



МЕДИЦИНА[®]

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

ЦИБОР[®]

беміпарин

ДРУГА ГЕНЕРАЦІЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ¹

Профілактика венозної тромбоемболії з помірним²/високим³ ступенем ризику при оперативних втручаннях

Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним²/високим³ ризиком розвитку венозної тромбоемболії

Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії у пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику³

Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі⁴



Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціаліста під час проведення конференції.
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР 2500/3500 (ЦИБОР 2500/3500). Склад: Цибор 2500. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 12500 МО антифактора-Ха, 1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 2500 МО (антифактора-Ха 0,2 мл). Цибор 3500. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 17500 МО антифактора-Ха, 1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 3500 МО антифактора-Ха. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антикоагулянти. Засоби. Група гепаринів. Код АТС B01A B12. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Цибор 2500. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Цибор 3500. Профілактика венозної тромбоемболії з високим ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Цибор 3500. Профілактика венозної тромбоемболії з високим ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до беміпарину натрію, гепарину або до речовин свинячого походження; наявність в анамнезі підтвердженої імунологічно зумовленої гепаринної тромбоцитопенії (ТТ) чи протра на неї; активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч, зумовлений порушеннями згортання крові, тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози; ушкодження або оперативні втручання у ділянці центральної нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДСЗ), що супроводжується гіперінтенсивною тромбоцитопенією; гострий бактеріальний ендокардит та підострий бактеріальний ендокардит; будь-які органічні порушення з високим ризиком кровотеч (наприклад, активна печінкова виразка, геморагічний інсульт, церебральна анемія або церебральна ішемія). **Побічні реакції.** Найчастіше були повідомлення про такі побічні реакції, як гематома та/або колючі у місці ін'єкції, що спостерігалися приблизно у 15 % пацієнтів, які застосовували Цибор. Додатковий застосування гепарину може спричинити розвиток остеопорозу. Певний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробник.** Виробництво лікарського засобу «in Italy», пакування: РОВІ КОНТРАКТ МЕНОВЕЧЕРНІ, С.Л. Місце знаходження: С/Хуан Карреро, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія. **Контроль та випуск серії:** ЛАБОРАТОРІЯ ФАРМАСЕУТИКОС РОВІ, С.А. Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: С/Хуан Карреро, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія.
Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор 2500, № UA/6624/01/01, Цибор 3500, № UA/6625/01/01, Цибор 7500, № UA/6626/01/01, Цибор 10000, № UA/6627/01/01.
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР (ЦИБОР). Склад: беміпарин натрію. 1 мл розчину для ін'єкцій містить беміпарину натрію 2500 МО антифактора-Ха, 1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 2500 МО антифактора-Ха, 0,2 мл містить 7500 МО антифактора-Ха, 0,4 мл містить 10000 МО антифактора-Ха відповідно. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антикоагулянти. Засоби. Група гепаринів. Код АТС B01A B12. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Цибор 2500. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Цибор 3500. Профілактика венозної тромбоемболії з високим ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до беміпарину натрію, гепарину або до речовин свинячого походження; наявність в анамнезі підтвердженої імунологічно зумовленої гепаринної тромбоцитопенії (ТТ) чи протра на неї; активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч, зумовлений порушеннями згортання крові, тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози; ушкодження або оперативні втручання у ділянці центральної нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДСЗ), що супроводжується гіперінтенсивною тромбоцитопенією; гострий бактеріальний ендокардит та підострий бактеріальний ендокардит. Різні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад, активна печінкова виразка, геморагічний інсульт, церебральна анемія або церебральна ішемія. Хворим, які застосовують Цибор для лікування, а не для профілактики, рекомендується вживати антиагреганти та/або антикоагулянти. **Побічні реакції.** Дуже часто, $\geq 1/10$ випадків, спостерігалися колючі у місці ін'єкції. Часто, $\geq 1/100$ та $\geq 1/10$ випадків, спостерігалися гематоми в місці ін'єкції. Найчастіше були повідомлення про такі побічні реакції, як гематома та/або колючі у місці ін'єкції, що спостерігалися приблизно у 15 % пацієнтів, які застосовували Цибор. Додатковий застосування гепарину може спричинити розвиток остеопорозу. Певний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробник.** Виробництво лікарського засобу «in Italy», пакування: РОВІ КОНТРАКТ МЕНОВЕЧЕРНІ, С.Л. Місце знаходження: С/Хуан Карреро, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія. **Контроль та випуск серії:** ЛАБОРАТОРІЯ ФАРМАСЕУТИКОС РОВІ, С.А. Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: С/Хуан Карреро, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія.
Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор, Р.П. № UA/12257/01/01, Цибор 2500, № UA/12257/01/01, Цибор 3500, № UA/12257/01/01, Цибор 7500, № UA/12257/01/01, Цибор 10000, № UA/12257/01/01.
Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціаліста під час проведення конференції.
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР 2500/3500 (ЦИБОР 2500/3500). Склад: Цибор 2500. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 12500 МО антифактора-Ха, 1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 2500 МО (антифактора-Ха 0,2 мл). Цибор 3500. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 17500 МО антифактора-Ха, 1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 3500 МО антифактора-Ха. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антикоагулянти. Засоби. Група гепаринів. Код АТС B01A B12. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Цибор 2500. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Цибор 3500. Профілактика венозної тромбоемболії з високим ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до беміпарину натрію, гепарину або до речовин свинячого походження; наявність в анамнезі підтвердженої імунологічно зумовленої гепаринної тромбоцитопенії (ТТ) чи протра на неї; активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч, зумовлений порушеннями згортання крові, тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози; ушкодження або оперативні втручання у ділянці центральної нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДСЗ), що супроводжується гіперінтенсивною тромбоцитопенією; гострий бактеріальний ендокардит та підострий бактеріальний ендокардит; будь-які органічні порушення з високим ризиком кровотеч (наприклад, активна печінкова виразка, геморагічний інсульт, церебральна анемія або церебральна ішемія). **Побічні реакції.** Найчастіше були повідомлення про такі побічні реакції, як гематома та/або колючі у місці ін'єкції, що спостерігалися приблизно у 15 % пацієнтів, які застосовували Цибор. Додатковий застосування гепарину може спричинити розвиток остеопорозу. Певний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробник.** Виробництво лікарського засобу «in Italy», пакування: РОВІ КОНТРАКТ МЕНОВЕЧЕРНІ, С.Л. Місце знаходження: С/Хуан Карреро, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія. **Контроль та випуск серії:** ЛАБОРАТОРІЯ ФАРМАСЕУТИКОС РОВІ, С.А. Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: С/Хуан Карреро, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія.
Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор, Р.П. № UA/12257/01/01, Цибор 2500, № UA/12257/01/01, Цибор 3500, № UA/12257/01/01, Цибор 7500, № UA/12257/01/01, Цибор 10000, № UA/12257/01/01.
Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціаліста під час проведення конференції.
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР 2500/3500 (ЦИБОР 2500/3500). Склад: Цибор 2500. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 12500 МО антифактора-Ха, 1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 2500 МО (антифактора-Ха 0,2 мл). Цибор 3500. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 17500 МО антифактора-Ха, 1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 3500 МО антифактора-Ха. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антикоагулянти. Засоби. Група гепаринів. Код АТС B01A B12. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Цибор 2500. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Цибор 3500. Профілактика венозної тромбоемболії з високим ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до беміпарину натрію, гепарину або до речовин свинячого походження; наявність в анамнезі підтвердженої імунологічно зумовленої гепаринної тромбоцитопенії (ТТ) чи протра на неї; активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч, зумовлений порушеннями згортання крові, тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози; ушкодження або оперативні втручання у ділянці центральної нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДСЗ), що супроводжується гіперінтенсивною тромбоцитопенією; гострий бактеріальний ендокардит та підострий бактеріальний ендокардит. Різні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад, активна печінкова виразка, геморагічний інсульт, церебральна анемія або церебральна ішемія. Хворим, які застосовують Цибор для лікування, а не для профілактики, рекомендується вживати антиагреганти та/або антикоагулянти. **Побічні реакції.** Дуже часто, $\geq 1/10$ випадків, спостерігалися колючі у місці ін'єкції. Часто, $\geq 1/100$ та $\geq 1/10$ випадків, спостерігалися гематоми в місці ін'єкції. Найчастіше були повідомлення про такі побічні реакції, як гематома та/або колючі у місці ін'єкції, що спостерігалися приблизно у 15 % пацієнтів, які застосовували Цибор. Додатковий застосування гепарину може спричинити розвиток остеопорозу. Певний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробник.** Виробництво лікарського засобу «in Italy», пакування: РОВІ КОНТРАКТ МЕНОВЕЧЕРНІ, С.Л. Місце знаходження: С/Хуан Карреро, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія. **Контроль та випуск серії:** ЛАБОРАТОРІЯ ФАРМАСЕУТИКОС РОВІ, С.А. Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: С/Хуан Карреро, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія.
Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор, Р.П. № UA/12257/01/01, Цибор 2500, № UA/12257/01/01, Цибор 3500, № UA/12257/01/01, Цибор 7500, № UA/12257/01/01, Цибор 10000, № UA/12257/01/01.

Том 16,
№ 7-8,
2020

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом
www.mif-ua.com

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Представительство "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ"
Адрес: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18
UA_ZIB_NOC_2020_V1_Visual. Затверджено до друку 15.12.2020.





СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проект — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та гериатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

Для замовлення книг цієї серії звертайтеся у фірмовий магазин медичної книги

БУКВАМЕД
медична література

Київ, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П. Л. Шупика, тел.: +38 (044) 353-72-45, +38 (099) 095-24-94, +38 (098) 761-70-10

Також можна замовити книги в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26, або написати нам на e-mail: info@mif-ua.com.

**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 neotlożnych sostoânij

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у серпні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 16, № 7-8, 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, 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, № 7-8, 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_ilyna@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 № 9 від 30.11.2020

Українською, російською та англійською мовами

Свідцтво 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. 20,69
Тираж 12 000 прим. Зам. 2020-mns-110-111

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Тел./факс: +38 (044) 223-27-42, +38 (057) 715-33-41.

E-mail: medredactor@i.ua

nikonov.vad@gmail.com

alexeskov1963@gmail.com

(Тема: До редакції журналу «МНС»)

www.mif-ua.com

http://emergency.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

Ніконов В.В.

Науковий редактор

Бойко В.В. (Харків, Україна)

Редакційна колегія

Авдосьєв Ю.В. (Харків, Україна)

Більченко О.В. (Харків, Україна)

Воротинцев С.І. (Запоріжжя, Україна)

Георгіянц М.А. (Харків, Україна)

Голдовський Б.С. (Запоріжжя, Україна)

Долженко М.М. (Київ, Україна)

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Іванова Ю.В. (Харків, Україна)

Клигуненко О.М. (Дніпро, Україна)

Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)

Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)

Курділь Н.В. (Київ, Україна)

Курсов С.В. (Харків, Україна)

Лакно І.В. (Харків, Україна)

Лоскутов О.А. (Київ, Україна)

Михайлуков Р.М. (Харків, Україна)

Новицька-Усенко Л.В. (Дніпро, Україна)

Павлов О.О. (Харків, Україна)

Підгірний Я.М. (Львів, Україна)

Постернак Г.І. (Рубіжне, Україна)

Ринденко В.Г. (Харків, Україна)

Сушков С.В. (Харків, Україна)

Тарабан І.А. (Харків, Україна)

Федак Б.С. (Харків, Україна)

Феськов О.Е. (Харків, Україна)

Целуйко В.Й. (Харків, Україна)

Шейман Б.С. (Київ, Україна)

Черній В.І. (Лиман, Україна)

Миронов Л.Л. (Мінськ, Білорусь)

Вашадзе Шорена (Батумі, Грузія)

Macas Andrius (Каунас, Литва)

Stefan De Hert (Гент, Бельгія)

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

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor’s Page

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

Лекція

Lecture

<i>Курсов С.В. (Харків, Україна)</i> Гострі отруєння токсичними газами на виробництві (лекція)	9	<i>S.V. Kursov (Kharkiv, Ukraine)</i> Acute toxic gas poisonings in the workplace (lecture)	9
<i>Пилипенко М.М., Бондар М.В.</i> <i>(Київ, Україна)</i> Передопераційна підготовка та особливості індукції в анестезію в разі гострої кишкової непрохідності (клінічна лекція)	20	<i>M.M. Pylypenko, M.V. Bondar</i> <i>(Kyiv, Ukraine)</i> Preoperative management and features of induction of anaesthesia in acute bowel obstruction (clinical lecture)	20
<i>Чурсіна Т.Я., Міхалєв К.О.</i> <i>(Київ, Чернівці, Україна)</i> Особливості ведення хворих на негоспітальну пневмонію із супутньою патологією: обґрунтування доцільності використання антигіпоксantів на прикладі етилметилгідроксипіридину сукцинату	37	<i>T.Ya. Chursina, K.O. Mikhaliev</i> <i>(Kyiv, Chernivtsi, Ukraine)</i> Peculiarities of the management of patients with community-acquired pneumonia with concomitant pathology: substantiation of the expediency of using antihypoxants on the example of ethylmethylhydroxypyridine succinate	37

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Moore R.A., McQuay H.J., Tomaszewski J., Raba G., Tutunaru D., Lietuviute N., Galad J., Hagymasy L., Melka D., Kotarski J., Rechberger T., Fülesdi B., Nizzardo A., Guerrero-Bayón C., Cuadripani S., Pizà-Vallespir B., Bertolotti M.</i> <i>(Oxford, UK; Bialystok, Przemysl, Lublin, Poland; Bucharest, Romania; Riga, Latvia; Sliac, Slovakia; Szekesfehervar, Debrecen Hungary; Florence, Italy; Badalona, Spain)</i> Комбінація декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг при помірному та сильному гострому болі після абдомінальної гістеректомії: рандомізоване подвійне сліпе дослідження	46	<i>Moore R.A., McQuay H.J., Tomaszewski J., Raba G., Tutunaru D., Lietuviute N., Galad J., Hagymasy L., Melka D., Kotarski J., Rechberger T., Fülesdi B., Nizzardo A., Guerrero-Bayón C., Cuadripani S., Pizà-Vallespir B., Bertolotti M.</i> <i>(Oxford, UK; Bialystok, Przemysl, Lublin, Poland; Bucharest, Romania; Riga, Latvia; Sliac, Slovakia; Szekesfehervar, Debrecen Hungary; Florence, Italy; Badalona, Spain)</i> Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy	46
---	----	--	----

Francisco Revilla-Peñaloza, Paul Jay Olsoff-Pagovich,
Jose Ramon Ochoa-Gomez, Roberto Castaneda-Gaxiola,
Ángel Iván Rubio-Gayosso, Guillermo Ceballos,
Juan Arcadio Molina-Guarneros
(Mexico City, Mexico)

Рандомізоване дослідження
медикаментозної профілактики
тромбозів глибоких вен
беміпарином та еноксапарином
у пацієнтів із помірним і високим
рівнем тромбогенного ризику,
яким проводяться пластичні
й реконструктивні хірургічні втручання 60

Мальцева Л.А., Алексюк С.А.,
Мальцев И.А., Казимирова Н.А.
(Днепр, Украина)

Оценка эффективности
интенсивной терапии
гепатоспланхической ишемии
при политравме под контролем
значений рН интрамукозного 71

Корж М.О., Радченко В.О.,
Куценко В.О., Попов А.І.,
Веретельник О.В., Тимченко І.Б.,
Ткачук М.А., Перфілєв О.В.
(Харків, Україна)

Математичне й комп'ютерне
моделювання ендопротеза
для міжтілового спондилодезу
грудного відділу хребта,
виготовленого з вуглецю 75

Тітов І.І., Прийма М.О., Лукашевський О.Я.
(Івано-Франківськ, Україна)

Порівняння артеріального тиску
на плечовій і стегновій ділянках 86

Демітер І.М., Воротинцев С.І., Доля О.С.
(Запоріжжя, Україна)

Післяопераційний делірій
і когнітивні порушення
при застосуванні регіонарних технік
післяопераційного знеболювання 89

Радченко В.О., Попсуйшанка К.О.,
Попов А.І., Перфілєв О.В.
(Харків, Украина)

Хірургічне лікування
первинних пухлин хребта 96

Тинлань Цзо, Глумчер Ф.С., Дубров С.А.
(Киев, Украина)

Выбор источника
забора крови
для измерения уровня
лактата у пациентов
с септическим шоком 104

Francisco Revilla-Peñaloza, Paul Jay Olsoff-Pagovich,
Jose Ramon Ochoa-Gomez, Roberto Castaneda-Gaxiola,
Ángel Iván Rubio-Gayosso, Guillermo Ceballos,
Juan Arcadio Molina-Guarneros
(Mexico City, Mexico)

Randomized trial of deep vein
thrombosis chemoprophylaxis
with bemiparin and enoxaparin
in patients with moderate
to high thrombogenic risk
undergoing plastic
and reconstructive surgery
procedures 60

L.O. Malseva, S.A. Aleksyuk,
I.A. Malsev, N.A. Kazimirova
(Dnipro, Ukraine)

The effectiveness
of hepatosplanchnic
ischemia treatment monitored
with intramucosae pH
in polytrauma 71

M.O. Korzh, V.O. Radchenko,
V.O. Kutsenko, A.I. Popov,
O.V. Veretelnyk, I.B. Tymchenko,
M.A. Tkachuk, O.V. Perfiliev
(Kharkiv, Ukraine)

Mathematical
and computer
modeling of carbon
endoprosthesis for thoracic
interbody fusion 75

I.I. Titov, M.O. Pryjma, O.Ya. Lukashevskyj
(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Comparison of blood pressure
in shoulder and femoral area 86

I.N. Demiter, S.I. Vorotintsev, O.S. Dolya
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Postoperative delirium
and cognitive impairment
when using the regional
postoperative analgesia 89

V.O. Radchenko, K.O. Posuishapka,
A.I. Popov, O.V. Perfiliev
(Kharkiv, Ukraine)

Surgery treatment
of primary spinal tumors 96

Tinglan Zuo, F.S. Glumcher, S.O. Dubrov
(Kyiv, Ukraine)

Selection of blood
sampling source
to measure lactate
levels in patients
with septic shock 104

Науковий огляд

Scientific Review

Годлевська О.М., Більченко О.В., Самбург Я.Ю.
(Харків, Україна)

Сучасний погляд
на патофізіологічні аспекти розвитку
хронічної серцевої недостатності
на тлі ішемічної хвороби серця 108

Мирошніченко В.П.
(Запоріжжя, Україна)

Чрезвычайная ситуация
и катастрофа глазами нематематика 116

Тарасенко С.А., Дубров С.А.,
Суслов Г.Г., Мазніченко В.А.
(Київ, Україна)

Периоперационный менеджмент
анти тромботических препаратов 122

Мальцева Л.А., Никонов В.В.,
Казимирова Н.А., Лопата А.А.
(Дніпро, Харків, Україна)

Казуистические маски
инфаркта миокарда:
постинфекционный,
сепсис-ассоциированный 135

Чуклін С.М., Чуклін С.С., Шершень Г.В.
(Львів, Україна)

Синдром стійкого запалення,
імуносупресії та катаболізму:
механізми саркопенії
і шляхи корекції 139

Чуклін С.М., Чуклін С.С.
(Львів, Україна)

Вітамін С при критичних станах:
від експерименту до клініки
(частина 1) 147

O.M. Godlevska, O.V. Bilchenko, Ya. Yu. Samburg
(Kharkiv, Ukraine)

A modern view of the pathophysiological
aspects of the development of chronic
heart failure on the background
of ischemic heart disease 108

V.P. Miroshnychenko
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Emergency and disaster through
the eyes of a non-mathematician 116

S.O. Tarasenko, S.O. Dubrov,
G.G. Suslov, V.A. Maznichenko
(Kyiv, Ukraine)

Perioperative use
of antitrombotic agents 122

L.O. Malsteva, W.W. Nikonov,
N.A. Kazimirova, A.A. Lopata
(Dnipro, Kharkiv, Ukraine)

Post-infections
and sepsis associated
myocardial infarction:
casuistic masks 135

S.M. Chuklin, S.S. Chuklin, G.V. Shershen
(Lviv, Ukraine)

Persistent inflammation,
immunosuppression and catabolism syndrome:
mechanisms of sarcopenia
and ways of correction 139

S.M. Chuklin, S.S. Chuklin
(Lviv, Ukraine)

Vitamin C in critical conditions:
from bench to bedside
(part 1) 147

Лікарю, що практикує

Practicing Physician

Кріштафор Д.А., Кріштафор А.А., Станін Д.М.
(Дніпро, Україна)

Діаметр зіниць при смерті мозку
або клінічній смерті:
наскільки надійний критерій? 155

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

Клінічний досвід лікування
легеневих ускладнень
вісцеральної форми
вітряної віспи 157

D.A. Krishtafor, A.A. Krishtafor, D.M. Stanin
(Dnipro, Ukraine)

Pupillary diameter in brain death
or clinical death:
is it reliable? 155

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

Clinical experience
of pulmonary
complications
of visceral chickenpox 157

<i>Шуман Э.П., Венгер И.В., Подоляк А.А., Пилипенко А.В., Косуха Д.А. (Чернигов, Украина)</i>	<i>E.P. Shuman, I.V. Venher, A.A. Podoliak, A.V. Pylypenko, D.A. Kosukha (Chernihiv, Ukraine)</i>
Первый опыт использования внутриаортального баллонного контрпульсатора в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования в Черниговской городской больнице № 2 161	The first experience of using intra-aortic balloon counterpulsation in early postoperative period after coronary artery bypass surgery in Chernihiv City Hospital 2 161

Інтернет-огляд

<i>Юлія Жарікова</i>	
Епідуральна анестезія: застосування магнєзії при переломі нижніх кінцівок 165	

Internet Review

<i>Yuliia Zharikova</i>	
Epidural anesthesia: the use of magnesium in lower limb fractures 165	

Сторінки історії

<i>Усенко Л.В., Царев А.В. (Днепр, Украина)</i>	
Владимир Неговский: воплощение мечты 166	

Pages of History

<i>L.V. Usenko, A.V. Tsarev (Dnipro, Ukraine)</i>	
Vladimir Negovsky: a dream incarnation 166	

Офіційна інформація

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» 176	
---	--

Official Information

XI International Medical Forum “Innovations in Medicine — the Health of the Nation” 176	
---	--

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223999>

Уважаемые коллеги!

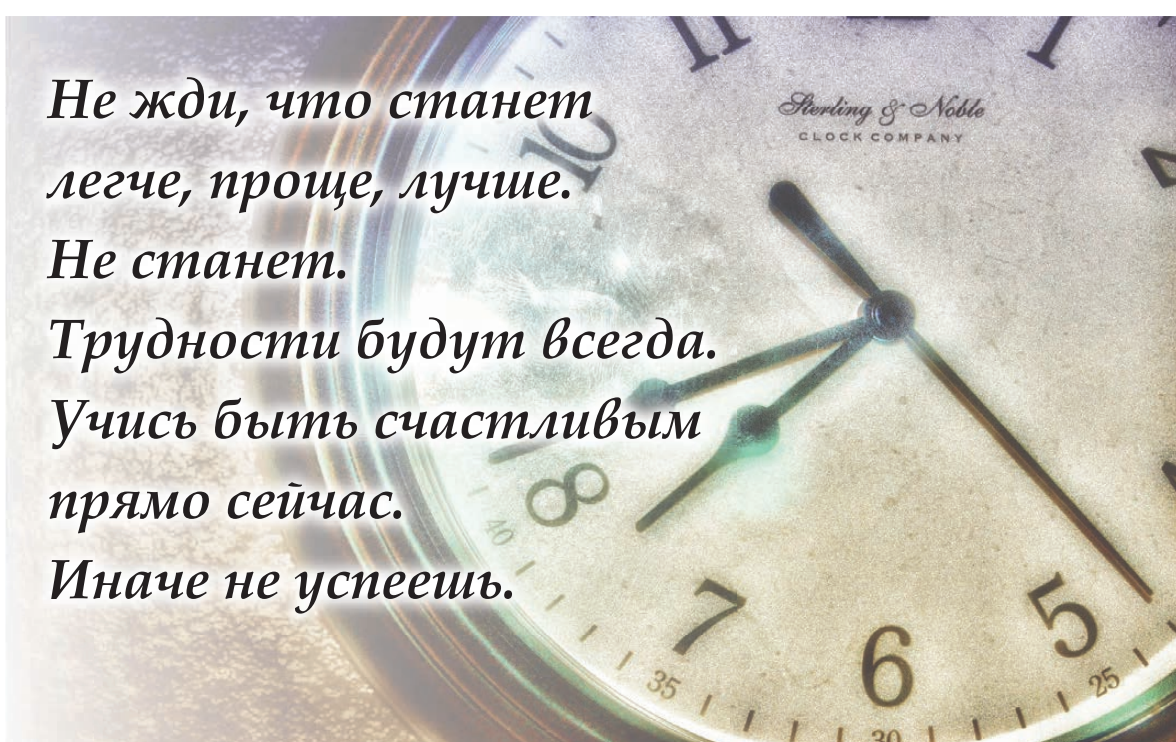
В силу определенных причин мы объединяем выпуск 7-го и 8-го номеров нашего журнала. В этот сдвоенный номер войдут материалы, которые вам, дорогие друзья, несомненно, понравятся. Не вошедшие в данный номер статьи обязательно выйдут в первом номере следующего года. Мы не изменяем своим принципам, и в 2021 году в нашем журнале будут опубликованы интересные статьи, подготовленные ведущими специалистами нашего профиля.

Прошедший год для всех нас был очень сложным и напряженным, и будем надеяться, что в новом году нам всем станет легче, и мы вздохнем с облегчением, так как закончатся эпидемия, самоизоляция, карантин, тяжелые больные...

Уважаемые коллеги, Издательский дом «Заславский» и редакционный совет журнала ОТ ВСЕЙ ДУШИ ПОЗДРАВЛЯЮТ ВАС С НАСТУПИВШИМ НОВЫМ ГОДОМ! Желаем благополучия! Мира! Солнышка в душе вам и вашим близким!

ХАЙ ВАМ ЩАСТИТЬ!

