося на лечении в ОАИТ КНП «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Львова, и выделили основные ключевые аспекты интенсивной терапии: респираторную терапию, неинвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), своевременность интубации, протективную ИВЛ и начало отлучения; седацию, анальгезию и миорелаксацию; оценку волемического статуса, инфузионную терапию и энтеральное питание. **Результаты.** Общий срок проведения ИВЛ составил 26 дней. С 16-го дня начат процесс отлучения, который составлял 10 дней. Основные режимы ИВЛ, которые применялись, следующие: SIMV-PC (8 дней), BIPAPV (7 дней), CPAP+PS (10 дней). Период при-

менения дексметомидина составлял 12 дней. Использование NIV не обеспечило должного эффекта, о чем свидетельствует ухудшение состояния пациента после 24 часов данной респираторной поддержки. Волемический статус в критическом периоде (первые 48 часов после интубации) оценивался с помощью ультразвукографии функции сердца и состояния магистральных сосудов, что оказалось очень эффективно. **Выводы.** Пациенты с тяжелой внебольничной вирусной пневмонией требуют раннего начала ИВЛ и обязательного применения протективной стратегии. Именно респираторная терапия является основным и первоочередным звеном интенсивной терапии. Обеспечение адекватной и комфортной седации является одним из важных элементов комплекса интенсивной терапии, который решает проблему асинхронии. Ультразвуковое исследование позволяет провести неинвазивную оценку волемического статуса, риска отека легких и предусмотреть ответ пациента на инфузионную терапию. С этой целью следует проводить комплексный УЗИ-мониторинг нижней полой вены, легких и сердца у всех пациентов в критическом состоянии, которым планируется или уже налажена инфузионная терапия.

Ключевые слова: респираторная терапия; негоспитальная вирусная пневмония

O.M. Turkevych, O.P. Zakotianskyi, M.O. Harbar
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
Clinical Emergency Hospital, Lviv, Ukraine

Key aspects in the treatment of severe community-acquired viral-bacterial pneumonia

Abstract. Background. The high incidence of severe community-acquired pneumonias due to H5N1, A/H1N1, SARS, MERS and COVID-19 has attracted particular attention and has made us to revise and refine modern-day methods of treatment in the intensive care units. **Objective:** to analyze the main links of intensive care in the clinical case of severe community-acquired viral-bacterial pneumonia, to emphasize the main problems and suggest solutions. **Materials and methods.** We analyzed the clinical case of severe community-acquired viral and bacterial pneumonia in a 60-year-old patient, who was treated at the intensive care unit of Clinical Emergency Hospital in Lviv, and identified the main key aspects of intensive care: respiratory therapy, non-invasive ventilation, timely intubation, protective ventilation and the beginning of weaning; sedation, analgesia and muscle relaxation; assessment of volemic status, infusion therapy and enteral nutrition. **Results.** The total duration of ventilation was 26 days. From day 16, the weaning process has been started, it lasted for 10 days. Main regimens of ventilation and their duration: SIMV-PC (8 days), BIPAPV (7 days), CPAP + PS (10 days).

We used dexmedetomidine for sedation during 12 days. Non-invasive ventilation was not effective as evidenced by the deterioration of the patient's condition after 24 hours of this respiratory support. We assessed volemic status in the critical period (first 48 hours after intubation) by ultrasonography of cardiac activity and condition of the main vessels, which proved to be very effective. **Conclusions.** Patients with severe community-acquired viral pneumonia require early onset of mechanical ventilation and mandatory protective strategy. Respiratory therapy, using protective strategy of ventilation, is a main part of treatment. One of the keys to success is adequate and comfortable sedation of patient. An ultrasound examination allows for non-invasive assessment of volemic status, risk of pulmonary edema, and predicts the patient's response to infusion therapy. We must perform a comprehensive ultrasound monitoring of the inferior vena cava, lungs, and heart in all critically ill patients who need infusion therapy and mechanical ventilation.

Keywords: respiratory therapy; community-acquired viral pneumonia

придаточных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, глазничной щели, верхней и нижней челюсти, а также воспалительные и дегенеративные заболевания в проекции височно-нижнечелюстного сустава.

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 невралгии тройничного нерва являются противоэпилептические средства:

- габапентин: нейралгин 600-1200 мг в сутки;
- прегабалин: лирика 150-300 мг в сутки;
- карбамазепин: финлепсин, тегретол 200 мг 1-2 раза в сутки, увеличивая постепенно дозу до получения оптимального терапевтического эффекта.

Препаратом второго ряда является фенитоин. Принимается в начальной дозе 50-100 мг 2-3 раза в день, с увеличением дозы на 100 мг 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 90 мг в сутки.