Главный редактор проф. В.В. Никонов ■



*Не жди, что станет
легче, проще, лучше.
Не станет.
Трудности будут всегда.
Учись быть счастливым
прямо сейчас.
Иначе не успеешь.*

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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



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



www.vivereclinic.com



м. Київ, вул. Ломоносова, 71-Б

Гострі отруєння токсичними газами на виробництві (лекція)

Резюме. В лекції наведені провідні механізми ураження організму, типова клінічна картина і принципи надання екстреної медичної допомоги (ЕМД) та інтенсивної терапії постраждалим з гострими отруєннями токсичними газами. У зв'язку з тим, що ризик одночасної появи великої кількості постраждалих із зазначеними отруєннями завжди великий саме в умовах хімічного виробництва, питання надання ЕМД цьому контингенту хворих є завжди актуальними. В лекції розглядаються особливості ураження організму людини аміаком, хлором, сірководнем, арсином, окислами азоту, формальдегідом, монооксидом вуглецю та парами бензину. Всі ці хімічні сполуки є значно поширеними хімічними реагентами і проміжними продуктами хімічних реакцій на виробництві. Інгаляційний шлях потрапляння летючих речовин до організму визначає прискорений розвиток клінічної симптоматики внаслідок швидкого надходження токсичних хімічних сполук у кров постраждалих. Розлади в функціонуванні системи зовнішнього дихання є одними з найбільш поширених при вдиханні таких агресивних хімічних сполук, як аміак, хлор, окисли азоту, формальдегід, пари бензину. Надходження до організму чадного газу, окислів азоту та сірководню обумовлює великий ризик утворення гемічної гіпоксії та пов'язаних із нею уражень центральної нервової та серцево-судинної системи. Вдихання таких сполук, як сірководень, арсин, формальдегід, монооксид вуглецю, визначає розвиток порушень функціонування тканинного дихання. Практично всі хімічні сполуки, дія яких наведена в лекції, здатні чинити загальнотоксичний ефект на організм пацієнтів. При висвітленні аспектів надання ЕМД підкреслюється потреба в негайному припиненні контакту пацієнтів з токсичною речовиною, профілактиці та інтенсивній терапії синдрому гострої дихальної недостатності, застосуванні антидотів і препаратів з протигіпоксичним ефектом, що покращують процеси тканинного дихання та сприяють зростанню вироблення енергії.

Ключові слова: аміак; арсин; монооксид вуглецю; окисли азоту; сірководень; формальдегід; хлор; бензин; гостре отруєння; екстрена медична допомога; хімічне виробництво

Вступ

Гострі отруєння токсичними газами, що періодично реєструються на промисловому виробництві, завжди знаходилися в зоні особливої уваги фахівців-токсикологів і спеціалістів з інтенсивної терапії. Дуже актуальною зазначена проблема є в Україні. Адже на хімічному виробництві та в інших його галузях працівники піддаються високому ризику контакту з такими токсичними хімічними сполуками, як аміак, окисли азоту, монооксид вуглецю, галогени, галогенізовані та ароматичні вуглеводні, та з іншими небезпечними для організму людини речовинами.

При визначенні особливостей промислових отруєнь токсичними газами завжди потрібно враховувати:

- 1) можливість масового ураження;
- 2) прискорений розвиток клінічної симптоматики внаслідок швидкого надходження токсичних хімічних сполук у кров постраждалих через інгаляційних шлях ураження.

Аміак

Аміак — це газ з гострим задушливим запахом, що легко розчинюється в воді, внаслідок чого утворюється гідроокис амонію (нашатирий спирт). Зберігається

у вигляді рідкої зневодненої речовини. В умовах природного атмосферного тиску та середньої температури повітря легко випаровується. У вигляді газу аміак використовують в холодильних агрегатах, синтетичній хімічній, текстильній, нафтовій, паперовій промисловості, а також при виробництві косметичних засобів і в лабораторіях.

Зневоднений газоподібний аміак є контактною токсичною речовиною, що прямо реагує з тканинами, які він уражує. Цілеспрямовані отруєння з метою самогубства неможливі, адже постраждалий не в змозі вдихнути або проковтнути таку кількість аміаку, що буде мати токсикологічне значення.

Завдяки утворенню луку — нашатирного спирту при контакті з тканинами організму (які завжди містять воду) утворюється агресивний хімічний розчин, що чинить роз'їдаючу дію. Внаслідок контакту зі шкірою та слизовими оболонками утворюються хімічні опіки I—II ступеня тяжкості. При контакті з очима формуються виразки кон'юнктиви та рогівки.

Значно небезпечнішим для життя є вдихання парів аміаку. Адже внаслідок прямого uszkodження альвеол швидко формується набряк легень. Вдихання повітря, що містить 50 ppm (ppm — parts per million; проміле — ‰), асоційоване з чітким відчуттям характерного запаху газу. При концентрації 700 ppm аміак подразнює очі та при відсутності лікувальних заходів викликає стійкі, тривалі ураження. Концентрація 1000 ppm зумовлює роз'їдаючу дію для шкіри та слизових оболонок. Для дихальної системи все значно гірше: якщо постраждалий вдихнув повітря із вмістом аміаку 5000 ppm і більше — це миттєва смерть.

Гостре отруєння аміаком створює клінічну картину різного ступеня тяжкості: від звичайної подразнюючої дії до швидкої смерті. При легких формах переважають симптоми, що визначаються ураженням очей, дихальних шляхів, слизових оболонок, шкіри. Ознаки ураження дихальних шляхів проявляються подразненням слизової оболонки носа — ринореєю; глотки та трахеї — сухим кашлем. На 2-гу — 3-тю добу після отруєння можливий розвиток хімічної пневмонії, при якій мають місце болі у грудній клітці, ядуха, кашель, лихоманка. Якщо присутнє мокротиння, то воно часто має геморагічний характер.

Ураження шкіри виникають при контакті з рідким аміаком або його концентрованими розчинами. В таких випадках розвивається шкірне запалення — контактний дерматит. Він супроводжується формуванням болючої еритеми; можуть утворюватися пухирі. При заковтуванні аміаку виникають болі у глотці, за грудиною та в епігастральній ділянці. Болі супроводжуються печією.

При отруєннях середнього ступеня тяжкості симптоми тісно пов'язані з роз'їдаючою дією аміаку на поверхні, що піддалася хімічній агресії. Постраждалі скаржаться на пекучий біль у порожнині рота та в горлі, утруднення дихання, страх смерті. Спостерігаються кров'яністі виділення з носа, дизартрія, кашель, ядуха. Ураження очей супроводжуються набряком вік, світлобоязню, слъзотечею, гіперемією повік і кон'юнктиви.

Через декілька годин після вдихання аміаку може розвинути клініка тяжкої гострої дихальної недостатності. З'являється та швидко прогресує ціаноз, слизові оболонки дихальних шляхів набувають набряклого вигляду. Слизові оболонки можуть вкриватися дрібними пухирями, що зливаються. Після їх розтину витікає серозно-геморагічна рідина. Мають місце ознаки гострого запалення глотки, гортані, трахеї. При аускультатції легень визначаються сухі та вологі хрипи. Стан хворого починає покращуватися не раніше 48 годин від початку ураження.

При тяжких формах отруєння аміаком можлива швидка загибель постраждалих через тяжку гостру дихальну недостатність. В осіб, які вижили, чітко спостерігаються 3 фази легеневої симптоматики: початкова тяжка ядуха, короткий період покращення та слідом за ним — повторна і тривала маніфестація клініки гострої дихальної недостатності. Вже на початку переважають ознаки гострого токсичного набряку легень: ядуха, ціаноз, вторинні гіпоксичні порушення гемодинаміки, порушення стану свідомості, що асоційовані з тяжкою респіраторною гіпоксією. На тлі тяжкої гіпоксії часто виникає клініка екзотоксичного шоку, що проявляється і серцевою, і судинною недостатністю. Набряк легень супроводжується утворенням і виділенням кров'янистого мокротиння. При рентгенографічному дослідженні органів грудної клітки чітко виявляються ознаки інтерстиціального набряку, підвищення тиску в судинах малого кола кровообігу.

Після короткотривалого покращення стан хворого знов погіршується, що пояснюється розвитком типового респіраторного дистрес-синдрому зі зменшенням показників вмісту у крові кисню та значним зменшенням індексу оксигенації. При рентгенографічному дослідженні в легенях знаходять двобічні інфільтрати. Має місце дуже високий ризик приєднання інфекції та формування легневих абсцесів.

Невідкладна допомога полягає в негайній евакуації постраждалого із зони ураження, з широким доступом свіжого повітря.

Пошкоджені очі, слизові оболонки, шкіра мають бути промиті великою кількістю води. На промислових підприємствах, де працюють з аміаком, для його нейтралізації у воду додають натрію борат.

При наявності ознак дихальної недостатності потрібно забезпечити кисневу терапію. В тяжких випадках при втраті свідомості, в умовах швидкого набрякання дихальних шляхів може знадобитися установка провідника повітря або навіть негайна інтубація трахеї.

Внутрішньовенно з метою зменшення темпу прогресування набряків дихальних шляхів і з метою профілактики набряку легень вводять глюкокортикостероїдні гормони: дексаметазон 0,5 мг/кг маси тіла, преднізолон 4 мг/кг маси тіла або 500—750 мг гідрокортизону сукцинату. Для усунення спазмування бронхів застосовують інгаляції селективних (бета-2) адреноміметиків: орципреналіну, фенотеролу.

Per os застосовують антациди та блокатори протонної помпи. При неможливості проковтнути ліки бажано якнайшвидше із використання місцевих анестетиків (лідокан спрей, новокаїн) та гліцерину встановити

шлунковий зонд. Блокатори протонної помпи вводять внутрішньовенно. Доза омепразолу має сягати 80 мг. До того ж використовують антигістамінні протиалергічні препарати.

Для усунення болю застосовують нестероїдні протизапальні засоби й опіоїди, що сприяють зменшенню тиску в системі легеневої артерії.

На тлі шоку з серцево-судинною недостатністю починають внутрішньовенну інфузію дофаміну в дозі 8–10 мкг/кг/хвилину в фізіологічному розчині. При зупинці серця негайно розпочинають серцево-легеневу реанімацію за протоколом «Раптова серцева смерть» Наказу № 34 (2014) МОЗ України. Пацієнта госпіталізують у багатопрофільний стаціонар із початковим лікуванням в умовах відділення інтенсивної терапії.

Хлор

Молекулярний хлор — це газ, що при природній температурі повітря та природному атмосферному тиску має жовто-зелений колір. Під позитивним тиском в одну атмосферу газоподібний хлор перетворюється в рідину. Хлор зберігається та транспортується в сталевих балонах, оскільки із сталлю в хімічну реакцію не вступає.

В промисловості хлор використовується надзвичайно широко. Його залучають для виготовлення полівінілхлориду, пластиків, синтетичного каучуку, для відбілювання паперу і картону, для синтезу інсектицидів, знезараження води, виготовлення антисептиків, у виробництві поліетиленових труб, соляної кислоти, виготовленні чистих металів — титану, олова, танталу, ніобію.

Хлор є контактною токсичною агресивною речовиною, що реагує з тканинами та уражає їх. Контакт хлору з дихальними шляхами викликає зупинку дихання, брадикардію та рефлекторне звуження судин. Дія на тканини обумовлена їдкістю хлору, через що дуже швидко формується набряк. Хлор легко розчинюється у воді. Тому при реагуванні з біологічними тканинами дуже швидко утворюється соляна кислота, що визначає розвиток важкого метаболічного ацидозу. Хлор дуже швидко руйнує легеневий сурфактант і спричиняє набряк легень.

Першими ознаками контакту з хлором є подразнення слизових оболонок і очей. Спостерігаються сльозотеча та ринорея. Швидко приєднується першіння у горлі та сухий кашель, що викликано подразненням глотки та трахеї. Практично в усіх, хто вдихає пари хлору в концентраціях, що уражують, мають місце тривкий надривний кашель, печія та біль за грудиною. Симптоми виражені тим більше, чим більшою є концентрація хлору, що вдихається. Слідом за кашлем можуть з'явитися нудота та блювання. Якщо починає виділятися мокротиння, воно містить прожилки крові. Постраждалі починають скаржитися на задуху, виявляють занепокоєння. На тлі гіпоксії, що швидко прогресує, може виникнути психомоторне збудження. Продуктивний контакт із постраждалим утруднюється. Також пацієнтів непокоять сильний головний біль і запаморочення.

При легких формах ураження симптоматика обмежується тривалими нападами кашлю, печією, болем за грудиною, загальною слабкістю.

В перебігу важкого отруєння чітко простежуються 3 фази. Спочатку внаслідок контакту з хлором при його вдиханні у постраждалих розвивається почуття удушення, тривожний настрій, виражена м'язова слабкість. Слабкість проявляється тим, що уражені навіть при збереженні свідомості не в змозі самостійно залишити зону ураження. Швидко з'являються сильний кашель і сльозотеча.

Після евакуації постраждалих із зони ураження настає період затишшя, що може тривати протягом однієї доби. Симптоматика, що була різко вираженою на початку, згасає. Проте після цього розвивається набряк легень із тяжкою гострою дихальною недостатністю, з рясним виділенням пінного мокротиння. При вдиханні хлору в високих концентраціях набряк легень має фульмінантний характер і швидко призводить до смерті постраждалого. Типовим порушенням є зупинка дихання.

При отруєннях легкого та середнього ступеня тяжкості, якщо своєчасно надана потрібна допомога, прогноз сприятливий. При легкій формі симптоматика зникає протягом 48 годин. При отруєннях середнього ступеня тяжкості розлади тривають протягом 10–15 днів.

У більшості випадків симптоматика має характер виключно дихальної недостатності. У 10 % хворих мають місце розлади функції шлунково-кишкового тракту, що проявляються печією, болем в епігастральній ділянці, нудотою та блюванням. При неадекватному поповненні організму рідиною у зв'язку із зневодненням на тлі артеріальної гіпотензії можуть виникати запаморочення, втрата свідомості.

Допомога полягає в негайній евакуації постраждалого з зони ураження. Потрібно враховувати, що постраждалі часто не в змозі рухатися самостійно, і тому із зони ураження їх виносять.

Після цього бажано почати кисневу терапію. Хворим внутрішньовенно вводять рідину в обмеженій кількості, адже є високий ризик формування набряку легень. Внутрішньовенно застосовують глюкокортикоїдні гормони. Після госпіталізації постраждалих терапію глюкокортикоїдами продовжують протягом 10–15 діб. Разом застосовують антибіотики та засоби для захисту слизової шлунка та дванадцятипалої кишки (блокатори протонної помпи, H_2 -блокатори, антациди).

Терапію гідрокарбонатом натрію для усунення метаболічного ацидозу проводять тільки в стаціонарі під контролем показників кислотно-лужного стану. На догоспітальному етапі в умовах легеневої дихальної недостатності застосування гідрокарбонату натрію може бути вельми небезпечним через порушення легеневої вентиляції.

При розвитку екзотоксичного шоку, що проявляється серцевою та судинною недостатністю, використовують інфузію дофаміну в фізіологічному розчині. Орієнтовно початкова доза, як і при ураженні легень аміаком, становить 8–10 мкг/кг/хвилину. При швидкому розвитку набряку легень може знадобитися інтубація трахеї з переводом хворого на штучну вентиляцію легень (ШВЛ). При зупинці дихання також якнай-

швидше починають ШВЛ. При зупинці ефективного кровообігу реанімаційні заходи застосовують згідно з протоколом «Раптова серцева смерть» Наказу № 34 від 15.01.2014 МОЗ України.

Сірководень

При природній температурі повітря це газ без кольору, що добре розчинюється у воді з утворенням слабкої двоосновної кислоти. Оскільки питома вага сірководню перевищує питому вагу повітря, він накопичується в тих місцях, де відсутній рух повітря. Сірководень відрізняється характерним запахом тухлих яєць. Застосовується в промисловості та в лабораторіях. В нафтохімічній промисловості звільняється із сирової нафти, що створює небезпеку отруєння на нафтоперегінних заводах. Сірководень використовується при виробництві сірчаної кислоти, елементарної сірки, сульфідів, в органічному синтезі для утворення меркаптанів.

Сірководень проникає до організму крізь легені та діє як системна токсична речовина. Після того, як сірководень проник до біологічних рідин організму, його половина руйнується з утворенням аніону HS^- . Інша частина, тобто сам сірководень, проникає крізь біологічні мембрани значно краще. При вдиханні сірководню в концентрації 50 ppm швидко з'являються ознаки гострого отруєння. Якщо концентрація сягає 0,1–0,2 %, смерть настає протягом кількох хвилин. Характерний запах сірководню не є ознакою його небезпечної концентрації в повітрі, що вдихається. Адже при цьому відбувається розвиток швидкого паралічу ольфакторних рецепторів, і запах дуже швидко припиняє відчуватися.

Сірководень є потужною мітохондріальною отрутою. Він блокує дію цитохромоксидази, внаслідок чого мітохондріальне енергоутворення швидко припиняється. Отже, токсична дія сірководню схожа з ефектом ціанідів.

Контакт із зазначеною токсичною речовиною короткої тривалості спричиняє ураження переднього полюса очного яблука. Розвивається запалення рогівки та слизової оболонки ока з появою болю, сльозотечею та світлобоязню. Кератокон'юнктивіт розпочинається через 2–3 дні після токсичної дії. Одуження настає досить швидко і навіть без лікувального втручання.

Більш тривале вдихання сірководню, асоційоване з ураженням середнього ступеня тяжкості, зумовлює розвиток запалення дихальних шляхів і токсичної пневмонії. Спостерігаються розвиток трахеобронхіту, риніту з аносмією. Хворих часто непокоїть загродинний біль разом із кашлем. На тлі токсичної пневмонії є можливим розвиток набряку легень.

При вдиханні сірководню в високих концентраціях, окрім вже вказаних порушень відбувається ураження центральної нервової системи (ЦНС) та периферичних нервів. Патологія проявляється головним болем, запамороченням, слабкістю в кінцівках, тремором. Парези мають периферичний характер. Порушення функції серцево-судинної системи проявляються розвитком стійкої тахікардії та аритмії. З боку шлунково-кишкового тракту відзначається поява нудоти та блювання, підвищеного слиновиділення.

В найтяжчих випадках дуже швидко розвиваються шок і кома. Характерним небезпечним ускладненням є зупинка дихання. Дуже часто з'являється судомна активність, зумовлена ураженням ЦНС.

Як і при отруєннях іншими токсичними газами, постраждалого якнайшвидше евакуюють із зони ураження.

При ураженнях очей застосовують краплі, що містять місцеві анестетики, та судинозвужувальні засоби. Зазвичай використовують 2% розчин лідокаїну, до якого додають на 5 мл 1 краплю розчину адреналіну гідротартрату 0,18%. Можливе використання візину. Потрібна консультація та спостереження офтальмолога.

При отруєннях середнього ступеня тяжкості основні заходи спрямовані на профілактику розвитку набряку легень. Проте вельми корисними мають бути прямі терапії, що усувають мітохондріальну дисфункцію. Постраждалим призначають кисень. Внутрішньовенно вводять глюкокортикоїдні гормони. Одразу призначають блокатори протонної помпи (омепразол, пантопризол) та H_2 -блокатори (ранітидин, фамотидин).

В стаціонарі для зменшення тяжкості та усунення мітохондріальної дисфункції призначають розчини реамберин та ремаксол. Внутрішньовенно краплинно вводять 20 мл цитофлавіну. Корисну дію надають мексидол (мексикор, армадин, нікомекс). Доза сягає до 1000 мг на добу. Потрібне призначення тіаміну в дозі 200–250 мг на добу. До складу терапії може бути включена тіоктова (ліпоєва) кислота внутрішньовенно краплинно повільно в добовій дозі 300 мг у фізіологічному розчині.

При тяжкому отруєнні та розвитку набряку легень після введення оксибутирату натрію в дозі 4000–6000 мг внутрішньовенно хворим інтубують трахею та розпочинають ШВЛ. В подальшому сумарна доза оксибутирату натрію може сягнути 20 000 мг на добу. При екзотоксичному шоку призначають інфузію дофаміну. При зупинці серця розпочинають реанімаційну акцію. Порядок дій при реанімації відповідає протоколу «Раптова серцева смерть» Наказу № 34 від 15.01.2014 МОЗ України. Всупереч значному системному токсичному ефекту сірководню результати лікування зазвичай позитивні, з повним одужанням постраждалих.

Арсин (миш'яковистий водень)

Арсин — це одна з найпотужніших неорганічних отрут. Використовується у напівпровідниковій промисловості для виробництва арсеніду галію і силіконових електронних пристроїв; в органічному синтезі; для виробництва діодів, барвників, що використовуються в скляному виробництві; для електричних батарей, а також для отримання чистого арсену. В хімічній, металургійній промисловості, як і на нафтоперегінних заводах, існує велика небезпека гострого отруєння.

Арсин — це газ без кольору, з легким запахом часнику. Це найтоксичніша хімічна сполука арсену. Вона викликає тяжкі ураження в концентрації набагато меншій, ніж 30 ppm, що значно менше за граничну чутливість ольфакторного апарату. Дія арсину в концентрації 200 ppm протягом півгодини є однозначно смертельною. Під впливом арсину розвивається токсичний на-

бряк легень і тяжке ураження міокарда, печінкова та ниркова недостатність. Проникнення арсину в кров викликає масивний гемоліз. Для печінки арсин менш токсичний, ніж для нирок. Ураження нирок значною мірою зумовлені руйнуванням еритроцитів і блокуванням дрібних ниркових судин та каналців, як це буває при масивному гемолізі після утоплення в прісній воді, в умовах синдрому тривалого здавлювання тканин, переливанні несумісної крові та при гемолізі внаслідок надходження у кров великої кількості кислоти (отруєння оцтовою есенцією).

Якщо немає фатального ураження легень і міокарда, в клінічній картині переважають ознаки гострого внутрішньосудинного руйнування формених елементів крові. Спочатку після вдихання арсину постраждалих непокоять нудота, блювання, біль в животі. Вже через 2–3 години кров і гемоглобін з'являються в сечі. Через 12 годин вже має місце тяжка гемолітична жовтяниця. На тлі гемічної гіпоксії виникають порушення функції серця.

Постраждалим якомога раніше призначають кисень. Якщо стан хворого швидко погіршується, після введення засобів для внутрішньовенної анестезії, що мають антигіпоксантичний ефект (оксибутират натрію) та сприяють утриманню судинного тону (кетамін), проводять інтубацію трахеї та переводять хворого на ШВЛ. Для інфузійної терапії використовують фізіологічний розчин і розчин Рінгера лактат. Серцевий викид і судинний тонус підтримують шляхом інфузії дофаміну. Застосовується комбіноване введення добутаміну та норадреналіну.

Для збереження функції нирок під час ретельного моніторингу центральної гемодинаміки, сатурації крові киснем та темпу діурезу застосовують форсований діурез. Осмотичні діуретики та залуження сечі не використовуються.

Як антидот до арсину унітіол показав абсолютну неспроможність, тому використовується тіосульфат натрію внутрішньовенно краплинно в фізіологічному розчині до 40 мл 30% розчину на добу.

При розвитку анурії застосовують гемодіаліз. Гемодіаліз сприяє виведенню з організму азотних шлаків і надлишку води. Миш'як за допомогою гемодіалізу з організму вивести неможливо.

При розвитку тяжкої гемолітичної анемії кисневу ємність крові підвищують шляхом гемотрансфузій.

Призначають органопротектори: рибоксин внутрішньовенно краплинно в дозі до 1000 мг на добу, цитофлавін 20–30 мл на добу. Для збільшення утворення глутатіону, що сприяє збереженню клітинних мембран, внутрішньовенно вводять розчин ремаксол 400 мл на добу, ліпоєву кислоту в фізіологічному розчині до 600 мг на добу.

При зупинці ефективного кровообігу проводять реанімаційну акцію. До речі, при отруєнні арсином реаніматорів застерігають від етапу проведення ШВЛ елементарним способом — рот до рота та рот до носа. При відсутності автоматичного респілятора ШВЛ проводять за допомогою ручних дихальних апаратів (мішок Амбу та ін.).

Окисли азоту

Окисли азоту широко використовуються в хімічній промисловості та включають цілу низку хімічних сполук: закис азоту (N_2O), окис азоту (NO), двоокис азоту (NO_2), триокис азоту (N_2O_3), чотириокис азоту (N_2O_4) та п'ятиокис азоту (N_2O_5).

Окисли азоту застосовуються у виробництві азотної кислоти (проміжні продукти), є окислювачами в рідкому ракетному паливі, використовуються при очищенні нафтопродуктів від сірчаних органічних сполук, застосовуються як каталізатори при окисненні органічних сполук. Добре відомими є випадки отруєння окислами азоту у працівників зернових сховищ, коли азотні окисли утворюються внаслідок бродіння азотних добрив.

Основними токсичними сполуками є окис азоту (NO) та двоокис азоту (NO_2), які є основним вмістом так званого азотного диму. Токсичність в організмі зумовлена утворенням азотнокислих солей, що суттєво змінюють судинний тонус (викликають тяжку артеріальну гіпотензію), спричиняють утворення метгемоглобіну з гемоглобіну, внаслідок чого зменшується киснева ємність крові та транспорт кисню до органів і тканин. При вдиханні в високих концентраціях можливе тяжке ураження легень через часткове утворення азотної кислоти. Найбільшу небезпеку має вдихання двоокису азоту. Двоокис азоту — це коричнево-червоний газ, що є важчим за повітря.

Від контакту з токсичними сполуками азоту до виникнення перших ознак ураження організму минає 5–72 години. Чим швидше проявиться токсична дія, тим більш серйозним буде прогноз для постраждалого. Вдихання азотного диму веде до формування хімічної пневмонії з подальшим набряком легень. Вдихання азотного диму в високій концентрації провокує спазмування бронхів, пригнічення та зупинку дихання. При отруєнні сублетальними дозами спостерігається характерна трифазна клінічна картина.

На початку з'являються кашель, відчуття удусення, головний біль, нудота, болі в животі, ядуха, відчуття стиснення за грудиною, печія, запаморочення. Швидко розвивається артеріальна гіпотензія. Після цього часто спостерігається період тимчасового покращення, що може тривати навіть протягом 72 годин. Частка постраждалих повертаються до роботи.

Після цього поступово виникають і набувають тяжкості симптоми, що свідчать про формування набряку легень: прогресуюча слабкість, тривожний стан, кашель, наростає задишка. Розвиток токсичного набряку легень зумовлює появу дуже частого поверхневого дихання, ціанозу, кашлю з відділенням пінного мокротиння. В легенях можна вислухати як вологі, так і сухі свистячі хрипи через схильність до спазмування бронхів. Якщо пацієнт виживає, після перенесеної хімічної пневмонії може розвинути фіброз легень з хронічною дихальною недостатністю.

При найбільш тяжких формах отруєнь набряк легень поєднується з тяжкою артеріальною гіпотензією з порушенням перфузії головного мозку та формуванням гіпоксичної коми.

Допомога полягає в евакуації постраждалих із зони поширення токсичного газу. Потрібно якнайшвидше розпочати кисневу терапію. При токсичному набряку легень негативну дію надають такі групи препаратів, як опіоїди, атропін, адреналін, відхаркуючі засоби, заспокійливі медикаменти, а також серцеві глікозиди.

На тлі артеріальної гіпотензії, викликаній окислами азоту, серйозно підвищується капілярна проникність, і значна кількість внутрішньосудинної рідини переходить до інтерстицію. Кров згущується, зростають показники гемоконцентрації, погіршується реологія крові, внаслідок чого швидко прогресують мікроциркуляційні розлади, виникає синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Зростає ризик тромбоемболічних ускладнень.

При тяжких формах отруєння потрібна інтубація трахеї, застосування ШВЛ із санацією трахеї та бронхів. Для покращення гемодинаміки доцільно використовувати колоїдні плазмозамінники, похідні гідроксиетилкрохмалю та декстрини. Інфузійна терапія проводиться під контролем переднавантаження через вимірювання центрального венозного тиску та регулювання темпу введення рідини. При проведенні ШВЛ краще застосовувати наркоз оксибутиратом натрію, що є потужним антигіпоксантом. Хворим вводять на першу добу критичного стану 14 000–20 000 мг оксибутирату натрію. Для збільшення судинного тону оксибутират натрію комбінують із кетаміном. Протипоказане введення барбітуратів і пропофолу. Застосовують глюкокортикоїдні гормони, антигіпоксанти (мексидол, армадин, цитофлавін), препарати для профілактики виникнення стресових виразок у шлунку та дванадцятипалій кишці. Артеріальну гіпотензію краще усувати за допомогою інфузії норадреналіну через інфузомат, адже в патерні шоку переважає судинна недостатність. Хворим призначають антибактеріальну терапію, низькомолекулярні гепарини. При зупинці ефективного кровообігу проводять реанімаційні заходи за принципами, які вказано вище, при висвітленні інформації про токсичну дію аміаку, хлору, сірководню.

Формальдегід

Формальдегід, або мурашиний альдегід, у природних умовах є газом із гострим подразнюючим запахом, що відчувається при концентрації в повітрі близько 1 ppm. 40% водний розчин формальдегіду має назву «формалін», або «формол». Формальдегід широко застосовується в хімічній промисловості для виробництва фенолформальдегідних полімерів. Використовується в процесі дублення шкіри разом з метанолом, в деревообробній промисловості, при виготовленні меблів і лаку. Застосовується як фумігатор при зберіганні та транспортуванні зерна. Є потужним антисептиком, що й досі використовується в медицині.

Формальдегід чинить місцеву та системну токсичну дію. Дія формальдегіду, навіть в невисоких концентраціях, асоційована з подразненням очей і дихальних шляхів. Глибоко в альвеоли формальдегід зазвичай не проникає, адже він активно захоплюється слизовими оболонками верхніх дихальних шляхів. Заковтуван-

ня розчину формальдегіду призводить до ураження шлунка з подразнюючою дією, наполегливою нудотою та блюванням. Концентровані розчини викликають некроз стравоходу, і допомогу надають за правилами лікування уражених отрутами з роз'їдаючим ефектом (міцні кислоти та луги; виконують обов'язкове зондове промивання шлунка).

Системна дія проявляється насамперед ураженням ЦНС, функції якої формальдегід пригнічує. Також розвиваються токсичні ураження нирок, печінки, міокарда.

Клінічна симптоматика отруєння формальдегідом залежить від концентрації в повітрі. Концентрація 2–3 ppm зумовлює появу парестезій, подразнення очей, набухання слизової оболонки носа, першіння у горлі. При концентрації 4–5 ppm почуття дискомфорту значно посилюється і при концентрації 10 ppm стає непереносним. Концентрація 10–20 ppm викликає почуття удушення. Розвивається сильне подразнення очей, слизових оболонок. Спостерігаються слюзотеча, ринорея, надсадний кашель. При концентраціях 50–100 ppm виникають болі у грудній клітці за грудиною, розвивається серцебиття. Іноді смерть настає внаслідок ларингоспазму. Наприкінці гостра серцева недостатність поєднується зі значною депресією дихання.

Постраждалих виводять із місця ураження на свіже повітря. Потрібне дбайливе промивання очей водою. Одяг з постраждалого краще зняти. Шкірні покрови старанно промивають водою із застосуванням мила. Порожнину рота промивають 2% розчином гідрокарбонату натрію. Доцільним є прийом содової води всередину. Застосовують антациди. При заковтуванні формальдегіду шлунком краще промити через зонд. Якщо розчин виявився концентрованим, мають місце абсолютні показання для зондової декомпресії та промивання шлунка.

При сильному подразненні дихальних шляхів починають кисневу терапію. Внутрішньовенно вводять глюкокортикоїдні гормони. Для профілактики ураження печінки, нирок, серця використовують органопротектори: рибоксин в дозі 800–1000 мг на добу, розчин ремаксол 200–400 мл, цитофлавін, мексидол, тіосульфат натрію 30% розчин до 30 мл на добу внутрішньовенно краплинно. При появі симптомів набряку гортані постраждалого швидко готують для інтубації трахеї. Для усунення ажитації вводять сибазон, кетамін, натрію оксибутират. Переводять хворого на ШВЛ. Проводять санацію трахеобронхіального дерева, використовуючи розчин гідрокарбонату натрію. Вводять глюкокортикостероїди. При ураженні шлунка — антациди, блокатори протонної помпи, H_2 -блокатори. Для прискорення метаболізму формальдегіду застосовують (як і для зменшення токсичності інших альдегідів) тіамін 200–250 мг на добу, аскорбінову кислоту до 1000 мг на добу.

Вдихання парів бензину

Серед всіх продуктів перегонки нафти, що включають бензин, гас, соляру, мазут та асфальти, найбільш токсичним є бензин. Щодо продуктів крекінг-процесу діє таке правило: чим більш летючою є речовина, тим більшою є її токсичність. Бензини можуть містити як аліфатичні, так і ароматичні вуглеводні. До ароматич-

них вуглеводнів належать всі речовини, що у своїй хімічній структурі містять бензольне кільце. Всі інші вуглеводні, незалежно від того, чи є вони циклічними або ациклічними, відносять до аліфатичних вуглеводнів. Типовим представником аліфатичних циклічних вуглеводнів є циклопропан — речовина, що у свій час надзвичайно широко застосовувалася в анестезіології як інгаляційний загальний анестетик. Токсичність ароматичних вуглеводнів є вищою за токсичність аліфатичних сполук. До складу бензину ще й досі може входити тетраетилсвінець — надзвичайно токсична хімічна сполука, що насамперед уражує ЦНС. Вдихання парів бензину або випадкове його вживання всередину призводить до ураження головного мозку, серця, печінки й нирок, кісткового мозку.

Рідкі вуглеводні, до складу яких входить 5–12 атомів вуглецю, відповідальні за розвиток загальної анестезії, тобто токсичного наркозу, коми. Вони подразнюють слизові оболонки. Тривала дія крекінг-бензину, що містить значну кількість бензолу (до 6 %), супроводжується ураженням кісткового мозку. Характерним ураженням при вдиханні парів бензину є хімічна геморагічна пневмонія. Смерть настає від набряку легень, що розвивається на тлі пневмонії.

Наркотична дія бензину посилюється разом зі збільшенням кількості в аліфатичних вуглеводнях атомів вуглецю від 5 до 8. Найбільший наркотичний ефект має октан. Із зростанням октанового числа бензину посилюється його наркотична дія. Після накопичення 10 атомів вуглецю вуглеводні втрачають токсичність.

Важливим є вплив на печінку, нирки, селезінку, міокард. Гострий токсичний гепатит, безумовно, найчастіше розвивається при заковтуванні бензину. Погіршується функція нирок. Вуглеводні, особливо циклічні (класичний приклад — циклопропан), сприяють підвищенню чутливості міокарда до адреналіну та інших катехоламінів, у зв'язку із чим зростає ризик виникнення порушень серцевого ритму, особливо такого загрозливого, як фібриляція шлуночків серця. Вдихання парів бензину в високих концентраціях викликає швидку втрату свідомості, глибоку кому з судомами та смерть.

При отруєннях середнього ступеня тяжкості з інгаляційним шляхом ураження першою ознакою є слизотеча. Після цього розвивається клінічна картина, схожа на таку при отруєнні етиловим спиртом. Внаслідок цього вона отримала назву «вуглеводневе сп'яніння». Спочатку спостерігається ейфорія. Постраждалі багато й без причини сміються, багато говорять, з'являється неприємність і порушення координування рухів. Після цього виникає головний біль, нудота, блювання, порушення мовлення. Якщо постраждалі залишаються в зоні ураження, розвиваються втрата свідомості, судоми, кома.

Заковтування бензину супроводжується подразненням шлунка, нудотою та блюванням. Найбільша частка бензину в будь-якому випадку евакуюється з організму через легені. Це також викликає їх ураження з появою болю у грудній клітці, ядухи, хрипів, ціанозу. Все закінчується розвитком набряку легень. Невідкладна допомога полягає в негайній евакуації постраждалого із зони ураження та у проведенні кисневої терапії.

При заковтуванні бензину декомпресію та промивання шлунка обов'язково проводять через зонд. Після того, як шлунок промитий великою кількістю води, через зонд у шлунок вводять до 200 мл вазелінової олії. Вона не всмоктується в шлунково-кишковому тракті, проте розчиняє та забирає на себе всі вуглеводні. Для лікування хімічної пневмонії застосовують антибіотики, адже інфекція приєднується дуже швидко.

При набряку легень хворому після введення натрію оксидутирату, або сибазону, або тіопенталу натрію інтубують трахею та розпочинають ШВЛ. Постраждалих, які вже перебувають у стані коми, інтубують негайно. Кома може тривати 48–72 години. У цей час проводять протисудомну терапію (сибазон, тіопентал натрію) та забезпечують санацію трахеобронхіального дерева. Потрібне моніторування серцевого ритму та застосування лідокаїну при появі шлуночкових екстрасистол.

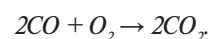
При ураженнях печінки застосовують різноманітні гепатопротектори: ліпоєву кислоту 300–600 мг на добу внутрішньовенно краплинно в фізіологічному розчині, ацетилцистеїн до 600 мг на добу, есенціале 2–3 рази на день внутрішньовенно. Для лікування токсичного гепатиту можна застосувати глюкокортикостероїди. При відсутності препаратів з високою собівартістю використовують введення 30% розчину тіосульфату натрію 20–30 мл на добу, тіотриазолін 8–12 мл на добу. Спостерігають за темпом діурезу. При зменшенні темпу діурезу його стимулюють фуросемідом. При ураженнях кісткового мозку проводять гемотрансфузії відповідно до потреби в підвищенні кисневої ємності крові.

Обов'язково забезпечують захист слизової шлунка та дванадцятипалої кишки за допомогою антацидів (альмагель та інші антациди через зонд), блокаторів протонної помпи, H_2 -блокаторів.

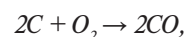
При зупинці серця реанімаційну акцію проводять згідно з протоколом «Раптова серцева смерть» Наказу № 34 від 15.01.2014 МОЗ України.

Монооксид вуглецю (чадний газ)

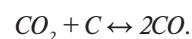
Монооксид вуглецю (чадний газ, CO) при нормальних умовах має безбарвний колір, позбавлений запаху; він дещо легше за повітря (молярна маса 28,01 г/моль, < 28,98 г/моль). При кімнатній температурі CO є малоактивним, його хімічна активність значно підвищується при нагріванні та в розчинах. CO горить полум'ям синього кольору (температура початку реакції — 700 °C) на повітрі:



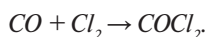
Температура горіння CO може досягати 2100 °C. Реакція горіння є ланцюговою, причому ініціаторами є невеликі кількості сполук, що містять водень (вода, аміак, сірководень та ін.). Утворюється при горінні вуглецю або сполук на його основі в умовах нестачі кисню:



або при відновленні діоксиду вуглецю розпеченим вугіллям:



Ця реакція часто відбувається при пічному опаленні, коли занадто рано закривають пічну заслінку (поки остаточно не прогоріло вугілля). Утворений при цьому монооксид вуглецю (чад) внаслідок своєї отруйності викликає фізіологічні розлади і навіть смерть, звідси й одна з назв — чадний газ. Завдяки добрій теплотворній здатності CO є компонентом різних технічних газових сумішей (наприклад, генераторного газу), що використовуються, зокрема, для опалення. У суміші з повітрям є вибухонебезпечним. CO реагує з галогенами. Найбільше практичне застосування отримала реакція з хлором:



Реакція є екзотермічною, і в присутності каталізатора (активованого вугілля) вона відбувається вже при кімнатній температурі. В результаті реакції утворюється фосген, високотоксична речовина — $COCl_2$.

В атмосферу CO потрапляє у складі вулканічних і болотних газів, в результаті спалаху лісових і степових пожеж, виділення мікроорганізмами, рослинами, тваринами і людиною. З поверхневих шарів океанів на рік виділяється 220×10^6 тонн CO в результаті світлового руйнування червоних, синьо-зелених та інших водоростей, продуктів життєдіяльності планктону. Природний рівень вмісту оксиду вуглецю в атмосферному повітрі становить 0,01–0,9 мг/м³.

Чадний газ потрапляє в атмосферу від промислових підприємств, в першу чергу металургії. У металургійних процесах при виплавці 1 млн тонн сталі утворюється 320–400 тонн CO. Велика кількість CO утворюється в нафтовій промисловості і на хімічних підприємствах (крекінг нафти, виробництво формаліну, вуглеводнів, аміаку та ін.). Висока концентрація CO може мати місце в вугільних шахтах і на вугільних транспортних трасах, оскільки CO утворюється при самоокисленні вугілля. CO також утворюється при неповному згоранні палива в печах і двигунах внутрішнього згорання.

CO є нормальним метаболітом організму людини. Ендогенний CO утворюється в організмі в процесі дії ферменту гемоксигенази на гем (гем-залежна продукція), що є продуктом руйнування гемоглобіну і міоглобіну, а також інших білків, що містять гем (цитохромів, цитохромоксидази, каталази, циклооксигенази та ін.). Продукція CO в організмі людини становить в середньому 16,4 мкмоль/годину та досягає 500 мкмоль (12 мл) на добу. Цей процес викликає утворення у крові людини невеликої кількості карбоксигемоглобіну, навіть якщо людина не палить і дихає не атмосферним повітрям, а чистим киснем або сумішшю азоту з киснем. Зміст карбоксигемоглобіну у крові в нормі коливається в межах 1–2 % від усіх видів гемоглобіну і в середньому становить 1,6 %. При патологічних станах, що супроводжуються активацією гемолізу, продукція CO в організмі значно зростає.

Гем-незалежна продукція ендогенного CO відбувається в результаті ферментативного й автоокиснення фенолів, фотоокиснення органічних хімічних сполук, що індукують аскорбат з іонами заліза, перекисного окислення ліпідів. Активатори ліпідної пероксидації (фенобарбітал, дифенілгідантоїн, прогестерон) сприяють

збільшенню продукції ендогенного CO. Навпаки, застосування антиоксидантів (альфа-токоферолу, десфералу) пригнічує його гем-незалежне утворення. Продукція CO відбувається в нейронах головного мозку, клітинах легень, печінки, селезінки, нирок і крові, проте кількість ендогенного CO, що утворюється при гем-незалежному шляху продукції, незрівнянно менша, ніж при роботі гемоксигенази. Висока активність гемоксигенази має місце в селезінці, де й відбувається найбільш активне утворення ендогенного CO. До 80 % CO, що утворюється в організмі, зв'язується з гемоглобіном, утворюючи карбоксигемоглобін. Частка CO виводиться з організму через легені, а інша частка піддається окисненню до вуглекислого газу за участю цитохромоксидази.

Отруєння CO є найбільш частою інтоксикацією отруйними газами, що реєструються. У Великобританії щорічно близько 50 осіб гинуть в результаті інтоксикації CO при щорічній констатації 1000–1100 отруєнь CO. У США від отруєння CO щорічно гине близько 500 осіб, а кількість випадків інтоксикації CO перевищує 15 000.

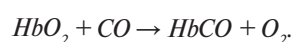
Більшість випадкових отруєнь CO не мають професійного характеру. Вони обумовлені неповним згоранням палива в несправних печах, відсутністю адекватної тяги і малими розмірами приміщення. Професійні отруєння зустрічаються набагато рідше та викликані вдиханням вихлопних газів, знаходженням у зоні пожеж і вибухів. При великих пожежах випадки масових отруєнь CO зустрічаються практично завжди. Джерелами інтенсивного утворення CO є газові водонагрівачі, газові печі й обігрівачі, деревновугільні грилі, пропанові печі, бензинові та дизельні електрогенератори, що заправляють пропаном, автотранспортувачі, бензопили, тягачі й буксирувальники, човнові мотори, пристрої для розпилення фарб, лаків, розчинників та ін.

До ризику отруєння CO схильні: діти, що їдуть в критих вантажівках у кінці кузова, робочі целюлозних млинів, сталеливарних цехів, які працюють у коксових печей, робочі, зайняті на виробництві формальдегіду, особи, які працюють у зоні пожежі, газо- й електрозварники, які працюють у закритих приміщеннях, особи, які знаходяться поблизу працюючих човнових моторів. У мегаполісах до 80 % CO в повітрі обумовлено роботою автотранспорту. Його виділяється особливо багато, коли в двигун подається надмірна кількість палива, щоб, наприклад, завести його на холоді. Тому автомобілі, що працюють при низьких температурах (а також при гальмуванні в пробках і подальшому руху транспортного потоку в зимову пору року), виділяють значну кількість CO.

Механізм токсичної дії CO на організм включає:

- утворення карбоксигемоглобіну;
- утворення карбоксиміоглобіну;
- зв'язування цитохромоксидази;
- стимуляцію вироблення NO і активацію ліпідної пероксидації в головному мозку.

Найбільша кількість робіт, які зачіпають аспекти токсикології CO, присвячена шкідливому ефекту гемічної гіпоксії при утворенні великої кількості карбоксигемоглобіну (HbCO):



Утворення HbCO відбувається дуже швидко, оскільки спорідненість гемоглобіну до CO в 250 разів більша, ніж спорідненість до кисню. Швидкість утворення HbCO залежить від його вмісту у вдихуваному повітрі. Наприклад, наявність 1 обсягу CO в 1500 обсягах вдихуваного повітря визначає утворення 50 % HbCO.

Якщо швидкість утворення HbCO зростає в геометричній прогресії, то зворотна реакція (вивільнення гемоглобіну, відділення його від CO) має лінійну залежність. Розщеплення карбоксигемоглобіну на Hb і CO відбувається в 10 000 разів повільніше, ніж розщеплення оксигемоглобіну на Hb і O₂. Швидкість заміщення HbCO HbO₂ залежить виключно від кількості кисню, що знаходиться у газовій суміші, що вдихається. Період напіврозпаду HbCO становить:

- 320 хвилин, якщо потерпілий дихає повітрям;
- 80 хвилин при вдиханні 100% O₂;
- 23 хвилини при диханні 100% O₂ в барокамері при тиску 3 атм.

У клінічних умовах, незалежно від тяжкості стану пацієнта і кількості вдихуваного їм кисню, через 12 годин після припинення контакту з CO концентрація HbCO в крові не перевищує нормальні показники. Тяжкість стану пацієнта буде визначатися не тільки ступенем тяжкості гіпоксичних ушкоджень, отриманих в період наявності гемічної гіпоксії, але також через формування біоенергетичної гіпоксії, в основі якої лежить мітохондріальна дисфункція. Крім гемоглобіну і міоглобіну CO блокує гем інших білків, що беруть участь у тканинному диханні, а саме цитохром-С-оксидази, цитохрому С, цитохрому а₃, Р450, каталази, пероксидази. Спорідненість до CO у цих білків значно менша, ніж у гемоглобіну, проте і вивільнення їх із сполуки з CO відбувається значно повільніше — протягом 48–72 годин. Відповідно, в цей період може бути серйозно зниженою енергопродукція і є високий ризик розвитку або посилення тяжкості гіпоксичної енцефалопатії, а також розладів серцевої діяльності.

Результати пульсоксиметричного дослідження й електрохімічні дослідження парціального тиску газів крові в умовах гострого отруєння CO малоінформативні і не відображають тяжкості гіпоксемії та гіпоксії. Гіпоксія має змішаний характер, включаючи гемічний і гістотоксичний компоненти. Хоча переважна кількість кисню в гіпо- та нормобаричних умовах транспортується в організмі за допомогою HbO₂ і між показниками PO₂ і SO₂% є певна нелінійна залежність, в умовах отруєння CO через те, що об'ємний вміст кисню в плазмі крові може залишатися цілком нормальним, у пацієнтів можуть реєструватися нормальні показники PO₂ і SO₂%. Сума показників SpO₂% і SpCO% нерідко перевищує 100 %. Так, при описі одного з клінічних випадків отруєння CO в Саудівській Аравії у пацієнтки під час вступу до клініки були зареєстровані SaO₂% 99,8 % при SaCO% 21,4 %.

З огляду на те, що до гіпоксії найбільш чутливі нейрони головного мозку, клінічна симптоматика при отруєнні CO насамперед проявляється порушенням функцій ЦНС. Друге місце посідають розлади з боку серцево-судинної системи. Найбільш чутливі до дії CO новонароджені, діти, вагітні, особи похилого та старе-

чого віку, особливо з супутньою патологією серцево-судинної системи.

Для отруєння легкого ступеня характерні: головний біль, відчуття пульсації в скроневій ділянці, запаморочення, погіршення гостроти зору, помірне оглушення, нудота, слюзотеча. Зустрічаються почервоніння шкірних покривів (значно частіше спостерігається не поширена гіперемія, а легкий рум'янець), тахікардія, артеріальна гіпертензія, біль у грудній клітці, сухий кашель. Для отруєння середнього ступеня тяжкості, крім зазначених вище симптомів, характерне посилення тяжкості оглушення, стан сомноленції, можлива поява парезів.

При тяжкому отруєнні відзначаються: синкопе, розвиток сопору і гіпоксичної коми, м'язова атонія (частіше) або гіпертонія з гіперрефлексією (рідше), судоми, послаблення пальцебальних, корнеальних рефлексів, фотореакцій, поява міозу, що змінюється двобічним мідріазом, або анізокорія, порушується ритм дихання, мають місце порушення серцевого ритму, артеріальна гіпотензія, рум'янець змінюється ціанозом. Виділяють ще й блискавичну форму отруєння CO. Вона розвивається, коли концентрація CO у вдихуваному повітрі становить 0,5–1,0 % або перевищує це значення. При цьому SaCO% швидко досягає 80 %. Потерпілий швидко впадає в кому з зупинкою дихання, що поєднується з декомпенсованим шоком. Ускладненнями є гіпоксичний набряк головного мозку і гіпоксична енцефалопатія із стійким неврологічним дефіцитом, гіпоксемічний набряк легень, інфаркт міокарда та гостра недостатність системного кровообігу, рабдоміоліз, міоглобінурія з гострим пошкодженням нирок.

Первинна допомога полягає в негайній евакуації постраждалого із зони ураження. При відсутності ознак клінічної смерті негайно починають оксигенотерапію або ШВЛ із застосуванням кисню. Пацієнтам, які знаходяться в стані сопору і коми, необхідно інструментально забезпечити прохідність дихальних шляхів.

Треба виконати катетеризацію периферичної вени і почати інфузію плазмозамінних розчинів (фізіологічний розчин, розчин Рінгера, розчин Рінгера лактат, розчин лактасол та ін.) зі швидкістю 1,5–2,0 мл на хвилину, при наявності глюкометра — визначити рівень глікемії. Не використовувати розчини глюкози при відсутності гіпоглікемічного стану. Не застосовувати глюкокортикостероїди. При необхідності інотропної підтримки застосувати інфузії добутаміну, дофаміну або адреналіну.

При наявності спеціальних діагностичних приладів негайно визначити вміст у крові карбоксигемоглобіну. Якщо потерпілий евакуйований із зони дії токсичних газів негайно, вміст карбоксигемоглобіну у крові, що не перевищує 8 %, вказує на те, що порушення функції свідомості, швидше за все, не пов'язане з токсичною дією CO. Однак завжди слід враховувати можливість неточності функціонування приладу. Треба ввести потерпілому внутрішньовенно 60 мг ацизолу як антидот, що сприяє прискоренню дисоціації карбоксигемоглобіну і вивільненню гемоглобіну.

При наявності судом або психомоторного збудження після попереднього введення 0,3–0,5 мл атропіну сульфату слід використовувати внутрішньовенно сиб-

зон 10–20 мг або тіопентал натрію 1 мг/кг маси тіла. При наявності антигіпоксантив, що містять сукцинат (реамберин, мексидол, цитофлавін), використовувати їх якомога раніше.

Госпіталізувати пацієнта в центр (відділення), що має можливість проведення інтенсивної терапії з ШВЛ. Пацієнтів, які перебувають у край тяжкому стані, з нестабільністю гемодинаміки, проблемами забезпечення прохідності дихальних шляхів, не слід намагатися доставити в центр, що має можливість проведення гіпербаричної оксигенації (ГБО), якщо можлива більш швидка доставка у відділення, де вміють проводити тривалу ШВЛ. У пацієнтів, які перебувають у стані глибокого оглушення, сопору, коми, потрібно також враховувати необхідність забезпечення негайної нейровізуалізації.