В случае формирования сосудисто-нервного конфликта, компрессию ствола нерва опухолью, а также при отсутствии стойкого терапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии рекомендована консультация нейрохирурга с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Методы хирургического – лечения тригеминальной невралгии:

- чрескожная термикоагуляция;
- чрескожная инъекция глицерола в тригеминальную цистерну;
- микровазоскулярная декомпрессия;
- чрескожная компрессия гастерового узла с помощью баллона и стереотаксического облучения корешка тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

Неврит (невралгия) лицевого нерва, или паралич Белла, – воспалительное поражение лицевого нерва с развитием пареза или паралича мышц лица.

Заболевание встречается в любом возрасте, с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Наибольшее количество случаев регистрируется в холодное время года.

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 длительное нахождение под кондиционером.

Большое этиологическое значение имеют черепно-мозговые травмы, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга.

Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неопластических процессов на основании головного мозга. В стоматологической практике причиной неврита может быть травматизация нижнего альвеолярного нерва во время анестезии.

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением неврита лицевого нерва является паралич (парез) мимической мускулатуры.

В большинстве случаев неврит носит односторонний характер. Нередко пациента 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 спонгиозной форме полиомиелита):

- паралич мимических мышц.

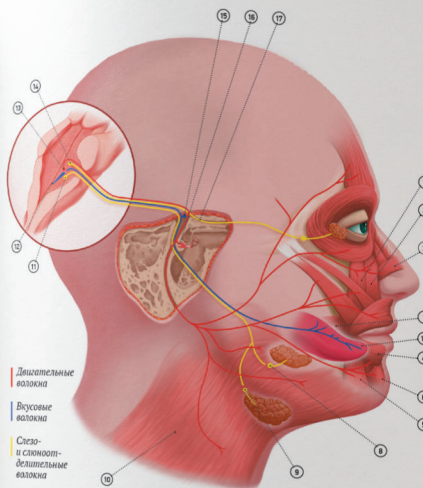


Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): 1 – щечная мышца; 2 – мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 – носовая мышца; 4 – круговая мышца рта; 5 – мышца, опускающая угол рта; 6 – мышца, опускающая нижнюю губу; 7 – мышца, поднимающая угол рта; 8 – подъязычный узел; 9 – поднижнечелюстной узел; 10 – подчелюстная мышца шеи (платизма); 11 – верхнее слюноотделительное ядро; 12 – ядро одиночного пути; 13 – двигательное ядро лицевого нерва; 14 – слезное ядро; 15 – колеччатый узел; 16 – стременная нерв; 17 – большой каменистый нерв; 18 – язык.

Важно помнить!
Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологический стационар

Поражения черепных нервов



редлагаемый 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.

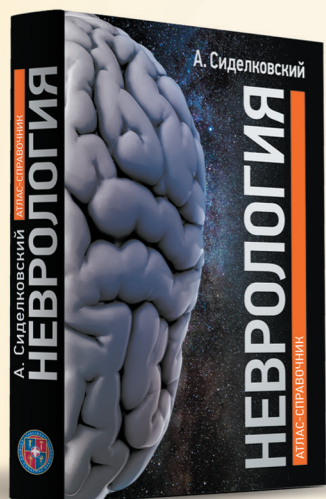
Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

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.



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

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. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E07.

ДЕКСАЛГІН®. **Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 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 12,5 мг (1/2 таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Додаткова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажани дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. Одноразовий прийом з іже сповільне всмоктування лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 № 81.

Виробник. Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Барселона, Барселона. 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. В'я Кампіо П'єле, 67100 Л'Іванья (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. **Склад:** 1 мл розчину для ін'єкції 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'єкції. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або важкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 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 короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® ІН'ЄКТ від 15.10.2020 № 2338.

Виробник. АльфаСіма С.П.А., вул. Енріко Фермі, 1-65020 Алано (Пескара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. **Склад:** декскетопрофену трометамолу; 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Додаткова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчиніть вміст 1 пакета у відповідній дозі добре перемішайте та добре перемішайте для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 04.09.2020 № 2032.

Виробник. Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Барселона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 № 81. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 04.09.2020 № 2032. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 15.10.2020 № 2338. ⁴ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. Multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001; 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013; May 9, 1-8. ¹⁰ Karanman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін та Дексалгін ін'єкт є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandart», ТОВ «Моріон», 2003-2016, Year 2003-2016, M01A market). ¹² Показання: симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості та Дексалгін® саше до болю середньої та високої інтенсивності. ¹³ Пациєнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Додаткова інформація в інструкціях для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 № 81, ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 15.10.2020 № 2338, Дексалгін® саше від 04.09.2020 № 2032. ¹⁴ Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. ¹⁵ ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе. ¹⁶ ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. ¹⁷ ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