У відділенні інтенсивної терапії пацієнтам, які знаходяться в стані сопору і коми, повинна бути виконана інтубація трахеї. ШВЛ із застосуванням 100% кисню проводиться протягом 6 годин. Рекомендується прогнозувати тривалість застосування 100% O_2 із розрахунку, що в умовах оксигенотерапії з використанням 100% O_2 період напіврозпаду НbCO становить в середньому 1 годину. При неускладнених отруєннях СО тривалість оксигенотерапії відповідає динаміці зниження концентрації НbCO у крові. Терапію 100% киснем слід проводити до зниження концентрації НbCO до 10 %. У пацієнтів, які мають патологію легенів або серцево-судинної системи, потрібне продовження оксигенотерапії з використанням 100% O_2 до зниження концентрації НbCO у крові до 2 %.

Високі показники пульсоксиметрії не є маркером зниження тяжкості гіпоксичних пошкоджень і поліпшення стану пацієнта. Пацієнтів з рівнем НbCO в крові 40 % і вище, а також осіб з прогресуючою недостатністю функцій ЦНС або серцево-судинної системи, якщо це можливо, слід піддати гіпербаричній оксигенотерапії. Пацієнти з відсутністю позитивного ефекту від 4-годинної оксигенотерапії із застосуванням 100% O_2 також, якщо це можливо, повинні бути направлені у відділення гіпербаричної оксигенації.

Вагітним необхідно проводити гіпербаричну оксигенацію вже при концентрації НbCO в крові 15 %.

Гіпербарична оксигенація значно і вірогідно сприяє прискоренню руйнування СО і виведенню його з організму. Період напіврозпаду НbCO може бути скорочений до 15–23 хвилин. Найбільш поширеним режимом ГБО є використання 100% O_2 під тиском 2,4–3 атм. протягом 90–120 хвилин. При описі окремих клінічних випадків відзначають значне і швидке регресування неврологічних розладів, набряку головного мозку і відновлення активності цитохромоксидази. Однак у систематизованих оглядах чітких переваг ГБО не показано, тому керівництва для її застосування у пацієнтів з отруєнням СО ще й досі не розроблені. Проте в країнах Північної Америки до 85 % керівників центрів ГБО прийшли до певного консенсусу необхідності її застосування.

Найбільш часто показаннями до проведення ГБО називають наявність коми (98 %), синкопе (77 %), ознак ішемії міокарда за даними ЕКГ (91 %), вогнищевої неврологічної симптоматики (94 %) і порушень, що виявлені при нейропсихіатричному тестуванні (91 %). 92 %

фахівців з ГБО використовують її у пацієнтів з головним болем, нудотою і при рівні НbCO в крові 40 % і вище.

Необхідним є ЕКГ-моніторування. Пацієнти з атеросклеротичним ураженням серця мають високий ризик раптової зупинки кровообігу вже у присутності в крові 20 % НbCO. У цих же хворих вже при початковому рівні НbCO у крові 15 % і вище на ЕКГ часто виявляються ознаки ішемії міокарда та гострого інфаркту міокарда.

Всі постраждалі потребують дослідження стану очного дна і проведення ядерно-магнітно-резонансної комп'ютерної томографії головного мозку. У пацієнтів з ознаками набряку головного мозку при проведенні інтенсивної терапії використовується безперервний моніторинг показників артеріального тиску, положення на ліжку з піднятим головним кінцем, швидка інфузія манітолу і ШВЛ в режимі гіпервентиляції з цільовим $PaCO_2$ 30 мм Нг протягом 6–12 годин. Потрібно обов'язково провести дослідження кислотно-основного статусу організму, якщо концентрація НbCO досягає 25 %. Не слід застосовувати залуження крові, якщо рН плазми крові перевищує 7,15. Метаболічний ацидоз має гіпоксичне походження і регресує в процесі проведення оксигенотерапії.

Якщо під час пожежі пацієнт крім СО вдихав інші токсичні продукти горіння і в нього виявлена метгемоглобінемія, необхідно використовувати внутрішньовенно тіосульфат натрію до 12 000 мг на добу.

При наявності ознак рабдоміолізу за допомогою інфузійної терапії та застосування діуретиків слід забезпечити темп сечовиділення не менше ніж 150 мл на годину. При відсутності ефекту від форсованого діурезу і розвитку гострої ниркової недостатності проводять замісну ниркову терапію.

Висновки

Гострі отруєння токсичними газами, що найчастіше відбуваються на виробництві, є надзвичайно актуальною проблемою медицини критичних станів. Адже найшвидше токсичні хімічні сполуки проникають до організму інгаляційним шляхом. Дія токсичних газів у численній кількості випадків асоційована з формуванням такого загрозливого для життя ускладнення, як набряк легень. Лікарям потрібно мати відповідну настороженість та орієнтуватися в наданні екстреної медичної допомоги постраждалим.

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

Список літератури

1. Курсов С.В. *Гостре отруєння токсичними газами. Медицина катастроф та невідкладні стани в практиці сімейного лікаря: навчальний посібник; видання третє, доповнене.* Харків: ТОВ Планета-Принт, 2018. С. 176–195.
2. Курсов С.В. *Монооксид вуглецю: физиологическое значение и токсикология. Медицина невідкладних станів.* 2015. № 6(69). С. 9–16.
3. Adegunsoye D., Rafeq S. *Pulmonary Medicine: Toxic Inhalational Lung Injury [Internet] Pulmonology Advisor [Decision Support*

in Medicine, 2017]. Available from: <https://www.pulmonologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/pulmonary-medicine/toxic-inhalational-lung-injury/>

4. Gresham C. Hydrogen Sulfide Toxicity Treatment & Management [Internet]. Medscape: DRUGS & DISEASES [Updated: Nov 16, 2019]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/815139-workup>

5. Harvard Medical School. Carbon Monoxide Poisoning. What Is It? [Internet]. Harvard Health Publishing [Published: January, 2019] Available from: https://www.health.harvard.edu/a_to_z/carbon-monoxide-poisoning-a-to-z

6. Issley S. Ammonia Toxicity Clinical Presentation [Internet]. Medscape: Drugs & Diseases [Updated: May 04, 2019]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/820298-clinical>

7. Lara A.R. Gas and Chemical Exposure [Internet] MSD MANUAL: Consumer Version [Content last modified Mar 2018]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/home/lung-and-airway-disorders/environmental-lung-diseases/gas-and-chemical-exposure>

8. Lowth M., Bonsall A. Chlorine Gas [Internet] Patient: Professional articles / Emergency medicine and trauma [Last edited 25 Jan 2017; cited 28 Apr 2020]. Available from: <https://patient.info/doctor/chlorine-gas>

9. Saeed O., Boyer N.L., Pamplin J.C., Driscoll I.R., Volpe J.D., Cannon J. et al. Inhalation Injury and Toxic Industrial Chemical Exposure. Military Medicine. 2018 Sep 05. № 183(Suppl. 2). P. 130-2. Available from: <https://doi.org/10.1093/milmed/usy073>

10. Matthews G. Toxic gases. Postgraduate Medical Journal. 1989. № 65. P. 224-32. Available from: <https://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/65/762/224.full.pdf>

Отримано/Received 19.08.2020

Рецензовано/Revised 04.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.09.2020 ■

S.V. Kursov

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Acute toxic gas poisonings in the workplace (lecture)

Abstract. The lecture presents the main mechanisms of damage to the body, the typical clinical picture and the principles of emergency medical care (EMC) and intensive care in victims of acute poisonings by toxic gases. Due to the fact that the risk of simultaneous appearance of a large number of victims with such poisonings is always high in the conditions of chemical production, the issue of providing EMC to this group of patients is always relevant. The lecture considers the features of damage to the human body with ammonia, chlorine, hydrogen sulfide, arsine, nitrogen oxides, formaldehyde, carbon monoxide and gasoline vapors. All these chemical compounds are widespread chemical reagents and reaction intermediates in production. The inhalation route by which volatile substances enter the body determines the accelerated development of clinical symptoms due to the rapid pass of toxic chemicals into the blood of patients. Disorders in the functioning of the external respiratory system are among the most common ones when inhaling such aggressive chemical

compounds as ammonia, chlorine, nitrogen oxides, formaldehyde, gasoline vapors. The intake of carbon monoxide, nitrogen oxides and hydrogen sulfide poses a high risk of hemic hypoxia and related damage to the central nervous system and cardiovascular system. Inhalation of compounds such as hydrogen sulfide, arsine, formaldehyde, carbon monoxide determines the development of disorders of tissue respiration. Almost all chemical compounds, the action of which is presented in the lecture, can have a general toxic effect on patients. The need to immediately stop the contact with the toxic substance, prevention and intensive care of patients with acute respiratory failure syndrome, use of antidotes and drugs with antihypoxic effect, which improve tissue respiration and promote energy production, are highlighted when considering the aspects of providing EMC.

Keywords: ammonia; arsine; carbon monoxide; nitrogen oxides; hydrogen sulfide; formaldehyde; chlorine; gasoline; acute poisoning; emergency medical care; chemical production

Курсов С.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Острые отравления токсическими газами на производстве (лекция)

Резюме. В лекции представлены ведущие механизмы поражения организма, типичная клиническая картина и принципы оказания экстренной медицинской помощи (ЭМП) и интенсивной терапии пострадавшим с острыми отравлениями токсическими газами. В связи с тем, что риск одновременного появления большого количества пострадавших с указанными отравлениями всегда велик именно в условиях химического производства, вопросы оказания ЭМП этому контингенту больных всегда актуальны. В лекции рассматриваются особенности поражения организма человека аммиаком, хлором, сероводородом, арсином, окислами азота, формальдегидом, монооксидом углерода и парами бензина. Все эти химические соединения являются широко распространенными химическими реагентами и промежуточными продуктами химических реакций на производстве. Ингаляционный путь попадания летучих веществ в организм определяет ускоренное развитие клинической симптоматики вследствие быстрого поступления токсичных химических соединений в кровь пострадавших. Расстройства в функционировании системы внешнего дыхания являются одними из наиболее распространенных при вдыхании таких агрессивных химических соеди-

нений, как аммиак, хлор, окислы азота, формальдегид, пары бензина. Поступление в организм угарного газа, окислов азота и сероводорода обуславливает высокий риск образования гемической гипоксии и связанных с ней поражений центральной нервной и сердечно-сосудистой системы. Вдыхание таких соединений, как сероводород, арсин, формальдегид, окись углерода, определяет развитие нарушений функционирования тканевого дыхания. Практически все химические соединения, действие которых представлено в лекции, способны оказывать общий токсический эффект на организм пострадавших. При освещении аспектов предоставления ЭМП подчеркивается потребность в немедленном прекращении контакта пациентов с токсическим веществом, профилактике и интенсивной терапии синдрома острой дыхательной недостаточности, применении антидотов и препаратов с противогипоксическим эффектом, которые улучшают процессы тканевого дыхания и способствуют росту выработки энергии.

Ключевые слова: аммиак; арсин; монооксид углерода; окислы азота; сероводород; формальдегид; хлор; бензин; острое отравление; экстренная медицинская помощь; химическое производство

УДК 616.34-007.272

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223700>

Пилипенко М.М., Бондар М.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Передопераційна підготовка та особливості індукції в анестезію в разі гострої кишкової непрохідності (клінічна лекція)

Резюме. У статті наведені основні напрямки передопераційної підготовки в разі тяжкої гострої кишкової непрохідності (ГКН) та підкреслено, що дана підготовка повинна бути обмеженою в часі та не затримувати проведення оперативного втручання. При тяжкій ГКН разом із ретельною оцінкою вітальних функцій та визначенням провідних порушень вкрай важливо оцінити хворого за шкалами та визначити основні ризики розвитку ускладнень. Загальна анестезія, як правило, є методом вибору при ГКН, проте для покращення інтра- та післяопераційного знеболювання вона може бути доповнена і методами регіонарної анестезії. При підготовці до проведення загальної анестезії першочергово слід визначати ризики складної інтубації, а також регургітації та аспірації шлункового вмісту, що дає змогу цілеспрямовано підходити до вибору технік інтубації і запобігти виникненню даних грізних ускладнень. Прийом Селліка вже не обов'язковий для використання в таких пацієнтів, а замість нього під час інтубації може бути застосована бімануальна ларингоскопія. Артеріальна гіпотензія є частим ускладненням під час індукції в анестезію при тяжкій ГКН, і в таких хворих завжди слід проводити інфузійну терапію та корекцію водно-електролітних порушень. Разом із тим для запобігання розвитку набряку кишечника та підвищення внутрішньо-черевного тиску інфузійна терапія повинна бути обмеженою як в часі, так і в об'ємі. Якщо неможливо повністю скоригувати гіповолемію, для зниження ризику виникнення суттєвої артеріальної гіпотензії під час індукції в анестезію швидкої послідовності слід із профілактичною метою призначати вазопресори.

Ключові слова: гостра кишкова непрохідність; регургітація; аспірація шлункового вмісту; підготовка до інтубації; індукція в анестезію швидкої послідовності; прийом Селліка

Вступ

У своїй попередній публікації («Медицина невідкладних станів», том 16, № 2, 2020) ми детально описали провідні патофізіологічні порушення в організмі в разі гострої кишкової непрохідності (ГКН). У даній роботі з урахуванням попередньо описаних патофізіологічних порушень ми спочатку концентруємо свою увагу на оцінці тяжкості стану з використанням найбільш простих та ефективних прогностичних шкал. На основі визначеної в передопераційному періоді тяжкості самого захворювання, супутніх захворювань визначають провідні порушення та загальну тяжкість стану, а також проводять цілеспрямований вибір передопера-

ційної підготовки, методу анестезії та напрямків інтра- та післяопераційного лікування.

У переважної більшості хворих із ГКН на момент індукції в анестезію відмічаються підвищення об'єму шлункового вмісту і високий ризик його регургітації та аспірації. Тому у хворих із ГКН завжди слід застосовувати заходи, спрямовані на зниження даного ризику, особливо під час інтубації трахеї. Разом із тим ані в клініцистів, ані в науковців немає узгодженої відповіді на принципове питання: коли встановлювати назогастральний зонд — до чи після інтубації трахеї? У даній роботі ми спробували викласти як переваги, так і недоліки обох підходів та визначити умови, в яких доцільно застосовувати кожен із них.

© «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: Пилипенко Максим Миколайович, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: maxpyl@yahoo.com; конт. тел.: +38 (050) 913 33 97.

For correspondence: Maksym Pylypenko, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: maxpyl@yahoo.com; contact phone: +38 (050) 913 33 97.

Крім того, у статті детально описані техніки проведення інтубації трахеї, які дозволяють підвищити успішність її виконання з першої спроби та пришвидшити проведення цієї процедури. В умовах інтубації при повному шлунку пришвидшення проведення інтубації може суттєво знижувати ризик аспірації шлункового вмісту.

При тяжкому перебігу ГКН майже завжди клінічно значимими є зневоднення, гіповолемія та порушення водно-електролітного обміну, які обумовлюють ризик виникнення суттєвої артеріальної гіпотензії під час індукції в анестезію та розвиток інших інтраопераційних ускладнень. Контроль та лікування даних порушень і є основними завданнями в передопераційному періоді, що дозволяє стабілізувати гемодинаміку під час індукції в анестезію та протягом усього наркозу. Разом із тим розтягнуте в часі проведення передопераційної інфузії, особливо в об'ємах, що необхідні для корекції гіповолемії, може супроводжуватися і негативними ефектами. Така інфузія може не тільки відстрочувати початок операції, але й сприяти посиленню набряку кишечника та підвищенню внутрішньочеревного тиску (ВЧТ). У даній статті наведено альтернативи інтенсивній передопераційній рідинній ресусcitaції за рахунок проведення ранньої вазопресорної підтримки (профілактично на момент індукції в анестезію), а також вибору анестетиків, які менше знижують артеріальний тиск (АТ). Деталі проведення самого наркозу, а також інтенсивної терапії в післяопераційному періоді ми плануємо викласти в наступних публікаціях.

Оцінка ризику анестезії

Оцінка ризику анестезії насамперед ґрунтується на оцінці фізичного стану хворого, а також на обсязі та тривалості операції. Фізичний стан хворого визначає насамперед характер і ступінь тяжкості основного захворювання, супутні захворювання, вік. Обсяг операції при ГКН не завжди відомий до початку самої операції (розтину черевної порожнини), тому цей фактор останнім часом рідше враховується в стандартизованих шкалах оцінки. Водночас у найбільш поширених на сьогодні шкалах враховується фактор ургентності операції.

Шкала ASA. Найбільш простою і такою, що найбільш широко використовується в усьому світі шкалою оцінки ризику, є шкала фізичного статусу пацієнтів ASA (Американська асоціація анестезіологів, www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system). За шкалою ASA пацієнтів розподіляють на 5 класів:

- ASA I — здоровий пацієнт.
- ASA II — пацієнт із системним захворюванням помірної тяжкості (без функціональних обмежень).
- ASA III — пацієнт із тяжким системним захворюванням (істотні функціональні обмеження).
- ASA IV — пацієнт із тяжким системним захворюванням, що супроводжується постійною загрозою для життя.
- ASA V — пацієнт, який вмирає, який не виживе без операції; раніше було: пацієнт, ймовірно, помре протягом 24 год з операцією або без неї, а зараз зміни акцентують на необхідності проведення операції за

життєвими показаннями (приклад із сайту ASA: ішемія кишечника на тлі тяжкої серцевої недостатності або поліорганної недостатності).

E — emergency, тобто ургентність операції; буква E додається до будь-якого класу, якщо відкладання лікування збільшить ризик для життя загалом або життєздатності окремої частини тіла.

ASA VI — констатована смерть мозку в донора органів для трансплантації.

Таким чином, шкала ASA підштовхує анестезіолога до оцінки функціональних порушень і ризику для життя. У шкалі відсутні певні і чіткі критерії, як, наприклад, частота дихання (ЧД), насичення крові киснем (SpO₂), АТ, частота серцевих скорочень (ЧСС). Відсутність таких критеріїв не свідчить про нехтування цими обстеженнями, а найімовірніше, навпаки, диктує необхідність визначення їх в динаміці з урахуванням віку і вихідної патології, наприклад гіпертонічної хвороби.

У разі ГКН хворі рідко бувають із функціональним класом I–II, тому в них слід насамперед уважно оцінювати функціональні обмеження і загрозу для життя пацієнта. Загроза для життя пацієнта полягає як у короткострокових ризиках, наприклад аспірація, колапс, шок, так і в довгострокових — перитоніт, легенева інфекція, сепсис, поліорганна недостатність.

Ризик тяжкої інтубації. У хворих із ГКН існує високий ризик аспірації шлункового вмісту під час проведення інтубації трахеї, тому в них важливо заздалегідь оцінити складність інтубації. Найбільш відомим інструментом оцінки тяжкості інтубації, що використовують в анестезіології, є алгоритм/послідовність LEMON. Він включає:

- L — look — огляд голови та шиї на предмет виявлення характерних ознак тяжких дихальних шляхів (ДШ);
- E — evaluate — оцінка відстаней між підборіддям, під'язиковою кісткою, щитоподібним хрящем і вирізкою грудни;
- M — Mallampati — шкала оцінки візуалізації язичка і м'якого піднебіння;
- O — open — відкриття рота;
- N — neck — оцінка рухливості шиї.

Серед шкал, які визначають ризик у цифровому вимірі, єдиним валідизованим інструментом оцінки ймовірності виникнення тяжких ДШ у хворих у тяжкому або критичному стані є шкала MACOSHA [16].

Оцінка ризиків із боку серцево-судинної системи. У хворих, які недавно (протягом декількох тижнів) перенесли інфаркт міокарда або мають серйозну кардіальну патологію, серцевий ризик вже кілька десятиліть оцінюють за індексом Голдмана [17]. Специфічні методи обстеження в таких хворих детально описані у відповідних посібниках [18]. Обсяг обстежень і час, на який можна відкласти операцію для проведення дообстеження та підготовки хворого, повинні визначатися спільно хірургом, анестезіологом і консультантом-кардіологом. Оскільки оперативне втручання у хворих із ГКН здебільшого розглядається як невідкладне або таке, що проводиться за життєвими показаннями, то слід докласти максимум зусиль для запобігання невинуватих затримок з подачею хворого в операційну.

Вибір методу знеболювання

У хворих із ГКН, які перебувають у тяжкому стані, метод анестезії повинен вибирати та її проводити досвідчений анестезіолог.

Загальна анестезія. Хоча більшість сучасних анестетиків (як інгаляційних, так і внутрішньовенних) і наркотичних анагетиків пригнічують перистальтику кишечника й інші його функції, клінічна значимість цих ефектів не до кінця вивчена. Для знеболювання оперативного втручання з приводу ГКН, як правило, застосовують загальну анестезію з інтубацією трахеї, штучною вентиляцією легень (ШВЛ) і міорелаксацією. Донедавна діагноз ГКН був показанням до проведення інтубації трахеї з використанням методу анестезії швидкої послідовності (rapid sequence induction — RSI). Водночас RSI не гарантує відсутності аспірації, а негативний вплив анестетиків на гемодинаміку під час її проведення теж може бути клінічно значимим. Тому зараз у розвинених країнах як альтернатива нерідко розглядається інтубація у свідомості під місцевою анестезією з використанням фібробронхоскопії чи відеоларингоскопії. Звісно, що у хворих у тяжкому або критичному стані методу RSI в поєднанні із застосуванням вазопресорів альтернативи практично не існує.

Під час проведення загальної анестезії не слід використовувати діазоту оксид (закис азоту), оскільки цей газ викликає здуття кишечника за рахунок його високої дифузійної здатності. При інгаляції 60 % концентрації закису азоту в дихальній суміші об'єм газу в кишечнику подвоюється. Підвищення тиску в просвіті кишечника при ГКН може викликати порушення кровотоку в ділянці обструкції, а також може бути причиною неспроможності кишкових анастомозів. Роздуті петлі кишечника можуть ускладнювати ушивання черевної стінки.

Епідуральна анестезія (ЕА). Проведення ЕА як додаткового методу знеболювання можливе за відсутності тяжкої дегідратації та шоку. Пункцію епідурального простору проводять, як правило, в нижніх сегментах грудного відділу хребта (Т9–Т12). Епідуральний катетер залишають для післяопераційного знеболювання і стимуляції перистальтики.

Перевагами ЕА є:

- більш швидке відновлення перистальтики в післяопераційному періоді;
- краще післяопераційне знеболювання;
- зниження потреби в післяопераційному застосуванні наркотичних анагетиків;
- збільшення глибини дихання в післяопераційному періоді (пов'язане з двома попередніми ефектами);
- більш швидке відновлення рухової активності та пов'язане з цим зниження частоти тромбоемболічних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді.

Недоліками й ускладненнями ЕА є:

- артеріальна гіпотензія (більш виражена при застосуванні місцевих анестетиків і менш виражена при застосуванні опіоїдів);
- потреба підвищення об'єму інфузії;
- збільшення частоти застосування вазопресорів;
- збільшення частоти затримки сечі в ранньому післяопераційному періоді, що вимагає катетеризації

сечового міхура (якщо катетер не був встановлений до цього) або більш тривалого перебування катетера;

- підвищення ВЧТ (пов'язано насамперед зі збільшенням об'єму крові в спланхнічній зоні);
- ризик отримання неповної або мозаїчної анестезії і недостатньою міорелаксації;
- ризик розвитку епідуриту (підвищується при абдомінальному сепсисі з бактеріємією);
- ризик ненавмисної спінальної пункції;
- ризик розвитку епідуральної гематоми (підвищується при коагулопатії і застосуванні антиагрегантів/антикоагулянтів);
- ризик виникнення свербіж (при застосуванні опіоїдів).

Окремо слід виділити ще один недолік — необхідність залучення кваліфікованого медичного персоналу для проведення післяопераційного епідурального знеболювання. Як ефективність, так і безпека **епідуральної анагезії** безпосередньо залежать від знань і досвіду персоналу, залученого до процесу знеболювання, а також від можливості приділити цьому достатньо часу. Таким персоналом в Україні, як правило, є анестезіологи, анестезистки або сестри ВІТ. У розвинених країнах коло активних і кваліфікованих користувачів епідуральної анагезії значно ширше і включає спеціально підготовлений і навчений середній медичний персонал палати післяопераційного пробудження і хірургічних відділень. Однак слід пам'ятати, що 1 медсестра палати післяопераційного пробудження бере участь у лікуванні 1–2 післяопераційних пацієнтів, а медсестра хірургічного відділення — 6–7 хворих. У той же час в Україні палати післяопераційного пробудження відсутні, а в хірургічних відділеннях навантаження на 1 медсестру нерідко становить до 30 хворих і більше.

Таким чином, основні переваги ЕА виявляються в післяопераційному періоді, тоді як ризик ускладнень переважає в інтраопераційному періоді. Переваги в післяопераційному періоді найбільш виражені у хворих із великими післяопераційними ранами, що, з одного боку, гемодинамічно стабільні, а з іншого — ймовірно, будуть у післяопераційному періоді перебувати в стаціонарі кілька днів. Застосування ЕА у хворих із меншими післяопераційними ранами або в тих, хто може незабаром після операції бути виписаний додому, не доцільно, оскільки це може подовжити час госпіталізації. Це диктує необхідність вибирати комбінацію ЕА із загальним знеболюванням саме в тих категоріях пацієнтів, у яких вона найбільш ефективна, й уникати її застосування у хворих, у яких вона супроводжується зазначеними вище ризиками.

Інтраопераційно при проведенні ЕА краще комбінувати невеликі або помірні дози місцевих анестетиків й опіатів, тоді як у післяопераційному періоді слід обмежитися виключно застосуванням місцевих анестетиків.

Регіонарні блокади черевної стінки. Для інтра- і, головне, післяопераційного знеболювання операцій на черевній порожнині найбільш поширеними є такі блоки:

- паравертебральний блок;
- блокада поперечного простору живота (ТАР-блок);

- клубово-паховий і клубово-підчеревний блоки;
- блокада піхви прямого м'яза живота.

При виконанні серединної лапаротомії або поперекового/косого розрізу, що перетинає білу лінію живота, ці блоки виконують із двох сторін.

Блокади можуть виконувати за анатомічними орієнтирами (у тому числі з використанням нейростимулятора) або під УЗД-контролем. Ці методики широко і детально описані у відповідній літературі [19]. Багато якісних прикладів їх виконання існує у відкритому доступі в ютубі і на багатьох сайтах, присвячених регіонарній анестезії, а також на сайтах виробників електростимуляторів і портативних апаратів УЗД.

При проведенні блоку по анатомічних орієнтирах ефективна терапевтична доза анестетика часто наближається до максимально дозваної безпечної дози. При цьому слід пам'ятати, що максимально дозволена безпечна доза для регіонарної анестезії для лідокаїну становить до 3 мг/кг (до 6 мг/кг з адреналіном), для ропівакаїну — до 3 мг/кг і для бупівакаїну — до 2 мг/кг. При проведенні блоку під контролем УЗД потрібні набагато менші об'єми (і дози) місцевих анестетиків, які рідко наближаються до максимально допустимих.

Найважливішим аспектом безпеки при проведенні блоку є запобігання випадковому внутрішньосудинному введенню місцевого анестетика. Тому як при проведенні блоку за анатомічними орієнтирами, так і під контролем УЗД безпосередньо перед введенням місцевого анестетика в будь-якій концентрації і в будь-якому об'ємі необхідне проведення аспіраційної проби. При появі в шприці крові введення анестетика заборонено.

Комбінований метод регіонарної і загальної анестезії передбачає одночасне застосування ЕА або блоку черевної стінки і загальної анестезії. За наявності регіонарної анестезії потрібна менша доза загальних анестетиків і наркотичних анагетиків, що зводить до мінімуму можливе пригнічення міокарда, скорочує час пробудження хворого і частоту післяопераційної нудоти і блювання. У ранньому післяопераційному періоді настає більш швидке відновлення спонтанного дихання, що сприяє зниженню післяопераційних легеневих ускладнень. У той же час симпатична блокада і вазодилатація при проведенні ЕА збільшують вираженість гіповолемії і гіпотензії. Це виводить регіонарні блокади черевної стінки в розряд більш перспективних і сучасних порівняно з ЕА. Комбінація блоку черевної стінки і загальної анестезії є важливою частиною програми швидкого післяопераційного відновлення (Enhanced recovery after surgery — ERAS).

Підготовка до індукції в наркоз й інтубації

- При ГКН під час інтубації існують підвищені ризики:
- аспірації шлункового вмісту;
 - несприятливих гемодинамічних реакцій.

Загальні принципи зниження ризику аспірації шлункового вмісту. Оскільки при аспірації шлункового вмісту значно зростають як ризик негайного розвитку критичної гіпоксемії, так і ризик пізніх ускладнень і несприятливого результату, то запобігання цього ускладнення

повинна приділятися ключова роль. Тому проведенню інтубації повинна передувати спеціальна підготовка. Крім того, інтубація у хворих із наявністю рідини/їжі в шлунку повинна розглядатися як потенційно тяжка інтубація. Це диктує насамперед дотримання відповідних правил і протоколів (бажано найбільш сучасних). Щодо теми складної інтубації у відкритому доступі є чимало матеріалів й оглядових повнотекстових статей [20–22]. Ці протоколи насамперед включають:

- запрошення на допомогу більш досвідченого анестезіолога;
- обговорення з ним плану інтубації;
- визначення ролей — насамперед визначення лідера команди й отримання згоди всієї команди виконувати його інструкції;
- обговорення планових дій при неускладненій інтубації (план А);
- визначення ролей і дій на випадок виникнення критичної ситуації — якщо перша спроба буде невдахою (план В, С, D);
- підготовка і перевірка додаткового обладнання, засобів, матеріалів і медикаментів.

У найбільш авторитетних протоколах підкреслюється, що лідер команди повинен щонайперше відстежувати динаміку процесу і вчасно приймати рішення, а не намагатися самотійно знову і знову виконувати найскладніші маніпуляції.

Загальні принципи зниження ризику несприятливих гемодинамічних реакцій. Для зменшення ризику артеріальної гіпотензії та аритмій необхідні використання засобів із мінімальним впливом на гемодинаміку (кетамін), проведення корекції гіповолемії (див. вище), а також підготовка (а іноді і раннє використання в невеликих дозах) вазопресорів. Найважливішим аспектом забезпечення стабільності гемодинаміки в таких хворих є якісний моніторинг гемодинаміки (автоматичне неінвазивне вимірювання артеріального тиску, оцінка амплітуди хвилі пульсоксиметрії, а у найбільш тяжких хворих — також й інвазивне визначення АТ).

Підготовка до складної інтубації. Якщо в лікувальний заклад надходить багато пацієнтів, у яких високий ризик складної інтубації або регургітації/аспірації, то стратегічно в ньому повинні бути розроблені/адаптовані і впроваджені протоколи тяжкої інтубації. Такі протоколи повинні включати алгоритми дій, засновані на реальній кількості персоналу в операційній, обладнання, наявності в приймальному відділенні анестезіолога(-ів) і т.п. Процедури підготовки до складної інтубації і перевірку доступного устаткування можна описати в короткому чек-листі. Доступне обладнання доцільно розмістити на спеціальних столиках у спеціальних візках із висувними ящиками, де в кожному ящику перебувають ті засоби, що відповідають певному етапу забезпечення прохідності ДШ. Знання обладнання та його точного розташування усіма членами команди, а також обговорювання плану дій на випадок виникнення тяжкої інтубації або регургітації шлункового вмісту є ключовими факторами успішного вирішення проблеми. Приблизний алгоритм підготовки до складної інтубації може включати:

— постійну декомпресію шлунка (назогастральний зонд весь час відкритий) і періодичну евакуацію шлункового вмісту вакуум-аспіратором;

— вибір методу інтубації (бажано фіброоптична, за умови, що є фахівець, який нею володіє досконало);

— вибір методу моніторингу — мінімум пульсоксиметрія і неінвазивний АТ; якщо є можливість, ще й капнографія, електрокардіограма, інвазивний АТ, температура, вимір глибини нейром'язової блокади (TOF);

— оптимізоване положення/укладання пацієнта (бажано напівсидячи з укладанням голови в положення «принюхування» або підняте положення — покращене джексоновське);

— розпакування та підготовку до використання санаторів для ротової порожнини і трахеї;

— перевірку електровідсмоктувача або вакуум-аспіратора, інтегрованого в наркозний апарат (або обох); санатор приєднаний до шлангу аспіратора, і розподілені ролі медперсоналу в разі виникнення регургітації;

— для проведення належної преоксигенації необхідно підготувати якісну лицьову маску необхідного розміру і переконатися, що вона зручно та герметично прилягає до обличчя хворого; бажано підготувати і носові канюлі, а також приєднати їх до джерела зволоженого кисню для проведення апноїної оксигенації під час інтубації;

— на випадок невдалої першої спроби інтубації повинні бути доступні:

- ларингеальна маска 2-го покоління з каналом для зондування шлунка (бажано і відкрита, і змазана лубрикантом);

- зонд для аспірації шлункового вмісту, що проходить у канал цієї ларингеальної маски 2-го покоління;

- ЕТТ меншого діаметра (наприклад, 6,5) із вставленим і правильно вигнутим провідником;

- бужі;

— підготовку всього необхідного для ургентної конікотомії на випадок 2 невдалих спроб інтубації і неможливості оксигенації; слід заздалегідь визначити лікаря, який буде виконувати конікотомію (хірург або інший анестезіолог, у той час коли найбільш досвідчений анестезіолог буде забезпечувати оксигенацію).

Ключовими моментами підготовки обладнання є:

— його перевірка;

— обговорення його застосування з анестезисткою та іншим анестезіологом (якщо він присутній в операційній).

На деяких ключових із зазначених методів підготовки і проведенні процедур ми зупинимось докладніше.

Евакуація шлункового вмісту до або після інтубації.

Практично у всіх хворих із ГKN при індукції в наркоз існує високий ризик рефлюксу шлункового вмісту (регургітації) і його аспірації. Тому в таких хворих застосовують низку заходів, спрямованих на запобігання регургітації й аспірації. Перед індукцією в наркоз шлунковий вміст евакуують методом активної аспірації за допомогою електровідсмоктувача через назогастральний зонд.

Введений хворому ще в передопераційному періоді назогастральний зонд (як правило, великого діаметра) перешкоджає герметичному приляганні лицьової/кисневої маски на етапі роздихування хворого. Існує думка, що під час роздихування цей зонд може сприяти попаданню кис-

нево-повітряної суміші в шлунок та його перероздування. Однак зонд великого діаметра (якщо він відкритий) якраз, навпаки, вирівнює тиск у шлунку з атмосферним і дозволяє видаляти надлишок повітря зі шлунка. Тому евакуація шлункового вмісту через зонд і декомпресія шлунка можуть знижувати ймовірність рефлюксу шлункового вмісту під час індукції. Але в жодному разі не слід ігнорувати ризик неможливості адекватно роздихувати хворого маскою внаслідок негерметичності її прилягання до обличчя в ділянці контакту із зондом. Для поліпшення герметичності прилягання лицьової маски у хворих із зондом можна використовувати спеціальні маски з клапанним герметизованим отвором, через який можна вивести цей зонд. Зазвичай такі маски використовуються для проведення фібробронхоскопії у хворих, які потребують седативної оксигенації/вентиляції через маску. Останнім часом такі маски стали комерційно доступними і в Україні.

Незважаючи на наведені тут і в попередньому розділі переваги постановки назогастрального зонда до інтубації, деяким (на практиці багатьом) хворим інтубацію все ж проводять без зонда. Це може бути пояснено декількома факторами:

1. Анестезіолог впевнений у відсутності у хворого повного шлунка і високого ризику регургітації та аспірації (низька КН, рання діагностика).

2. Вкрай тяжкий стан хворого, коли анестезіолог не впевнений у безпеці постановки зонда внаслідок:

а) неможливості посадити хворого;

б) нестабільної гемодинаміки;

в) відсутності у хворого адекватного кашльового рефлексу.

3. У багатьох лікувальних закладах при ургентному надходженні хворого зондування не проводять через відсутність відповідного зонда (при цьому основний план — постановка товстого орогастрального зонда вже після інтубації).

4. Небажання хворого і його відмова від процедури постановки зонда внаслідок:

а) вкрай вираженого больового синдрому;

б) невдалих попередніх спроб постановки зонда.

У всіх випадках зазначену аргументацію слід детально відобразити в історії хвороби. У перших трьох випадках можна рекомендувати анестезіологу заздалегідь запросити в операційну на допомогу найбільш досвідченого колегу і документувати цей факт. В останньому випадку слід спробувати розповісти хворому і/або його родичам про можливі ризики проведення інтубації на тлі повного шлунка. Якщо є можливість, слід отримати у хворого чи його родичів інформовану згоду (в усній і письмовій формі) на те, що вони усвідомлюють ці ризики і згодні на проведення анестезіологом процедури інтубації з використанням RSI та інших засобів, що можуть підвищувати її безпеку.

Вибір методу інтубації трахеї. У хворих із наявністю шлункового вмісту його аспірація може бути спровокована декількома факторами, головними з яких можна вважати:

— розслаблення кардіального сфінктера шлунка і витікання шлункового вмісту в пацієнтів у горизонтальному положенні за градієнтом гравітації;

— активне блювання, викликане стимуляцією рефлексогенних зон під час проведення прямої ларингоскопії.

Для запобігання пасивному затіканню шлункового вмісту в ДШ необхідно укласти хворого в підняте положення і максимально скоротити час від індукції (введення анестетиків) до інтубації трахеї та роздування манжетки ЕТТ.

Для запобігання виникненню блювання у відповідь на проведення прямої ларингоскопії при інтубації трахеї бажано використовувати методи інтубації, при яких тиск на корінь язика мінімальний. Такими методами насамперед є фібробронхоскопічна інтубація і, з деякими застереженнями, відеоларингоскопічні методи.

Фібробронхоскопічна інтубація. При фібробронхоскопії рефлексогенна стимуляція невелика, та її усунення може бути досягнуте застосуванням місцевої анестезії. Це дозволяє інтубувати хворих у свідомості зі збереженням спонтанного дихання і захисних рефлексів організму, таких як кашель. Теоретично фіброоптична інтубація у свідомості на тлі правильно й ефективно проведеної місцевої анестезії у хворого в положенні сидячи або напівсидячи є найбільш безпечною маніпуляцією у хворих із повним шлунком. Разом із тим на практиці її виконати складно і проблематично в більшості лікувальних установ через низку причин:

- бронхоскопи все ще мало доступні в операційних, а вчасно викликати бронхоскопіста з відділення ендоскопії разом із бронхоскопом не завжди можливо;
- навичками бронхоскопічної інтубації все ще володіють не багато анестезіологів;
- бронхоскопісти також вкрай рідко інтубують хворих у положенні сидячи або напівсидячи;
- спеціальні спреї, що містять місцевий анестетик, рідко доступні в операційній;
- навичками проведення місцевої анестезії ДШ володіють мало анестезіологів.

Усе це залишає місце для використання цього ефективного методу тільки в тих лікарнях, де анестезіологам доступні бронхоскопи, а серед них є професіонали, які опанували методи самої бронхоскопії і місцевої анестезії для її застосування.

Відеоларингоскопічна інтубація. При відеоларингоскопії тиск на корінь язика більший, ніж при фіброоптичній інтубації, проте менший, ніж при прямій ларингоскопії. При використанні найбільш сильно вигнутого клинка (guyerangulate blade — D-blade) тиск на корінь язика істотно менший, ніж при використанні у відеоларингоскопі класичного клинка Макінтоша. Використання сильно вигнутого клинка дозволяє легше і швидше візуалізувати голосову щілину без сильного тиску на корінь язика, навіть при її «високому» розташуванні. Все це дає можливість усувати рефлекс за допомогою місцевої анестезії, однак її глибина повинна бути вища, ніж при проведенні фіброоптичної інтубації. Недоліками відеоларингоскопії з використанням сильно вигнутого клинка є:

- необхідність використання спеціальних фірмових жорстких і сильно вигнутих стилетів (кривизна стилета повинна збігатися з кривизною гіпервигнутого клинка);
- складності з проведенням ЕТТ через голосові зв'язки навіть при добрій візуалізації голосової щілини;

— простір для маневру ЕТТ менший, ніж при прямій ларингоскопії;

— можливість травмування гортані і трахеї в разі, коли з ЕТТ вчасно не витягли жорсткого стилета;

— при регургітації шлунковий вміст потрапляє на камеру, а вакуум-аспірація не завжди дозволяє відновити візуалізацію голосової щілини.

Використовують спеціальну техніку інтубації за допомогою відеоларингоскопів для її полегшення та підвищення її ефективності. Вона має такі відмінності від класичної прямої ларингоскопії:

— ларингоскоп вводять по середній лінії язика, а не справа;

— ЕТТ вводять, коли голосова щілина ще повністю візуалізована на екрані (Кормак II); популярна техніка 50/50 — на верхній половині екрану видно 50 % нижньої частини голосової щілини;

— стилет виймають не відразу, а по кілька сантиметрів, і ЕТТ вводять у трахею по кілька сантиметрів, у міру виймання стилета;

— техніка введення бужа теж трохи відрізняється, і бужі не завжди спрощують процедуру.

Багатьох із зазначених недоліків позбавлені так звані каналні відеоларингоскопи (Airtraq, King Vision channelled та ін.). При використанні каналних відеоларингоскопів немає потреби у введенні в ЕТТ стилета. При правильній установці такого ларингоскопа (коли на екрані видна тільки нижня половина гортані) трубка проходить по каналу і легко потрапляє до голосової щілини.

Слід підкреслити, що навіть з усіма зазначеними особливостями та недоліками частота успішної інтубації з першої спроби при відеоларингоскопії вища. До того ж при використанні відеоларингоскопа зі стандартною кривизною клинка зберігаються всі особливості інтубації стандартним ларингоскопом, тоді як візуалізація на екрані доступна всім членам команди. Можна припустити, що в міру здешевлення відеоларингоскопів вони стануть ще більш доступними і в ситуаціях потенційно тяжких ДШ стануть методом вибору вже під час виконання першої спроби ларингоскопії.

Бужі. Використання бужів замість провідника супроводжується більш високою частотою успішної першої спроби інтубації в ситуаціях із тяжкими ДШ у разі невідкладної інтубації [23, 24]. Разом із тим час на введення бужа і проведення по ньому ЕТТ, як правило, більший, ніж при використанні традиційного провідника/стилета. Тому використання бужів може подовжувати час інтубації трахеї в неускладнених випадках, що певною мірою може збільшувати ризик аспірації при ГКН. Слід також враховувати, що ефективність використання бужів у разі тяжкої інтубації залежить від досвіду їх застосування в простіших ситуаціях. В Україні, на жаль, бужі все ще не увійшли в рутинну клінічну практику, і вони доступні не в кожній операційній, тому далеко не кожен анестезіолог має достатній досвід їх застосування. Таким чином, можна зробити висновки, що рішення про використання бужів замість провідника/стилета при ГКН може бути прийняте з урахуванням наявності бужів і анестезіолога, який має достатній досвід їх застосування.

Укладання хворого. Перед проведенням преоксигенації та інтубації більшості хворих можна і потрібно надати підняте положення головного кінця з розгинанням шиї і виведенням підборіддя вперед. Таке укладання хворого отримало назву положення «принюхування», що полягає в згинанні в нижньому відділі шиї (нахил вперед) і розгинанні у верхньому відділі шиї. При цьому, незважаючи на нахил шиї вперед, обличчя повинне бути розташованим у горизонтальній площині або, якщо можливо, навіть трохи нахиленим назад. Такого положення можна досягти, наприклад, за рахунок підкладання під грудну клітку, шию і голову великої кількості простирادل у вигляді рампи (або піраміди), на схилі якої лежить грудна клітка і шия, а на її вершині повинна перебувати голова. Альтернативним варіантом може бути підймання хірургічного столу (якщо є можливість, то тільки його верхньої частини) на 25–30° і підкладання додаткового валика під верхню частину шиї (атлanto-окципітальне зчленування) для її перерозгинання. За кордоном спеціально для операційних розроблені подушки-елеватори (Оксфорд та ін.). Їх підкладають під грудну клітку і голову, і вони як раз і піднімають верхній кінець тулуба на 25–30° та утримують голову так, щоб шия була перерозігнута, а нижня щелепа зміщена вперед і слуховий прохід перебував на одній лінії з грудиною. Для правильного укладання хворого в положення «принюхування» і контролю ефективності укладання потрібні не тільки описані вище матеріали для підкладання під грудну клітку і шию, але й



Рисунок 1. Подушки-елеватори (зверху), підкладки під плечі (посередині) й укладання огрядного пацієнта в положення «принюхування» (знизу)

відповідний досвід. Тому при перших спробах використання положення «принюхування» значного поліпшення якості ларингоскопії може не спостерігатися. У такому разі при проведенні ларингоскопії слід бути готовим до застосування додаткового виведення нижньої щелепи помічником і бімануальної ларингоскопії (див. нижче).

При коректному застосуванні комбінація припіднятого положення головного кінця і положення «принюхування» голови може мати низку переваг [25, 26]:

- як і покращене джексоновське положення, положення «принюхування» полегшує проведення інтубації (покращує візуалізацію гортані при прямій ларингоскопії та введення ЕТТ в трахею при відеоларингоскопії із застосуванням сильно вигнутого клинка);

- оскільки в піднятому положенні гортань розташовується вище шлунково-стравохідного (кардіально-го) сфінктера, то це зменшує ризик пасивного затікання шлункового вмісту в ДШ;

- у хворих з ожирінням, а також і в деяких хворих із ГKN і перероздутим животом підвищений ВЧТ у горизонтальному положенні може погіршувати аерацію/вентиляцію легень і зменшувати глибину дихання; у припіднятому положенні живіт зміщується вниз, що може покращувати аерацію легень і збільшувати глибину дихання;

- у положенні «принюхування» при розгинанні шиї таким чином, щоб щелепа зсувалася вперед, поліпшується положення щелепи і розташування язика таким чином, що язик менше перекриває вхід у ротоглотку і гортань, тобто не відбувається обструкція верхніх ДШ за рахунок западання язика; при цьому поліпшується ефективність проведення оксигенації за допомогою як лицьової маски, так і носових канюль.

Досить популярне (у підручниках ХХ століття, але не на практиці) положення Тренделенбурга, з опущеним головним кінцем. Укладання хворого в положення Тренделенбурга під час інтубації останнім десятиліттям застосовують рідко, оскільки інтубувати хворого в ньому значно складніше. Крім того, при цьому положенні хворого (особливо з КН і підвищеним ВЧТ) його дуже складно роздихати, оскільки ВЧТ суттєво передається на тиск у грудній порожнині. Можливість швидко надати хворому положення Тренделенбурга під час блювання, що вже розпочалося, сумнівна, а доказова база ефективності такого методу практично відсутня. Тому короткочасне застосування положення Тренделенбурга можливе для запобігання потраплянню блювотних мас у ДШ при інтенсивному/нестримному блюванні, що вже почалося. Неодмінними умовами його застосування є:

- нормальна сатурація — достатня для того, щоб на кілька десятків секунд відкласти роздихування хворого та інтубацію під час його перебування з опущеним головним кінцем;

- можливість швидко надати опущене положення головного кінця (хірургічний стіл із сервоприводом);

- вже готові вакуум-аспіратор і сенатори, або є персонал, який їх підготує в найближчі секунди, щоб надання головному кінцю опущеного положення не призводило до значного подовження часу до проведення санації;

— інсує шлунковий зонд, що можна поставити, поки хворий перебуває в положенні Тренделенбурга, щоб потім швидко повернути хворого в оптимізоване для інтубації положення.

Усе це вимагає узгодженості дій медичного персоналу, що досягається завчасним обговоренням необхідних дій ще до виникнення нестримного блювання.

Загальні принципи проведення преоксигенації. Ми вже згадували про складнощі при роздихуванні маскою хворого з назогастральним зондом (при негерметичному приляганні лицьової маски), а також про небезпеку регургітації при роздихуванні хворого маскою, навіть коли в нього немає зонда. Тому популярною методикою дедалі частіше стає така методика забезпечення оксигенації, що зовсім не передбачає проведення активного роздихування хворого апаратом/мішком через лицьову маску.

Замість роздихування для запобігання розвитку гіпоксемії за 3–7 хв перед введенням в анестезію до обличчя хворого прикладають маску (герметично або майже герметично), через яку він самостійно вдихає максимально високу концентрацію кисню (подовжена преоксигенація). Концентрацію кисню прагнуть підтримувати 100 % (FiO_2 1,0), але у зв'язку з тією ж негерметичністю лицьової маски досягти абсолютних величин FiO_2 практично ніколи не вдається. Якщо у хворого спочатку була низька сатурація (менше 90 %) і він схильний до швидкої десатурації, то, крім традиційної преоксигенації, слід розглянути такі можливості:

— герметичне притиснення лицьової маски з використанням байпасного потоку (bypass inspiratory flow — BiF , high flow CPAP) 15–30 л/хв;

— герметичне притиснення лицьової маски з використанням позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ, РЕЕР) 5–10 см вод.ст.;

— герметичне притиснення лицьової маски з використанням невеликого тиску підтримки (pressure support — PS 5–8 см вод.ст.) із помірним ПТКВ 3–5 см вод.ст.;

— апнойна оксигенація через носові канюлі;

— посилена преоксигенація на тлі премедикації кетаміном.

Детальніше застосування кожного з цих методів та їх комбінації описане нижче.

Герметичне притиснення лицьової маски з використанням потоку BiF , ПТКВ або PS. Якщо на обличчя хворого вдається герметично накласти лицьову маску, то це дозволяє досягнути:

— максимального підвищення FiO_2 (до 1,0 або 100 %);

— створення в його ДШ позитивного тиску, яке підтримує альвеоли у відкритому стані на видиху і трохи полегшує активний вдих пацієнта.

Герметичному притисненню лицьової маски можуть перешкоджати:

— назогастральний зонд (що потребує використання спеціальних масок із герметичним каналом для зонда/бронхоскопа);

— відсутність кооперації хворого (що потребує детального роз'яснення хворому такої необхідності та/або премедикації кетаміном);

— анатомічні особливості особи хворого (густа борода, вставні щелепи, які на час проведення анестезії слід виймати).

При застосуванні герметичної маски, вибір методу підвищення тиску в ДШ залежить насамперед від наявної наркозно-дихальної апаратури. В Україні в багатьох операційних все ще використовується апарат «Бриз», в якому немає можливості проведення ручної вентиляції мішком, а ПТКВ тільки пасивний (тобто апарат його не підтримує активним потоком). Тому при використанні апарата «Бриз» найчастіше в режимі спонтанного дихання (SB) включають байпасний потік (BiF) зі швидкістю 15–30 л/хв. Це роблять за умови, що кисень на регуляторі під ротаметром відкритий на максимум і поплавковий ротаметр перебуває в максимально верхньому положенні. Максимальних значень FiO_2 досягають, тільки якщо швидкість потоку кисню досягає 15–30 л/хв, тобто збігається зі швидкістю потоку BiF . Якщо ж тиск у магистралі не достатній і швидкість потоку кисню досягає, наприклад, лише 12 л/хв, то і швидкість потоку BiF теж обмежують на рівні 12 л/хв, а для підвищення тиску в контурі використовують ПТКВ 4–6 см вод.ст.

На наркозних апаратах середнього класу механічної ручкою перемикання режиму «автомат/ручний» (що розташована біля APL-клапана регулювання тиску в ручному режимі) включають ручний режим. На клапані APL виставляють все той же ПТКВ 4–6 см вод.ст. (що видно за помірно роздутим мішком). При цьому на ротаметрі вибирають потік кисню 12–15 л/хв. Досвідчений анестезіолог може мішком піддихувати синхронно з дихальними рухами хворого. Якщо досягається добра синхронізація, то ризик перероздування шлунка мінімальний навіть у хворих із ГКН.

На наркозних апаратах високого класу вибирають допоміжний режим підтримки тиском (pressure support), в якому встановлюють невеликий інспіраторний тиск (PS 5–8 см вод.ст.) і невисокий ПТКВ (3–5 см вод.ст.). При добрій синхронізації (що насамперед залежить від класу апарата і якості його інспіраторного блоку) ризик перероздування шлунка мінімальний.

Апнойна оксигенація через носові канюлі. Найбільш проста і надійна методика апнойної оксигенації — інгаляція добре зволоженого та підігрітого кисню через носові канюлі зі швидкістю потоку 15–60 л/хв. Така варіація потоку залежить як від джерела зволоженого кисню, так і від канюль, що використовуються.

Близько 10 років тому в США почали застосовувати звичайні носові канюлі (з потоком кисню 10–12 л/хв) на додаток до використання звичайних лицьових масок із подачею кисню з таким же потоком. Таке поєднання суттєво підвищувало FiO_2 та SpO_2 без потреби роздихувати хворого з позитивним тиском. У подальшому була розроблена спеціальна система, а також методика, що отримала назву TRIVE (transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange — трансназальна вентиляція зі зволоженням швидкою інсуфляцією). Ця система була єдина на ринку, і вона включала застосування:

— блендера (змішувача) кисню та повітря, на якому можна виставити концентрацію кисню та швидкість потоку;

— активного зволожувача, що дає низькомолекулярний пар, а потім його ще й підігріває в шлангу для запобігання конденсації; на виході з канюль отримують 100% зволоження та температуру газу 32–39 °C;

— широкопросвітні силіконові назальні канюлі, які пропускають високий потік (до 60 л/хв) та зручні для пацієнта, який перебуває у свідомості.

У подальшому комерційно доступними стали декілька подібних систем, і на зміну складній фірмовій назві TRIVE прийшли простіші, так би мовити «генеричні» назви — «високопотоківна назальна оксигенація», «високопотоківні назальні канюлі».

Якщо використовується звичайна носова канюля (з довгими тонкими трубками) і традиційний зволожувач без підігріву (апарат Боброва), то зволоження кисню неадекватне. Це призводить до швидкого висушування та охолодження епітелію слизової носа з неприємними чи навіть болісними відчуттями. Тому за відсутності якісного активного зволожувача краще обмежитися потоком кисню до 15 л/хв та лише короткотривалим застосуванням цього методу — протягом кількох хвилин.

Установка назогастрального зонда перешкоджає ефективному використанню традиційних назальних канюль, проте зберігається можливість проведення інгаляції кисню у вільну ніздрю. Для цього в цю ніздрю вводять назофарингеальний повітропровід, або інтубаційну трубку для новонароджених чи маленьких дітей, або просто катетер, через який подається кисень у носоглотку.

На сьогодні опубліковано низку досліджень, які підтверджують, що апнойна трансназальна подача кисню значно подовжує період до виникнення клінічно значимої десатурації [27–29]. У зазначених дослідженнях не наводиться жодних даних про ускладнення, пов'язані з перероздуванням шлунка, та підвищення частоти аспірації шлункового вмісту. Разом із тим поки що залишається відкритим питання, чи може інсуфляція кисню в носоглотку з великим потоком (понад 30 л/хв) призводити до його потрапляння до шлунка і перероздування шлунка. Для його остаточного з'ясування необхідні дані досліджень на пацієнтах високого ризику аспірації, саме таких як хворі з ГКН.

Ще однією незручністю при проведенні інсуфляції кисню в носоглотку є негерметичність прилягання лицьової маски в місці її контакту з трубкою подачі кисню до носової канюлі. При проведенні «подвійний» оксигенації (і через маску, і через канюлю) на тлі спонтанного дихання пацієнта така негерметичність істотного значення не має [30]. На тлі ж апаратного роздикування в режимі неінвазивної вентиляції при поганому приляганні маски наявність витоків може призводити до зниження величини дихального об'єму й ефективності вентиляції. Одним із шляхів зменшення негерметичності є використання спеціальних масок із клапанним отвором, що герметизує маску, якщо через цей отвір проходить бронхоскоп, зонд чи будь-яка інша трубка. Через цей отвір-клапан можна пропустити трубку подачі кисню до назальної канюлі. Слід підкреслити, що при добре проведеній преоксигенації, а також при продовженні оксигенації під час інтубації, потреба в проведенні роздикування хворих знижується до мінімуму. Тому наявність назальної канюлі на

тлі постановки назо- чи орогастрального зонда якраз і є засобом підвищення ефективності оксигенації замість масочного роздикування.

Посилена преоксигенація на тлі премедикації кетаміном. У хворих із вираженим больовим синдромом, навіть незважаючи на інгаляцію кисню через лицьову маску, нерідко відзначається знижена ($\text{SpO}_2 < 95\%$) або початково низька сатурація ($\text{SpO}_2 < 90\%$). Зниження сатурації найчастіше обумовлене напругою м'язів видиху (м'язи передньої черевної стінки), що призводить до зменшення функціональної залишкової ємності легень і порушення в них вентиляційно-перфузійних співвідношень. Крім того, хворі з вираженим больовим синдромом нерідко погано переносять прикладання до обличчя герметичної лицьової маски. Якщо усунути больовий фактор без пригнічення самостійного дихання, то можна сприяти розслабленню м'язів видиху, збільшенню глибини дихання, а також підвищенню толерантності хворого до герметичної лицьової маски й оптимізованого положення тіла (положення «принюхування»). Усе це може призводити і до підвищення сатурації. Одним із небагатьох анестетиків, що має виражені аналгетичну та седативну (дисоціацію свідомості) дії без пригнічення дихання та гемодинаміки, є кетамін. Останнім часом у розвинених країнах (передусім у відділеннях невідкладної допомоги — emergency) накопичений значний досвід титрованого застосування кетаміну для усунення гострого болю і премедикації (дисоціації) перед проведенням інтубації [31]. Титування кетаміну, починаючи з 10–20 мг на введення, в оптимізованому положенні «принюхування» у хворих, які перебувають на самостійному диханні, дозволяє поліпшувати:

- толерантність до засобів оксигенації;
- герметичної лицьової або носової маски з ПТКВ і проходженням кисню потоком (bypass flow 30–45 л/хв);
- герметичної лицьової маски з ПТКВ і невеликим тиском підтримки (pressure support — PS 5–8 см вод.ст.);
- носові канюлі із середнім і високим потоком зволоженого кисню (15–45 л/хв);

- ефективність преоксигенації;
- швидкість підвищення сатурації;
- швидкість денітрогенізації легень і підвищення запасів кисню у функціональній залишковій ємності; денітрогенізація легень визначається за кінцево-експіраторною концентрацією кисню (вимірюється за допомогою мультигазового аналізатора, яким оснащені наркозні апарати середнього і високого класів).

Титроване застосування невеликих (0,5 мг/кг) або помірних (сумарно до 1–1,5 мг/кг) доз кетаміну ще до початку індукції в анестезію для поглиблення самостійного дихання на тлі помірної респіраторної підтримки отримала назву інтубації відтермінованої послідовності (Delayed sequence intubation — DSI) [32]. У цій назві акцентується, що інтубація може бути відкладена на кілька хвилин для подовження на цей час преоксигенації. Використання кетаміну дозволяє не тільки поліпшити сатурацію, але й в багатьох випадках поставити назогастральний зонд, у той час коли попередні спроби були невдалими. Методика DSI була досліджена і довела ефективність насамперед на етапі надання невідкладної

кваліфікованої медичної допомоги у хворих із первинною патологією дихальної системи. Разом із тим її цілком можна використовувати і на етапі інтубації хворих із хірургічною патологією черевної порожнини, у яких знижена сатурація, а «роздихати» їх традиційним способом не можна через ризик аспірації шлункового вмісту.

Певний ризик потрапляння повітря в шлунок існує і при проведенні так званої посиленої преоксигенації за допомогою герметичної лицьової маски. Ризик додатково підвищується при комбінованій подачі зволоженого кисню за допомогою носових канюль і лицьової маски, однак при такому поєднанні повної герметичності прилягання лицьової маски вдається досягти рідко [30]. Дослідження показують, що потрапляння повітря в шлунок при тиску 10 см вод.ст. незначне, але воно істотно збільшується при тиску 20 см вод.ст. і вище [33]. Таким чином, оскільки при збереженні самостійного дихання навіть на тлі герметичного притиснення маски з використанням невеликого ПТКВ і тиску підтримки тиск у ДШ рідко перевищує 10 см вод.ст., то і ризик перероздування шлунка незначний.

Перероздування шлунка під час посиленої преоксигенації та роздихування в режимі реального часу можна визначати за допомогою аускультатії шлунка та УЗД шлунка [33]. Хоча на практиці дані методи застосовуються рідко.

Індукція в наркоз

Індукція (у наркоз) швидкої послідовності. Суть методу полягає в тому, щоб якнайшвидше ввести хворого в наркоз та міорелаксацію для того, щоб менше роздихувати його і тим самим знизити ризик регургітації шлункового вмісту.

При традиційній індукції в анестезію введення анестетика здійснюють повільно, поступово титрують його до досягнення втрати свідомості. При цьому амплітуда самостійного дихання знижується, і коли воно припиняється, анестезіолог починає роздихувати хворого мішком наркозного апарату. У хворих зі зниженими резервами дихання (як наприклад, при підвищеному внутрішньобарабанному тиску (ВБТ)) під час титрування анестетика сатурація крові починає знижуватися раніше, ніж у хворих, яким проводять наркоз при планових операціях. Тому для запобігання розвитку або посилення гіпоксемії час між введенням анестетика й інтубацією трахеї максимально скорочують за рахунок швидкого введення анестетиків із швидким початком дії (тіопентал натрію, пропофол, кетамін) і міорелаксантів. Такий метод отримав назву індукції в анестезію швидкої послідовності (Rapid sequence induction — RSI, ДБЖ, краш-індукція). Ще раз підкреслюємо, що ключовими особливостями методу RSI є відсутність необхідності в роздихуванні (див. вище) і швидше введення анестетика і міорелаксанту без перерви між ним (а іноді й одночасне введення у 2 вени). Таким чином, RSI потребує набагато менше часу для введення в наркоз і тим самим зменшує час до інтубації трахеї. У результаті відбувається скорочення періоду від введення анестетиків, які можуть розслабляти стравохідний сфінктер, до роздуття манжетки ЕТТ, що зменшує ризик аспірації шлункового вмісту. Ця

перевага дозволяє застосовувати цей метод при інтубації більшості хворих у критичному стані, у яких не можна застосовувати місцеву анестезію і фіброоптичну інтубацію у свідомості, при збереженому спонтанному диханні.

Вибір анестетика (-ів) та його (їх) дози при класичній і модифікованій RSI. Класичний варіант RSI передбачає використання одного анестетика (наприклад, тіопенталу натрію або пропофолу або кетаміну) й одного міорелаксанту. Якщо використовують комбінацію з декількох препаратів для анестезії та аналгезії або поєднання міорелаксантів (прекураризації), то говорять про модифікований варіант RSI.

Тіопентал натрію і пропофол можуть викликати гіпотензію, тому дози цих препаратів слід вибирати з урахуванням показників гемодинаміки. У хворих зі стабільною гемодинамікою тіопентал використовують у дозі 3–5 мг/кг, а пропофол — у дозі 2–3 мг/кг. У хворих із нестабільною гемодинамікою (артеріальною гіпотензією) тіопентал застосовують у дозі 1,5–3 мг/кг, а пропофол — до 1–2 мг/кг. У цих випадках введення зменшених доз тіопенталу або пропофолу доцільно доповнювати введенням кетаміну в дозі 1–2 мг/кг. Якщо кетамін використовують як основний анестетик (замість тіопенталу або пропофолу), то його вводять у сумарній дозі на індукцію 2–3 мг/кг. Тобто якщо кетамін спочатку використовувався як премедикація в дозі 1 мг/кг для поліпшення оксигенації або постановки назогастрального зонда, то перед інтубацією його додатково вводять у дозі 1–2 мг/кг.

Іноді на додаток до зменшених доз перерахованих анестетиків або замість них використовують оксидутират натрію в дозі 40–60 мг/кг, сібазон (0,1–0,2 мг/кг) або мідазолам (0,2–0,3 мг/кг). У розвинених країнах при інтубації трахеї у хворих із нестабільною гемодинамікою перевагу віддають етомідату, що в нашій країні, на жаль, не зареєстрований.

При нестабільній гемодинаміці внутрішньовенний анестетик можна вводити на тлі інфузії вазопресорів (норадреналіну, мезатону, адреналіну).

У хворих зі зниженими резервами серцево-судинної системи і ішемічною хворобою серця для профілактики підвищення АТ та ішемії міокарда у відповідь на інтубацію, крім анестетиків і міорелаксантів, доцільно використовувати і наркотичні аналгетики. Найчастіше використовують фентаніл у дозі 1,5–4 мкг/кг за 2–3 хв до проведення інтубації трахеї. З цією ж метою на додаток до фентанілу або замість нього іноді застосовують лідокаїн у дозі 1,5 мг/кг в/в. Доказова база, що підтверджувала би поліпшення результатів лікування при використанні фентанілу і лідокаїну помірна і не достатня для переконливих рекомендацій для рутинного використання цих препаратів при проведенні RSI. Разом із тим за останні три десятиліття опубліковано достатня кількість робіт (невеликих за обсягом контрольованих досліджень й описів серій клінічних спостережень), які підтверджують безпеку застосування цих препаратів і їх потенційну користь [34]. Тому рішення про застосування фентанілу і/або лідокаїну за 1–2 хв або безпосередньо перед введенням анестетика може бути прийнято анестезіологом залежно від його досвіду та уподобань, а також з огляду на клінічну ситуацію [35].

Атропін донедавна в багатьох клініках в Україні входив в число препаратів, що рутинно використовувалися для індукції в наркоз в ургентних ситуаціях. Разом із тим істотних переваг при його використанні не доведено, а тахікардія, що ним викликається, може знижувати резерви серцево-судинної системи. На сьогодні рутинне використання атропіну при проведенні RSI обмежене педіатричною практикою (переважно в дітей до 1 року).

Вибір міорелаксанту і його дози при RSI. Для проведення RSI використовують релаксанти з найбільш швидким початком дії — сукцинілхолін і рокуроній. Міорелаксація, достатня для інтубації трахеї, настає через 30–45 секунд після введення дитиліну і через 45–90 секунд після введення рокуронію, і саме ця різниця часто диктує вибір препарату і його дози.

Сукцинілхолін (дитилін) у багатьох клініках в Україні є основним релаксантом для проведення індукції як при планових операціях, так і при ургентних. Тому він найчастіше застосовується і для проведення RSI. У більшості клінічних настанов дитилін рекомендують використовувати в дозі 1,5–2 мг/кг. Разом із тим на практиці для проведення RSI у більшості хворих (як середньої, так і підвищеної маси тіла) його вводять у дозі 200 мг (10 мл 2% р-ну). Це відповідає дозі 2–3 мг/кг, тобто помірно перевищує рекомендовану дозу. Клінічно значущих побічних ефектів від такої дози практично не спостерігається, а задовільна міорелаксація може наставати на кілька секунд раніше. Основним недоліком при застосуванні дитиліну є викликані ним м'язові посмикування, у результаті чого можуть виникати такі небажані явища:

- підвищення споживання кисню і пов'язане з цим більш швидке зниження запасів кисню в організмі (порівняно з міорелаксацією, викликану рокуронієм) у період апное;

- можливе тимчасове підвищення ВБТ;

- м'язові болі в післяопераційному періоді (рідко);

- транзиторна гіперкаліємія (рідко).

Для запобігання викликаним дитиліном м'язовим фасцикуляціям і пов'язаним із ними ускладненням (насамперед підвищення ВБТ і прискорення десатурації) використовують техніку прекураризації. Прекураризацію проводять недеполяризуючим міорелаксантом у дозі 10–25 % від тієї, що викликає повну міорелаксацію. Недеполяризуючий міорелаксант із метою прекураризації вводять першим, безпосередньо перед введенням внутрішньовенного анестетика або наркотичного анагетика, тобто мінімум за 1–2 хв до введення дитиліну. Прекураризація, як правило, настає повільно і не призводить до значного зниження глибини дихання до початку дії внутрішньовенного анестетика (особливо якщо його швидко вводять у розрахунковій дозі для індукції). Тому введення недеполяризуючого міорелаксанту з метою прекураризації ще до введення анестетика не супроводжується неприємним відчуттям нестачі повітря.

Рокуроній, на жаль, все ще не доступний рутинно в більшості клінік нашої країни, тому для проведення RSI його застосовують рідко. Однак у розвинених країнах за останні десять — п'ятнадцять років він став дуже широко застосовуватися для індукції як при плановій анестезії, так і при RSI. Завдяки майже такій же швидкості ефекту

і відсутності ускладнень, пов'язаних із м'язовими фасцикуляціями, він практично витіснив сукцинілхолін з арсеналу засобів, що застосовуються в операційній [36].

При внутрішньовенному введенні рокуронію в дозі 0,6 мг/кг міорелаксація, достатня для інтубації трахеї, настає протягом 60–90 с, у дозі 0,9 мг/кг — за 45–60 с [37], а в дозі 1,2 мг/кг — до 45 с. При збільшенні дози паралельно з прискоренням початку ефекту подовжується і тривалість міорелаксації, що в багатьох випадках може сприйматися як небажаний ефект. Проте для проведення RSI рокуроній останнім часом все частіше рекомендують використовувати в збільшених дозах — 0,9–1,2 мг/кг, при яких час настання міорелаксації незначно відрізняється від такого при введенні дитиліну [38]. У двох останніх доступних кохрейнівських оглядах, 2008 і 2015 років, підтверджується, що в дозі 1,2 мг/кг рокуроній забезпечує міорелаксацію, необхідну для інтубації, порівняної з сукцинілхоліном, проте збільшення тривалості міорелаксації, є значним недоліком рокуронію [39].

Факторами, що можуть прискорити настання міорелаксації при використанні однієї і тієї ж дози, є розведення рокуронію в більшому об'ємі рідини (наприклад, у 20–25 мл порівняно з 5 мл) або швидке введення 20 мл 0,9% розчину NaCl відразу після введення релаксанту в периферичну вену [40].

Дискусійним залишається питання про час введення рокуронію щодо анестетика (наприклад, пропофолу або кетаміну). Під час планової анестезії спочатку вводять титровано пропофол до досягнення необхідного рівня анестезії, потім роздихують хворого мішком, а після цього вже вводять рокуроній. Рокуроній не вводять відразу після пропофолу, щоб переконатися, що пацієнта можна ефективно роздихати (анестезіолог, як правило, однією рукою утримує лицьову маску, а іншою вентилює хворого мішком наркозного апарату). При проведенні RSI в ургентного хворого з повним шлунком така послідовність не прийнятна відразу з двох причин. По-перше, для прискорення процесу інтубації й уникнення роздихування рокуроній вводять відразу після швидкого введення повної розрахункової дози анестетика. По-друге, міорелаксанти істотно збільшують податливість (комплаєнс) грудної клітки і полегшують проведення роздихування [41]. Унаслідок цього зникає необхідність у тестуванні на можливість роздихування, як буває при планових операціях в умовах поверхневої анестезії на фоні збереженого тону м'язів живота і грудної клітки та зниженого — грудної клітки.

До значного прискорення настання міорелаксації може призводити синхронне введення рокуронію і пропофолу (у 2 вени) або введення рокуронію безпосередньо перед введенням пропофолу. При плановій анестезії така послідовність не прийнятна, оскільки не виключається варіант, при якому міорелаксація може наставати трохи раніше анестезії, що може викликати неприємні відчуття у хворого. Слід зазначити, що імовірність того, що після послідовного швидкого введення рокуронію, а потім пропофолу у хворого виникнуть неприємні відчуття і спогади про них після анестезії, досить незначна. Тому в ургентних випадках, коли необхідні найбільш швидка індукція в наркоз і міорелаксація, багато ліка-

рів вводять рокуроній безпосередньо перед введенням пропофолу (або іншого анестетика). При проведенні премедикації кетаміном (див. вище про посилену преоксигенацію) введення рокуронію безпосередньо перед внутрішньовенним анестетиком не супроводжується ризиком неприємних відчуттів. Таким чином, у хворих, яким необхідна найбільш швидка індукція в наркоз і міорелаксація без застосування сукцинілхоліну, методом вибору може бути така комбінація:

1. Введення кетаміну 0,5–1 мг/кг на тлі інтенсивної преоксигенації (на спонтанному диханні).

2. Після досягнення підвищеної сатурації введення рокуронію 0,9–1,2 мг/кг.

3. Відразу після введення рокуронію введення анестетика в дозі для індукції; утримування перснеподібного хряща помічником (для проведення бімануальної ларингоскопії) з натисканням на хрящ (прийом Селліка) або без нього.

4. Епіглотископія через 20 секунд після введення анестетика.

5. Ларингоскопія (бімануальна, див. нижче) через 45 секунд після введення рокуронію й інтубації трахеї.

За відсутності рокуронію замість нього перед введенням анестетика іноді вводять (векуроніум або атракуріум), проте їх дія в стандартних дозах настає пізніше. Тому час настання міорелаксації, необхідної для інтубації трахеї, встановити складно, та їх використовувати для проведення RSI не слід, а краще застосовувати сукцинілхолін.

Прийом Селліка і бімануальна ларингоскопія. Для запобігання рефлюксу донедавна широко рекомендували використовувати прийом Селліка (натиснення на перснеподібний хрящ). Тиск на перснеподібний хрящ припиняють тільки після роздування манжетки ЕТТ. На сьогодні накопичується все більше даних про те, що техніки застосування цього прийому неоднорідні, про його неефективність, тому питання про доцільність його використання все ще залишається відкритим [42]. У хворих у свідомості рекомендують застосовувати тиск 10 Н (еквівалент ваги 1 кг), а у хворих у наркозі — 30 Н (еквівалент ваги 3 кг). Однак симуляція його проведення на спеціальних вагах продемонструвала значну варіацію тисків, які застосовували навіть досвідчені помічники (анестезисти і резиденти), особливо якщо вони не проходили спеціальних тренувань на силу його виконання. Деякі автори стверджують, що цей прийом зберігає свою ефективність навіть за наявності назогастрального зонда, а інсуфляція газу в шлунок при роздихуванні на фоні прийому Селліка знижується [42]. У той же час інші автори не бачать доцільності його застосування за наявності зонда.

Багато анестезіологів впевнені, що застосовувати прийом Селліка слід, коли в пацієнта починається блювання, тоді як деякі автори вказують, що активні блювотні позиви є протипоказанням до його використання внаслідок ризику значного підвищення тиску в шлунку та стравоходу і ризику їх травмування чи навіть розриву. Прийом Селліка завжди слід припиняти під час введення ларингеальної маски в ротоглотку, тому що він може порушувати її правильне розташування.

Хоча основне завдання щодо запобігання аспірації прийом Селліка може і не вирішувати, разом із тим на-

тиснення на перснеподібний хрящ рукою помічника під час ларингоскопії може допомогти анестезіологу краще візуалізувати голосову щілину. Для цього інтенсивність натискання на гортань під час проведення ларингоскопії знижують та її підтягують вгору і вправо [43]. Така ларингоскопія з підтягуванням гортані рукою помічника отримала назву бімануальної (див. нижче). Крім того, досвідчений помічник часто відчуває момент проходження ЕТТ під рукою (коли кінець ЕТТ входить у гортань), що допомагає анестезіологу верифікувати положення ЕТТ при поганій візуалізації голосової щілини. З урахуванням усього вищесказаного, поки класичний прийом Селліка ще входить до деяких рекомендацій, ми можемо рекомендувати використання його модифікованого варіанта — бімануальної ларингоскопії.

Додаткове виведення нижньої щелепи і бімануальна ларингоскопія. В огрядних людей і в тих, хто має коротку шию, а також знижену рухливість в шийному відділі хребта, часто виникають складнощі з візуалізацією голосової щілини під час ларингоскопії. При правильному укладанні хворого (див. вище, коли передня поверхня шиї «натягнута» і добре контурується кадик, тобто щитоподібний хрящ) візуалізація голосової щілини покращується. Однак у деяких пацієнтів, незважаючи на це поліпшене положення, візуалізація голосової щілини залишається проблематичною. У таких пацієнтів пряму ларингоскопію можна полегшити, якщо під час її проведення помічник буде виводити нижню щелепу вперед — вгору і відкривати рот, як і при роздихуванні маскою. На відміну від роздихування він повинен виводити щелепу, перебуваючи з боку грудної клітки, щоб не заважати лікарю, який інтубує. Правильне виконання цього прийому вимагає досвіду, тому його має виконувати анестезіолог зі стажем.

Візуалізацію голосової щілини під час інтубації може покращувати так звана бімануальна ларингоскопія. Вона полягає в тому, що під час ларингоскопії помічник рукою фіксує і за потреби зміщує перснеподібний хрящ. Якщо анестезист відразу після введення анестетика почав виконувати прийом Селліка (з інтенсивним тиском на перснеподібний хрящ), то під час ларингоскопії він зменшує цей тиск із тим, щоб анестезіолог міг його рукою змістити гортань у потрібному напрямку. Під час ларингоскопії анестезіолог, який інтубує, рукою помічника зміщує хрящ гортані вгору — вправо — назад, тобто ближче до того місця ротоглотки, що він візуалізує. Зміщення гортані краніально — вправо та дорсально під контролем ларингоскопії часто дозволяє візуалізувати голосові зв'язки (візуалізація за Кормаком II ст.), якщо до цього гортань не було видно (візуалізація за Кормаком III–IV ст.). Нерідко навіть при бімануальній ларингоскопії візуалізувати вдається тільки задню частину хрящів гортані, а голосову щілину не видно зовсім (візуалізація за Кормаком III ст.). У такому разі помічник, чия рука розташована на перснеподібному хрящі, повинен спробувати відчути проведення ЕТТ у трахею в момент інтубації. Коли намагаються інтубувати при візуалізації гортані III ст. за Кормаком, то використовують або бужі, або ЕТТ зі стилетом. В останньому випадку при введенні кінчика трубки в гортань він, як правило, впирається в передню стінку трахеї (її верхні

кільця), що добре відчувається помічником, про що він повідомляє анестезіолога.

З огляду на перераховане вище ми можемо рекомендувати застосовувати прийоми додаткового виведення нижньої щелепи і бімануальну ларингоскопію в більшості випадків тяжкої інтубації як доповнення до оптимізованого укладання пацієнта. Слід підкреслити, що якщо ці 2 прийоми виконуються разом, то необхідно залучення двох помічників, найбільш досвідчених з яких може виводити нижню щелепу, а тримати руку на перснеподібному хрящі може і медсестра-анестезистка. Для підвищення злагодженості роботи під час інтубації важливо, щоб ролі і розташування помічників були розподілені і детально обговорені заздалегідь, ще до початку індукції в анестезію.

Приклад проведення модифікованої RSI. Послідовність індукції в наркоз за принципом RSI розберемо на прикладі хворого з ГКН з відносно стабільною гемодинамікою, помірною гіповолемією і масою тіла 70 кг.

1. Преоксигенація 100% киснем протягом 5 хв (на фоні збереженого самостійного дихання).

2. Прекураризація піпекуроніумом у дозі 1 мг і відразу введення фентанілу в дозі 200 мкг.

3. Введення тіопенталу натрію в дозі 300 мг і кетаміну в дозі 150 мг.

4. Відразу після введення даних медикаментів здійснюють натискання на перснеподібний хрящ.

5. Введення дитиліну в дозі 140 мг.

6. Послаблення натискання на перснеподібний хрящ перед інтубацією трахеї і виведення гортані рукою помічника вгору — вправо — назад, а потім інтубація трахеї; під час проведення ЕТТ через голосову щілину уточнюють у помічника, чи відчуває він під рукою проходження трубки.

7. Після роздування манжетки ЕТТ і верифікації її положення (капнографії, тиск у контурі, підвищення сатурації, аускультация і т.д.) натискання на перснеподібний хрящ припиняють.

Якщо перша спроба інтубації трахеї невдала, то, не припиняючи натискання на щитоподібний хрящ, проводять ШВЛ за допомогою лицьової маски (роздихують хворого). Слід враховувати, що у хворого з ГКН підвищення ВЧТ часто призводить і до підвищення внутрішньогрудного тиску. Тому піковий тиск на вдиху може бути істотно вищим, ніж в інших категорії хірургічних пацієнтів. Це диктує необхідність завжди утримувати лицьову маску двома руками і при роздихуванні моніторувати не тільки екскурсію грудної клітки, а й величину пікового тиску. Оптимальним для роздихування є режим із контролем за обсягом, прямокутною формою кривої потоку і часом плато 0,2–0,3 с, оскільки при цьому забезпечується більш-менш стабільний і передбачуваний дихальний обсяг. Крім того, у такому режимі інформативними є петля «тиск — обсяг», криві тиску і потоку, а за їх відсутності (наприклад, на апараті «Бриз») — навіть рух стрілки мановакуметра.

У разі невдалої першої спроби інтубації під час роздихування хворого необхідно покликати на допомогу ще одного анестезіолога. Через 1–2 хв проводять повторну спробу інтубації трахеї. Якщо вентиляція маскою неефективна, пробують встановити ларингеальну маску 2-го покоління. Якщо вентиляція ларингеальною мас-

кою неефективна, то, не припиняючи спроб вентиляції, виконують конікотомію або трахеостомію. За неможливості введення в трахею трубки, діаметр якої дозволяє ефективно проводити традиційну ШВЛ, в трахею вводять трубку меншого діаметра або її пунктують товстою голкою з наступним введенням у трахею катетера діаметром не менше 2 мм і починають високочастотну ШВЛ.

Готовність до проведення вакуум-аспірації. Під час індукції назогастральний зонд повинен бути приєднаний до вакуум-аспіратора (електровідсмоктувач). Крім того, бажано мати й інший, вільний вакуум-аспіратор для аспірації вмісту ротоглотки.

Особливості індукції анестезії у хворих вираженим підвищенням ВЧТ. У хворих із III–IV ступенем підвищення ВЧТ і нестабільною гемодинамікою існує істотний ризик зупинки кровообігу як під час індукції в анестезію, так і під час початку проведення ШВЛ. Цей ризик пов'язаний зі зниженням венозного повернення до серця у відповідь на вазодилатацію, викликану анестетиками і на додаткове підвищення внутрішньогрудного тиску, викликане високим тиском на вдиху. Для зниження ризику подальшого погіршення гемодинаміки під час індукції слід використовувати вазопресори, а також мінімізувати час від індукції в наркоз й інтубації до розрізу передньої черевної стінки і зниження ВЧТ. З цією метою індукцію в наркоз проводять тоді, коли живіт хворого вже оброблений антисептиком і хірурги готові провести розріз. Тому як тільки ЕТТ встановлюється в трахею, анестезіолог може давати команду виконувати розріз. Така синхронізація дозволяє зменшити дози вазопресорів, необхідних для стабілізації артеріального тиску.

Висновки та практичні рекомендації

При тяжкій ГКН у передопераційному періоді зусилля анестезіолога повинні бути спрямовані передусім на прискорення передопераційної підготовки з тим, щоб якомога раніше провести оперативне втручання. У рамках передопераційної підготовки та під час індукції в анестезію анестезіологом повинні бути проведені/здійснені:

— оцінка фізичного стану хворого та ризику анестезії за шкалою ASA, а також ризиків із боку серцево-судинної, дихальної систем та ін.;

— оцінка ризику складної інтубації та підготовка до проведення інтубації трахеї, як при передбачуваній складній інтубації;

— вибір методу знеболювання (як правило, загальна анестезія) та можливості додаткового інтра- та післяопераційного регіонарного знеболювання;

— оцінка необхідності постановки назогастрального зонда до проведення інтубації трахеї з урахуванням переваг зондування, пов'язаних з евакуацією шлункового вмісту та його ризиків та недоліків — блюванням під час постановки, утрудненням проведення оксигенації тощо;

— обмежена в часі інфузійна терапія та корекція водно-електролітних порушень;

— оцінка доцільності профілактичного призначення вазопресорів синхронно з введенням анестетиків (для зниження ризику виникнення суттєвої артеріальної гіпотензії під час індукції в анестезію за умови неможливості здійснення корекції гіповолемії);

— вибір препаратів для індукції швидкої послідовності (RSI) та їх доз слід здійснювати з урахуванням стану гемодинаміки;

— для запобігання пасивній регургітації інтубацію слід проводити в положенні з піднятим головним кінцем та поліпшеним положенням голови — в положенні «принюхування»;

— класичний прийом Селліка вже не обов'язковий для використання в таких пацієнтів, натомість замість нього може з успіхом застосовуватись бімануальна ларингоскопія.

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

Список літератури

1. Allman K.G., Wilson I.H. eds. *Oxford handbook of anaesthesia*. 4th ed. Oxford University Press, 2016. 1266 p.
2. Kreniitsky J. Blind Bedside Placement of Feeding Tubes: Treatment or Threat? *Practical Gastroenterology*. 2011. 35. 32-42.
3. Martin T.W., Aumspaugh J.P. The "Other Tube" in the Airway: What Do We Know about It? *Anesthesia & Analgesia*. 2014. 118. 501-503.
4. Sahu A., Baliarsing L. Unusual Cause of Sudden Collapse of Reservoir Bag during Positive Pressure Ventilation. *Bombay Hospital Journal*. 2015. 57. 106-108.
5. Kalava A., Clark K., McIntyre J. et al. Mistaken Endobronchial Placement of a Nasogastric Tube during Mandibular Fracture Surgery. *Anesthesia Progress*. 2015. 62. 114-117.
6. Raut M.S., Joshi S., Maheshwari A. Malposition of a Nasogastric Tube. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2015. 18. 272-273.
7. Hegde H., Rao P. A Near Miss; Malpositioned Nasogastric Tube in the Left Bronchus of a Spontaneously Breathing Critically-Ill Patient. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2010. 21. 94-96.
8. Burad J., Deoskar S., Bhakta P. et al. Avoidance of Laryngeal Injuries during Gastric Intubation. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2014. 14. 405-408.
9. Turabi A.A., Urton R.J., Anton T.M. et al. Esophageal Perforation and Pneumothorax after Routine Intraoperative Orogastric Tube Placement. *A&A Case Reports*. 2014. 2. 122-124.
10. Daliya P., White T.J., Makhdoomi K.R. Gastric Perforation in an Adult Male Following Nasogastric Intubation. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2012. 94. 210-212.
11. Turabi A.A., Urton R.J., Anton T.M. et al. Esophageal Perforation and Pneumothorax after Routine Intraoperative Orogastric Tube Placement. *A&A Case Reports*. 2014. 2. 122-124.
12. Acharya G., Arora K.K., Kumar D. Nasogastric Tube Coiled around Endotracheal Tube. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2014. 30. 584-586.
13. Chavda V., Alhammali T., Farrant J. et al. Nasogastric tube knotting: a rare and potentially overlooked complication among healthcare professionals. *BMJ Case Rep*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-220287>.
14. Tsujimoto H., Tsujimoto Y., Nakata Y. et al. Ultrasonography for confirmation of gastric tube placement. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017, Apr 17. 4. CD012083. doi: 10.1002/14651858.CD012083.pub2.
15. Long M., Machan M., Tollinche L. Intraoperative Gastric Tube Intubation: A Summary of Case Studies and Review of the Literature Open. *J. Anesthesiol*. 2017. 7(3). 43-62.
16. Higgs A., McGrath B.A., Goddard C. et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br. J. Anaesth*. 2018. 120(2). 323-352.
17. Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N. Engl. J. Med*. 1977. 297. 845-850.
18. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *J. Nucl. Cardiol*. 2015. 22(1). 162-215.
19. Шлапак І.П., Строкань А.М. Периферична регіонарна анестезія: Навчальний посібник. Київ, 2014. 142 с.
20. Ahmed A., Azim A. Difficult tracheal intubation in critically ill. *J. Intensive Care*. 2018. 6. 49.
21. Higgs A., McGrath B.A., Goddard C. et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br. J. Anaesth*. 2018. 120(2). 323-352.
22. Cook T.M. Strategies for the prevention of airway complications — a narrative review. *Anaesthesia*. 2018. 73(1). 93-111.
23. Driver B.E., Prekker M.E., Klein L.R. et al. Effect of use of a bougie vs endotracheal tube and stylet on first-attempt intubation success among patients with difficult airways undergoing emergency intubation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018. 319. 2179-2189.
24. Driver B., Dodd K., Klein L.R. et al. The Bougie and first-pass success in the emergency department. *Ann. Emerg. Med*. 2017. 70. 473. e1-478.e1.
25. Khandelwal N., Khorsand S., Mitchell S.H., Joffe A.M. Head-elevated patient positioning decreases complications of emergent tracheal intubation in the ward and Intensive Care Unit. *Anesth. Analg*. 2016. 122. 1101-7.
26. Aziz M.F., Bayman E.O., Van Tienderen M.M., Todd M.M. StAGE Investigator Group, Brambrink AM. Predictors of difficult videolaryngoscopy with GlideScope® or C-MAC® with D-blade: secondary analysis from a large comparative videolaryngoscopy trial. *Br. J. Anaesth*. 2016. 117. 118-23.
27. Patel A., Nouraei S.A.R. Transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange (THRIVE): a physiological method of increasing apnoea time in patients with difficult airways. *Anaesthesia*. 2015. 70. 323e9.
28. Jaber S., Monnin M., Girard M. et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with noninvasive non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med*. 2016. 42. 1877-87.
29. Funk D.J. Apneic oxygenation: let's all just take a deep breath. *Can. J. Anaesth*. 2017. 64. 358-60.
30. Bauchmuller K.B., Glossop A.J., De Jong A., Jaber S. Combining high-flow nasal cannula oxygen and noninvasive ventilation for pre-oxygenation in the critically ill: is a double-pronged approach warranted? *Intensive Care Med*. 2017. 43. 288-90.
31. Weingart S.D., Trueger N.S., Wong N. et al. Delayed sequence intubation: a prospective observational study. *Ann. Emerg. Med*. 2015. 65(4). 349-55.
32. Weingart S.D. Preoxygenation, reoxygenation, and delayed sequence intubation in the emergency department. *J. Emerg. Med*. 2011. 40. 661-7.
33. Bouvet L., Albert M.L., Augris C. et al. Real-time detection of gastric insufflation related to facemask pressurecontrolled ventilation using ultrasonography of the antrum and epigastric auscultation in nonparalyzed patients: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesthesiology*. 2014. 120. 326-34.

34. Helfman S.M., Gold M.I., DeLisser E.A., Herrington C.A. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl, or esmolol? *Anesth. Analg.* 1991. 72(4). 482-486.

35. Schofer J.M. Premedication during rapid sequence intubation: a necessity or waste of valuable time? *Can. J. Emerg. Med.* 2006. 7(4). 75-79.

36. Welch J.L., Seupaul R.A. Update: does rocuronium create better intubating conditions than succinylcholine for rapid sequence intubation? *Ann. Emerg. Med.* 2017. 69. e55-6.

37. De Mey J.C., Debrock M., Rolly G. Evaluation of the onset and intubation conditions of rocuronium bromide. *Eur. J. Anaesthesiol. Suppl.* 1994. 9. 37-40.

38. Shukla A., Misra S. Ease of intubation: A randomized, double-blind study to compare two doses of rocuronium bromide for endotracheal intubation. *Anesth. Essays Res.* 2016. 10(3). 512-515.

39. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, Oct 29. 10. CD002788.

40. Kulkarni M., Chuchendra L.S., Bhavya P.J. The Role of Bolus Injection of Saline with Arm Elevation on Rocuronium onset Time: A Randomized Control Study. *Anesth. Essays Res.* 2018. 12(1). 55-59.

41. Soltész S., Alm P., Mathes A. et al. The effect of neuromuscular blockade on the efficiency of facemask ventilation in patients difficult to facemask ventilate: a prospective trial. *Anaesthesia.* 2017. 72(12). 1484-1490.

42. Cook T.M. The cricoid debatedbalancing risks and benefits. *Anaesthesia.* 2016. 71. 721-2.

43. Turnbull J., Patel A., Athanassoglou V., Pandit J.J. Cricoid pressure: apply but be ready to release. *Anaesthesia.* 2016. 71. 999-1003.

Отримано/Received 11.07.2020

Рецензовано/Revised 25.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.08.2020 ■

M.M. Pylypenko, M.V. Bondar

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Preoperative management and features of induction of anaesthesia in acute bowel obstruction (clinical lecture)

Abstract. This article presents the main approaches to the preoperative preparation of patients with severe acute bowel obstruction and emphasizes that this preparation should be limited in time and don't delay the surgery. In severe bowel obstruction, in addition to a thorough assessment of vital functions and determination of leading physiologic disorders, it is extremely important to examine patients using specific scales which allow determining the risks of major complications. General anaesthesia usually is the method of choice for acute bowel obstruction; however, it could be supplemented by regional anaesthesia to improve intra- and postoperative pain relief. While preparing for general anaesthesia, first of all, it is necessary to determine the risks of difficult airway and complicated intubation, as well as regurgitation and aspiration of gastric contents, which allows you to purposefully approach the choice of intubation techniques and prevent the occurrence of these formi-

dable complications. Sellick's manoeuvre is no longer required in these patients, and instead of it during intubation, bimanual laryngoscopy can be used. Arterial hypotension is a common complication during induction of anaesthesia in severe bowel obstruction, and such patients should always be treated with infusion therapy, and their fluid and electrolyte disturbances should be corrected. At the same time, to prevent intestinal oedema and the development of intra-abdominal hypertension, infusion therapy should be limited both in time and in volume. If hypovolemia cannot be completely corrected, vasopressors should be given prophylactically to reduce the risk of significant arterial hypotension during rapid sequence induction.

Keywords: acute bowel obstruction; regurgitation; aspiration of gastric contents; preparation for intubation; rapid sequence induction; Sellick's manoeuvre

Пилипенко М.Н., Бондарь М.В.

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

Предоперационная подготовка и особенности индукции в анестезию при острой кишечной непроходимости (клиническая лекция)

Резюме. В статье представлены основные направления предоперационной подготовки в случае тяжелой острой кишечной непроходимости (ОКН) и подчеркнуто, что данная подготовка должна быть ограниченной во времени и не задерживать проведение оперативного вмешательства. При тяжелой ОКН вместе с тщательной оценкой витальных функций и определением ведущих нарушений крайне важно оценить больного по шкалам и определить основные риски развития осложнений. Общая анестезия, как правило, является методом выбора при ОКН, однако для улучшения интра- и послеоперационного обезболивания она может быть дополнена и методами регионарной анестезии. При подготовке к проведению общей анестезии в первую очередь следует определять риски сложной интубации, а также регургитации и аспирации желудочного содержимого, что позволяет целенаправленно подходить к выбору техник интубации и предотвращать возникновение этих грозных осложнений. Прием Селлика уже не обязателен для исполь-

зования у таких пациентов, а вместо него во время интубации может быть применена бимануальная ларингоскопия. Артериальная гипотензия является частым осложнением во время индукции в анестезию при тяжелой ОКН, и у таких больных всегда следует проводить инфузионную терапию, а также коррекцию водно-электролитных нарушений. Вместе с тем для предотвращения отека кишечника и развития интраабдоминальной гипертензии инфузионная терапия должна быть ограничена как во времени, так и в объеме. Если невозможно полностью скорректировать гиповолемию, для снижения риска возникновения существенной артериальной гипотензии во время индукции в анестезию быстрой последовательности следует с профилактической целью назначать вазопрессоры.

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость; регургитация; аспирация желудочного содержимого; подготовка к интубации; индукция в анестезию быстрой последовательности; прием Селлика

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:



Комітету ВР України з питань
здоров'я нації, медичної допомоги
та медичного страхування



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

Організатори:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

**Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»,
Київська область, с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1**

**ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

КРАЇН

« 25 50 »

**НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ**

ЕКСПОНЕНТІВ

« 250 500 »

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

« 10 000 100 »

**ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ**

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

☎ +38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

☎ +38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

ЕЛФУНАТ

ЗАХИСТ З
ПЕРШОЇ
КРАПЛІ



Ethylmethyldihydroxypyridine succinate

- Антиоксидант¹ • Антигіпоксант¹ •
- Мембранопротектор¹ • Донатор АТФ¹ •

¹Інструкція препарату Елфунат.

ЕЛФУНАТ. Склад: діюча речовина: етилметилгідроксипіридину сукцинат; 1 мл розчину містить етилметилгідроксипіридину сукцинату 50 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Показання.** Гострі порушення мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма, наслідки черепно-мозкової травми; дисциркуляторна енцефалопатія; нейроциркуляторна дистонія; легкі когнітивні порушення атеросклеротичного генезу; тривожні розлади при невротичних і неврозоподібних станах; гострий інфаркт міокарда (з першої доби), в складі комплексної терапії; первинна відкритокутова глаукома різних стадій, в складі комплексної терапії; купірування абстинентного синдрому при алкоголізмі з переважанням неврозоподібних і нейроциркуляторних порушень; гостра інтоксикація антипсихотичними засобами; гострі гнійно-запальні процеси у черевній порожнині (гострий некротичний панкреатит, перитоніт), у складі комплексної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до допоміжних речовин лікарського засобу Елфунат. Гостра печінкова або ниркова недостатність. Вагітність. Період годування груддю. Дитячий вік. **Побічні реакції.** Дуже рідко – анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, кропив'янка; сонливість; головний біль, запаморочення; зниження артеріального тиску, підвищення артеріального тиску; сухий кашель, першіння у горлі; сухість у роті. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** К.О. Ромфарм Компані С.РЛ, Румунія. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД, ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ України № 2119 від 17.09.2020 р. РП № UA/14711/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Tel.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

УДК 616.24-002-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223701>Чурсіна Т.Я.¹, Міхалєв К.О.²¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Особливості ведення хворих на негоспітальну пневмонію із супутньою патологією: обґрунтування доцільності використання антигіпоксantів на прикладі етилметилгідроксипіридину сукцинату

Резюме. Негоспітальна пневмонія належить до найбільш поширених інфекційних захворювань ХХІ століття і залишається важливою медико-соціальною проблемою через достатньо високі показники інвалідизації та смертності, а також значні економічні втрати. Супутні хронічні захворювання та стани, кількість яких збільшується з віком, сприяють посиленню тяжкості та несприятливому прогнозу пневмонії. Поєднання патологій, патогенез яких включає гіпоксичний компонент, в одного хворого визначає виключну важливість і необхідність розуміння механізмів гіпоксії (у тому числі на клітинному рівні), а також соціальну значущість проблеми захисту організму від кисневої недостатності й супутнього енергодефіциту, у тому числі за допомогою антигіпоксantів з антиоксидантною та мембраностабілізуючою дією. У численних експериментальних та клінічних дослідженнях отримані дані щодо плейотропних ефектів сукцинату та сукцинатвмісних антигіпоксantів у хворих із захворюваннями і станами, які супроводжуються гіпоксичними розладами. Створена достатня доказова база клінічних досліджень, в яких встановлено доцільність використання етилметилгідроксипіридину сукцинату в складі комплексної терапії у хворих із гострими та хронічними порушеннями мозкового кровообігу, тривожними розладами, у пацієнтів зі стабільною стенокардією, гострим коронарним синдромом, серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією. Раннє додавання препарату до складу комбінованої терапії на догоспітальному етапі лікування пневмонії сприятиме зменшенню виникнення гострих ускладнень або декомпенсації перебігу супутніх хронічних станів, прискоренню регресу проявів післяінфекційної астенії, вегетативної лабільності, когнітивного дефіциту.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія; гіпоксія; етилметилгідроксипіридину сукцинат

Негоспітальна пневмонія (НП) належить до найбільш поширених інфекційних захворювань ХХІ століття і залишається важливою медико-соціальною проблемою через достатньо високі показники інвалідизації та смертності, а також значні економічні втрати. В Україні у 2015 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію становила 394,2 випадку на 100 тис. населення, а смертність — 11,6 на

100 тис. населення. Таким чином, померло майже 3 % із тих, хто захворів на пневмонію [1].

Згідно із сучасними рекомендаціями, до НП слід відносити гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах (за межами стаціонару або пізніше 4 тижнів після виписки з нього, або було діагностовано в перші 48 годин від моменту госпіталізації) та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних

© «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: Чурсіна Т.Я., Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: T. Chursina, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

шляхів (лихоманка, кашель, виділення харкотиння, можливо гнійного, біль у грудях, задишка) і рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи [1–5].

Вираженість відомих основних діагностичних ознак (загальних або локальних респіраторних симптомів), фізикальних даних залежить від стану пацієнта на початку захворювання, тяжкості перебігу захворювання, обсягу та локалізації ураження легеневої паренхіми, віку, наявності супутніх захворювань. В осіб старших вікових груп та/або при неадекватній імунній відповіді в картині захворювання за відсутності лихоманки на передній план можуть вийти сплутаність свідомості та/або загострення/декомпенсація супутніх захворювань.

Супутні хронічні захворювання та стани, тягар яких значно збільшується з віком, вважаються одним із провідних факторів тяжкості та несприятливого прогнозу пневмоній. При НП найнижчу летальність (1–3 %) реєструють в осіб молодого та середнього віку без супутньої патології. В осіб старших вікових груп за наявності таких захворювань (хронічне обструктивне захворювання легень, злоякісні новоутворення, алкоголізм, цукровий діабет, хвороби нирок та печінки, серцево-судинної системи (гострі та хронічні порушення мозкового кровообігу, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність (СН), фібриляція передсердь та ін.)), а також у разі тяжкого перебігу НП показник летальності сягає 15–30 % [6–9].

З урахуванням віку, супутньої патології, функціонального стану хворі на НП розподіляються на групи ризику летального наслідку з метою визначення тяжкості захворювання і місця лікування (амбулаторно або в умовах стаціонару). Досвіду та знань клініцистів не завжди достатньо для прийняття рішень, що стосуються наслідків захворювання в конкретного хворого,

вибору методу терапії, а також прогностичної оцінки результатів кожного варіанта лікування. Для прийняття правильних рішень щодо тактики ведення пацієнта клініцистам слід застосовувати спеціальні інструменти — шкали оцінювання тяжкості та прогнозування наслідків захворювання [10].

У шкалі PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team) передбачено визначення 20 параметрів. Оцінювання отриманих показників дозволяє встановлювати індекс тяжкості пневмонії (PSI — pneumonia severity index), прогнозувати ризик летального наслідку, а також формувати рекомендації щодо місця лікування і пріоритетних напрямів емпіричної антибактеріальної терапії (АБТ), навіть за відсутності можливості проведення додаткових лабораторно-інструментальних досліджень, в умовах реальної амбулаторної клінічної практики. Алгоритм прогнозування класу ризику летального наслідку у хворих на НП (PORT) наведений на рис. 1 [1, 2].

Пацієнти з ризиком I–II класу мають мінімальну ймовірність летального наслідку і можуть лікуватися амбулаторно. Пацієнти з ризиком III класу лікуються також амбулаторно або можуть нетривалий час (до 4 діб) перебувати в стаціонарі. Ті хворі, у яких сумарна бальна оцінка відповідає класам ризику IV і V, безумовно, підлягають госпіталізації. У пацієнтів із ризиком V класу необхідно вирішувати питання щодо термінового переведення таких хворих до відділення інтенсивної терапії.

Аналіз цієї та деяких інших шкал дозволяє зробити висновок про перевагу стаціонарного лікування (за можливості госпіталізації хворого) у таких випадках: вік понад 65 років, наявність означених вище супутніх захворювань, неефективність стартової АБТ, бажання пацієнта та/або членів його родини [1, 2].

Відмінною особливістю НП у пацієнтів з обтяженим коморбідним фоном (особливо за наявності супутніх кардіологічних захворювань) є швидке прогресування патологічного процесу в легенях. Труднощі верифікації НП у таких пацієнтів пов'язані як із гіпердіагностикою внаслідок некоректної інтерпретації значущості кардіальних та респіраторних симптомів, так і з гіподіагностикою через наявність у багатьох із цих хворих атипової клінічної картини захворювання [11, 12].

Важливою клінічною проблемою таких пацієнтів є серцево-судинна коморбідність, насамперед атеросклеротичного генезу. Серцево-судинна коморбідність супроводжується розвитком ускладнень із боку практично всіх органів, додатково обтяжуючи поліорганну патологію. При виникненні будь-яких серцево-судинних ускладнень у хворих із НП суттєво погіршується прогноз і значуще підвищується летальність [13].

Одним із провідних факторів ризику тяжкості та несприятливого прогнозу у хворих із НП є синдром СН. За даними різних авторів, хронічна СН у хворих із НП зустрічається з частотою від 9,5 до 34 %. НП у частини хворих вважається коморбідним захворюванням із синдромом СН, який підвищує рівень госпіталізації та сприяє збільшенню летальності (як внутрішньолікарняної, так і в більш віддалені терміни). СН, що маніфестує у хворих із НП, або декомпенсація хронічної СН є лідерами серед усіх серцево-судинних ускладнень, що

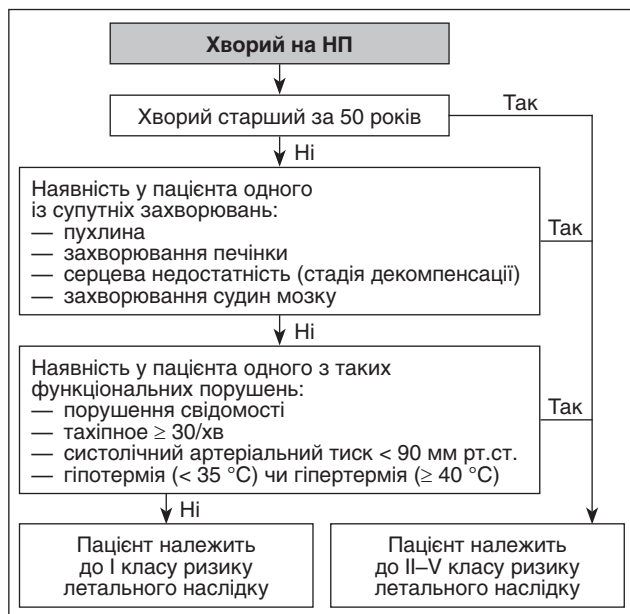


Рисунок 1. Алгоритм прогнозування класу ризику летального наслідку у хворих на НП (шкала PORT) [1, 2]

можуть виникати при НП. Згідно з результатами низки досліджень, декомпенсована СН зустрічається у 9,1–14,7 % хворих із НП. Наявність симптомів СН у хворих із НП створює певні труднощі як для верифікації діагнозу, так і, безумовно, для складання індивідуалізованої лікувальної програми (особливо при поєднанні цього стану з гострою або хронічною цереброваскулярною патологією) [14–16].

Лікувальні програми в таких складних пацієнтів повинні включати засоби етіотропної, симптоматичної та патогенетичної терапії. В основі майже всіх патологічних змін, які виникають при пневмонії, лежать кілька провідних причинних факторів, одним з яких є гіпоксія (Гп).

Гп — типовий патологічний процес, що виникає при недостатньому постачанні тканин організму киснем або порушенні його утилізації під час біологічного окиснення; важливий компонент патогенезу багатьох захворювань. За етіологічною ознакою основними видами Гп вважаються такі: гіпоксична (екзогенна) — при зниженні парціального тиску кисню в повітрі (низький атмосферний тиск, високогір'я); дихальна (респіраторна) — при порушеннях транспорту кисню з атмосфери в кров; гемічна (кров'яна) — при зниженні кисневої ємності крові (анемія, інактивація гемоглобіну чадним газом або окисниками); циркуляторна — при недостатності кровообігу (серця або судин), що супроводжується підвищенням артеріовенозної різниці за киснем; тканинна — при порушенні утилізації кисню (клітинна, цитотоксична); змішана — будь-яка тяжка/тривала гіпоксія набуває тканинного компонента. У практиці клініцисти найчастіше стикаються саме із змішаним типом Гп, із характерним взаємним потенціюванням окремих її форм, які супроводжують розвиток тяжких екстремальних і навіть термінальних станів [17–19].

Провідною ланкою в комплексі функціональних розладів при пневмонії є дихальна недостатність (ДН), тобто такий стан, за якого порушується легеневий газообмін, або він підтримується на межі нормального рівня за рахунок величезних енергетичних витрат організму хворого. У хворих із пневмонією Гп респіраторного походження доповнюється іншими видами Гп (циркуляторного, гемічного та гістотоксичного генезу), особливо за наявності супутньої патології.

Причинами циркуляторної Гп є розлади загальної гемодинаміки або порушення місцевого кровообігу. До місцевої Гп призводять ішемія, тромбоз, емболія, венозна гіперемія. В умовах системної гіпоксемії місцева ішемія тканин у хворих з атеросклеротичним ураженням судин (часто декількох басейнів одночасно) поглиблюється. Швидке підвищення глибини гіпоксемічної ішемії є потужним фактором декомпенсації стану ураженого органа, сприяння розвитку інфаркту міокарда та інших органів [18, 20]. Так, згідно з даними дослідження V. Corrales-Medina et al. [21], серцево-судинні ускладнення (уперше діагностована чи погіршення перебігу існуючої СН; уперше діагностовані чи погіршення перебігу існуючих порушень серцевого ритму; інфаркт міокарда) у пацієнтів, госпіталізованих із приводу НП, траплялись у 26,7 % випадках (358 із 1343 па-

цієнтів). При цьому в групі серцево-судинних ускладнень випадки СН переважали і становили 66,8 % (239 із 358 пацієнтів). Окрім того, встановлено, що виникнення серцево-судинних ускладнень у таких пацієнтів незалежно асоціювалось із підвищенням ризику смерті впродовж найближчих 30 днів на 60 %. Обговорюючи отримані результати, автори зауважують, що в основі виникнення серцево-судинних ускладнень при НП може лежати ціла низка патогенетичних механізмів, таких як гостре системне запалення, тахікардія з підвищенням потреби міокарда в кисні та вкороченням діастолі, запалення міокарда, дестабілізація атеросклеротичних бляшок, пошкодження ендотелію і підвищення протромбогенного потенціалу крові, разом із гіпоксемією, що викликає зменшення постачання міокарда киснем, збільшення тиску в легеневих венах та післянавантаженням на правий шлуночок, а також дисметаболічними змінами в міокарді в контексті порушення відношення «постачання — потреба» [21].

Поєднання патологій, патогенез яких включає гіпоксичний компонент, в одного хворого визначає виключно важливість і необхідність розуміння механізмів Гп, а також соціальну значущість проблеми захисту організму від кисневої недостатності й супутнього енергодефіциту, у тому числі за допомогою процесів адаптації до Гп, тобто пристосування організму до змін кисню в середовищі.

Аеробний енергетичний обмін є мішенню для Гп. Зниження синтезу енергії в клітині в умовах порушення надходження до неї кисню при Гп, зменшення вмісту внутрішньоклітинного АТФ нижче за фізіологічну норму і, як наслідок, пригнічення енергозалежних процесів лежать в основі порушень, які є характерними для Гп.

Ознаки порушення важливих енергозалежних функціонально-метаболічних процесів з'являються при зниженні внутрішньоклітинного вмісту АТФ на 10–20 %, а при зменшенні рівня АТФ на 30 % спостерігається повне пригнічення цих процесів. За умов неішемічної Гп зниження вмісту високоенергетичних сполук, ацидоз та інші порушення метаболізму прогресують менш стрімко, ніж за наявності ішемії.

Одним із найбільш чутливих до Гп органів є мозок. Порушення обміну речовин насамперед проявляються в діяльності вищої нервової системи і регуляції при цьому різноманітних фізіологічних процесів (дихання, кровообіг і т.ін.). Друге місце за ступенем чутливості до Гп посідають серце та нирки. Порушення обміну речовин і структури клітин унаслідок Гп проявляються в пригніченні їх специфічних функцій із подальшим формуванням дисфункції відповідних органів і систем [17–19, 22, 23].

Незалежно від виду Гп в основі всіх характерних для неї порушень лежить недостатність головної клітинної енергоутворювальної системи — мітохондріального окиснювального фосфорилування. Мітохондрії — основна клітинна мішень при Гп, «охоронці воріт» (gate-keepers) між виживанням і загибеллю клітин — виконують роль модулятора використання кисню, швидкості його надходження із зовнішньоклітинного середовища. Ці органели регулюють енергетичний об-

мін, клітинну сигналізацію та диференціювання, редокс-баланс та іонний гомеостаз [24, 25]. Дихальний ланцюг мітохондрій, реагуючи на зміни вмісту кисню в позаклітинному середовищі, ініціює каскад функціонально-метаболических внутрішньоклітинних реакцій, які формують сумарну відповідь організму на ці зміни як на системному, так і на клітинно-молекулярному рівні [26, 27].

Мітохондрії містять низку ключових, лімітуючих ферментів біосинтезу стероїдів, синтезу гему, секреції шлункового соку, а також відіграють координаторну роль у процесах внутрішньоклітинного обміну кальцію і калію.

Основна роль мітохондрій — продукування АТФ. Процес енергоутворення в мітохондріях відбувається поетапно, перші два етапи здійснюються в матриксі, а два останніх — на кристах мітохондрій:

1. Перетворення пірувату та жирних кислот, які надходять із цитоплазми в мітохондрію, в ацетил-коензим А (CoA).

2. Окиснення ацетил-СоА у циклі трикарбонових кислот (ЦТК), яке приводить до утворення НАДН і двох молекул CO_2 .

3. Перенесення електронів із НАДН на кисень дихальним ланцюгом з утворенням H_2O .

4. Утворення АТФ у результаті діяльності мембранного АТФ-синтазного комплексу.

Група білків та ферментів, які локалізовані у внутрішній мембрані мітохондрій, перебувають у стані термодинамічної рівноваги та виконують функцію окисно-відновних переносників протонів й електронів, необхідних для біотрансформації енергії. Головна функція цього мітохондріального дихального ланцюга — окиснювальне фосфорилювання — фундаментальна метаболическа реакція, пов'язана з окисненням субстратів дихання і відновних еквівалентів у вигляді НАДН і ФАДН₂. При окисненні останніх на внутрішній мембрані мітохондрій утворюється електрохімічний потенціал, що використовується АТФ-синтазою для синтезу молекули АТФ — джерела енергії в доступній для клітини формі [28, 29].

У матриксі мітохондрій знаходяться ферменти ЦТК, які беруть участь у попередній деградації енергетичних субстратів та готують їх до наступних окиснювальних перетворень у дихальному ланцюзі. У ЦТК будь-яка речовина може окиснюватися до CO_2 і H_2O , якщо вона перетворилася в одну зі сполук цього циклу. Цей процес клітинного дихання, відомого як аеробне дихання, залежить від наявності кисню. Коли кількість кисню обмежена, гліколітична продукція метаболізується під час анаеробного дихання, що перебігає незалежно від мітохондрій. Однак виробництво АТФ із глюкози при аеробному диханні дає приблизно в 15 разів більше енергії, ніж при анаеробному. Незважаючи на значне посилення компенсаторних анаеробних процесів, гліколітичні реакції не здатні підтримувати енергетичний потенціал клітини, що страждає від Гп, на належному рівні. Останнє змушує мітохондрії використовувати як субстрат окиснення жирні кислоти. У результаті в клітинах збільшується вміст ацил-СоА,

який має гальмівний вплив на процеси окиснювального фосфорилювання на рівні адениннуклеотидтранслокази, що призводить до подальшого зменшення клітинного енергетичного потенціалу. При цьому дихальний ланцюг мітохондрій може стати головним внутрішньоклітинним джерелом генерації активних форм кисню, надмірне утворення яких порушує метаболическі процеси, структуру білків, мітохондріальний геном. Активні форми кисню виступають як основні медіатори клітинного пошкодження при Гп [17, 24, 28, 30, 31].

За наведених вище умов активація альтернативних метаболических шляхів, які виконують функцію термінових компенсаторних механізмів, дозволяє зберегти вступ відновних еквівалентів на цитохромну ділянку дихального ланцюга, внаслідок чого синтез АТФ на цій ділянці не порушується, тобто зберігається енергосинтезуюча функція.

Метаболіт ЦТК сукцинат (натрієва соль янтарної кислоти) відіграє особливу роль у формуванні відповідної реакції клітини на термінову та тривалу гіпоксичну дію. Ця так звана «монополізація дихального ланцюга сукцинатом» склалася еволюційно і проявляє себе як при розвитку Гп та в післягіпоксичний період, так і під час фізичних навантажень, стресів, під дією адреналіну, глюкагону [32]. У певному діапазоні знижених концентрацій кисню відбувається компенсаторно-регуляторна зміна метаболических шляхів окиснення енергетичних субстратів у дихальному ланцюзі: НАД-залежного на сукцинатоксидазний (перебудова регуляторних механізмів, формування нових залежностей ферментів, що дозволяє збільшити ефективність адаптаційних процесів). Використання енергетично більш ефективного за умов Гп сукцинатоксидазного шляху окиснення субстратів, внаслідок чого відбувається запобігання або послаблення порушення синтезу АТФ і параметрів аденилатного пулу, а також життєво важливих функцій організму, усуває характерний для Гп ацидоз і, як наслідок, збільшує резистентність організму до дефіциту кисню [33].

У численних проведених дослідженнях отримані дані щодо плейотропних ефектів сукцинату: стимуляція гліколізу і глюконеогенезу, активація ферментів ЦТК, участь у посттрансляційній модифікації білків, збільшення спорідненості кисню до гемоглобіну в умовах гіпоксії, нормалізуючий вплив на буферні властивості крові тощо [34].

З огляду на згадані біохімічні шляхи отримання енергії в клітинах з урахуванням того, що енергосинтезуючі процеси в мітохондріях побудовані за єдиним принципом, та на типовість такого патологічного процесу, як Гп (тобто виникнення біоенергетичних порушень у різних органах і тканинах за одним механізмом з деякими тканинно-специфічними та індивідуальними відмінностями, які відображають чутливість органа до дефіциту кисню), стають зрозумілими підходи для створення препаратів, дія яких спрямована на відновлення роботи головної ланки — молекулярної мішені при Гп (так звані енерготропні препарати — антигіпоксанти).

Сучасні уявлення про ключову роль порушень мітохондріального окиснення, пов'язаного з фосфо-

рилюванням аденіннуклеотидів, у запуску процесів вільнорадикального окиснення і пригніченні систем антиоксидантного захисту дозволяють припустити, що збереження роботи цієї енергетичної системи клітини під час і після Гп/ішемії за допомогою антигіпоксантив дозволить запобігти як генерації вільних радикалів, що викликають активацію ліпідперекиснення, так і пригніченню антиоксидантних ферментів [19].

З метою підтримання енергетичного статусу клітини розробляються такі підходи:

- підвищення ефективності використання мітохондріями кисню в умовах його дефіциту шляхом запобігання роз'єднанню окиснювання і фосфорилування, стабілізація мембран мітохондрій;
- послаблення інгібування реакцій ЦТК, особливо підтримання активності сукцинатоксидазної ланки;
- збільшення утворення АТФ під час гліколізу без збільшення продукції лактату;
- застосування екзогенних високоергічних сполук;
- формування штучних редокс-систем, які шунтують перевантажений електронами дихальний ланцюг;
- відновлення втрачених компонентів дихального ланцюга [35].

Будь-які речовини, що запобігають розвитку Гп та полегшують реакції організму, що перебуває під впливом Гп, або прискорюють відновлення функціонального стану клітин у постгіпоксичний період, можна назвати антигіпоксантами (антиоксидантами та в підсумку цитопротекторами) [36, 37].

Існує безліч класифікацій створених препаратів. Одна з них наводиться нижче [38, 39].

Класифікація метаболічних цитопротекторів (антигіпоксантив) [38, 39]

1. Субстрати енергетичного обміну:

1.1. Макроергічні сполуки: АТФ, АДФ, АМФ, адеозин, гуанозин, інозин, креатинфосфат та ін.

1.2. Метаболіти гліколізу і пентозофосфатного циклу: гліцеральдегід-3-фосфат, фруктозо-1,6-дифосфат, гексозофосфат, фосфоенолпіруват та ін.

1.3. Субстрати ЦТК: сукцинат (янтарна кислота) та її похідні (натрію та калію сукцинат, етилметилгідроксипіридину сукцинат (ЕМПС)), яблунева кислота (калію та натрію малат), α -кетоглутарова кислота, фумарова кислота.

2. Коферменти енергетичного обміну: нікотинамід, нікотинаміддинуклеотид, нікотинаміддинуклеотидфосфат.

3. Компоненти дихального ланцюга: рибофлавін, нікотинамід, нікотинаміддинуклеотид, цитохром С, убіхінон.

4. Субстрати і модулятори ліпідного обміну:

4.1. Субстрати обміну ліпідів: фосфоліпіди, ліпін.

4.2. Модулятори ліпідного обміну: L-карнітин, його препарати і похідні, мельдоній, уфібрат.

4.3. Антиоксиданти: вітаміни з антиоксидантною дією, відновлений глутатіон та ін.

5. Засоби корекції білкового обміну:

5.1. Пуринові та піримідинові основи та їх похідні: метилурацил, карбіцил, кислоти фолієва та оротова, натрію нукліат.

5.2. Глютамінова й аспарагінова кислоти та їх похідні: калію/магнію аспарагінат, маглукорд, N-ацетилцистеїн, таурин, тауфон, аргінін, глутаргін, цитрагін.

5.3. Гліцин.

5.4. Дипептидні препарати: карнозин та ін.

5.5. Модулятори NO-синтази: N-нітро-L-аргінін, цитрагін та ін.

5.6. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) та її похідні: натрію оксипутират, пірацетам, аміналон, пікамін, фенібут та ін.

5.7. Інші амінокислоти: метіонін, триптофан, лізин та ін.

6. Синтетичні препарати, які регулюють окисно-відновні процеси в клітині: триметазидин, пентоксифілін, тіотріазолін та ін.

Відновлення за допомогою зазначених вище сполук механізму порушення енергетичного обміну в різних клітинах може приводити до відновлення достатньо широкого спектра енергозалежних функцій, які визначають поліорганну недостатність і мультифункціональні ураження при Гп. З огляду на це застосування енерготропних препаратів може супроводжуватися достатньо широким спектром позитивного впливу на функціональну активність організму, з одного боку, а з іншого — створює певні труднощі щодо адекватної оцінки клінічного впливу через відсутність разового ефекту на основні традиційні показники стану хворого, а також у зв'язку з використанням зазвичай у складі комбінованої терапії в реальній клінічній практиці.

Особливу увагу привертають препарати, що містять сукцинат. Екзогенний сукцинат залучається до метаболізму клітини. Енерготропні та антигіпоксичні ефекти сполук, що містять сукцинат, супроводжуються:

- 1) вираженими антиоксидантними властивостями;
- 2) модифікацією фосфоліпідів, їх ресинтезом, що зменшує йонну проникність мембран і вихід K^+ із мітохондрій за градієнтом концентрації;
- 3) нормалізацією обміну кальцію;
- 4) катехоламіно-міметичною, антиатерогенною, антиоксидантною, гепатопротекторною, антикетогенною, антихолестеринемічною дією;
- 5) видаленням надлишку ацетил-КоА, поєднаним зі зниженням надлишку ліпідів та їх метаболітів;
- 6) нормалізацією рН та усуненням метаболічного ацидозу [40–42].

Терапевтичне застосування сукцинатвмісних препаратів у перші 5 днів глобальної ішемії мозку, при інсульті, інфаркті, гострій СН, травматичному шоці, у реанімаційному періоді після зупинки серця, ранній післяопераційний період, після наркозу чинить виражену захисну, антигіпоксичну та енерготропну дію (збільшує вміст АТФ у мозку).

ЕМПС — комплекс сукцинату з антиоксидантом емоксипіном, який не чинить потужну антиоксидантну дію, але збільшує трансмембранне перенесення сукцинату, — одна з небагатьох молекул-антигіпоксантив (антиоксидантив) нейропротективної дії, яка за рахунок багатофакторного механізму дії довела ефективність при використанні в комплексному лікуванні хворих із гострими порушеннями мозкового крово-

обігу, дисциркуляторною енцефалопатією на тлі артеріальної гіпертензії, при вертебрально-базиллярній недостатності та інших станах, які супроводжуються Гп тканин. Окрім антигіпоксантичних та протіоксидантних властивостей, ця молекула чинить антиатерогенну, ноотропну, ГАМК-протективну дію. Доведена доцільність використання ЕМПС у комплексній терапії інсульту та інших захворювань нервової системи ішемічної етіології, які супроводжуються підвищенням швидкості перекисного окиснення ліпідів, Гп, порушеннями мозкового метаболізму [34, 43, 44].

У подвійному рандомізованому дослідженні з плацебо-контролем ЕМПС вводили у дозі 300 мг/добу впродовж 14 діб 24 пацієнтам з ішемічним інсультом. Групу плацебо становили 27 хворих, які отримували стандартну схему лікування. Виявлені значуща випереджувальна динаміка в регресуванні неврологічного пошкодження за шкалою NIH до 14-ї доби від початку захворювання в групі активного лікування порівняно з групою плацебо, а також значуще функціональне відновлення (динаміка клінічного бала за шкалою Бартел на 21-шу добу) у хворих, яким розпочате лікування в перші 6 годин від початку захворювання. При аналізі активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій відмічено зростання активності сукцинатдегідрогенази. Це свідчить про відновлення роботи дихального ланцюга мітохондрій, що приводить до стабілізації клітинних мембран і зниження активності лужної фосфатази (прямий антигіпоксантичний ефект). Установлене підвищення активності супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази підтвердило наявність антиоксидантної дії в молекули в клінічних умовах. На думку авторів дослідження, ЕМПС добре толерується та є сумісним з іншими препаратами в складі комбінованої терапії [45].

Показано, що проведення тромболітичної терапії в поєднанні з ЕМПС сприяє значущому регресу неврологічного дефіциту та зменшенню числа соматичних ускладнень. Подібна комбінація створює умови не лише для відновлення неврологічних функцій, але і для запобігання реакціям вторинного ушкодження головного мозку [46].

ЕМПС сприяє підвищенню виживання нейронів при гострій ішемії і в умовах хронічної ішемії головного мозку. Застосування ЕМПС у хворих із хронічними цереброваскулярними захворюваннями продемонструвало зменшення вираженості основних проявів, притаманних цій патології, — астенічного синдрому, психоемоційних та кохлеовестибулярних розладів [47, 48].

Результати досліджень з ЕМПС дозволяють зробити висновок про виражений анкіолітичний ефект, що був верифікований за шкалою тривоги Гамільтона (зниження тривожності на 4,5 бала) при застосуванні препарату в добовій дозі 300–400 мг внутрішньом'язово (розділена на два введення) упродовж 14–30 днів або перорально по 250 мг тричі на добу впродовж 4 тижнів [49].

Існує також достатня доказова база клінічних досліджень, в яких установлена доцільність використання ЕМПС у складі комплексної терапії у хворих зі стабільною стенокардією, гострим коронарним синдромом, СН, артеріальною гіпертензією [50].

Дослідження, що було проведене співробітниками ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», продемонструвало, що застосування ЕМПС у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (у дозі 400 мг на 150 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно краплинно впродовж 10 днів один раз на добу) супроводжувалося статистично значущим зменшенням кількості епізодів ішемії міокарда та її сумарної тривалості, про що свідчили результати моніторингу ЕКГ за Холтером, а також підвищенням толерантності до фізичного навантаження на 26,6 %. Виявлено додаткову позитивну динаміку щодо зниження суправентрикулярної екстрасистолії (в 1,8 раза порівняно з початковими даними), пароксизмів фібриляції передсердь (у 6,3 раза), шлуночкової та парної шлуночкової екстрасистолії (як додатковий ефект до дії антиаритмічних препаратів). Відмічено збільшення приросту ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії у відповідь на реактивну гіперемію. Застосування ЕМПС продемонструвало антиоксидантний ефект зі зниженням вмісту у крові малонового діальдегіду та карбоксигемоглобіну, зниженням прозапальної (проміжної) фракції моноцитів та збільшенням протизапальної фракції моноцитів (некласичної), що свідчить про протизапальний вплив препарату [51].

Важливим етапом ведення хворих старших вікових груп з інфекційними захворюваннями є післяінфекційний період, коли значно підвищуються ризики розвитку астенічного синдрому та посилюються прояви хронічних ішемічних захворювань. Застосування в лікуванні хворих літнього віку з гострими респіраторними вірусними інфекціями ЕМПС сприяло прискоренню регресу проявів астенії, вегетативної лабільності, когнітивного дефіциту. Установлено значуще поліпшення когнітивних функцій у групі пацієнтів, які приймали ЕМПС, порівняно з контролем: покращення просторової та часової орієнтації, концентрації уваги та пам'яті [52, 53].

Незважаючи на той факт, що в сучасні міжнародні клінічні протоколи ведення хворих із багатьма патологічними станами (у тому числі при НП), у патогенезі яких наявні Гп, прискорення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, не включені препарати з наведених вище у класифікаційній структурі з групи антигіпоксантичних, антиоксидантних, цитопротекторів, результати проведених досліджень (особливо рандомізованих плацебо-контрольованих) дозволяють рекомендувати їх застосування в реальній клінічній практиці ведення хворих із НП з поєднаними (коморбідними) захворюваннями. Раннє додавання препаратів ЕМПС до складу комбінованої терапії на догоспітальному етапі лікування НП сприятиме зменшенню виникнення гострих ускладнень або декомпенсації перебігу хронічних станів [28].

В Україні зареєстровані кілька лікарських препаратів, що містять ЕМПС. Один із них відомий під торговою назвою Елфунат. При внутрішньом'язовому введенні лікарській засіб Елфунат визначається в плазмі крові впродовж 4 годин після введення. Час досягнення максимальної концентрації становить 0,45–0,5 години.

Максимальна концентрація при дозах 400–500 мг — 3,5–4,0 мкг/мл. Він швидко переходить із кровоносного русла в органи і тканини та швидко елімінується з організму. Виводиться з організму із сечею, в основному в глюкуронокон'югованій формі та в незначних кількостях у незмінену вигляді. Лікарський засіб можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово по 200–500 мг 3 рази на добу при розвитку гострих станів у складі комбінованої терапії та внутрішньом'язово в дозі 200–250 мг 2 рази на добу з профілактичною метою упродовж 10–14 днів. Добова терапевтична доза становить 6–9 мг/кг маси тіла на добу, разова — 2–3 мг/кг маси тіла. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 800 мг, разова доза — 250 мг. Препарат зазвичай добре переноситься. Можливі нечисленні побічні реакції належать до дуже рідкісних [54].

Таким чином, препарати ЕМПС мають достатньо високу здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр, високу біодоступність, добру переносимість, чинять дію на різні мішені, наслідком чого є широкий спектр їх плейотропних ефектів та високий терапевтичний потенціал [24, 28, 34, 55, 56].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Режим доступу: http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pneumonia_guidelines_2016.pdf. Назва з екрану.
2. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Режим доступу: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/tetoddoc/pneumonia_guidelines_2019_%5Brev29%5D.pdf. Назва з екрану.
3. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. et al. 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.* 2019. V. 200. № 7. P. e45–e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
4. Чучалин А.Г. Респираторная медицина: В 3 т. Т. 2: Руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 544 с.
5. Brown J.S. Community-acquired pneumonia. *Clin. Med.* 2012. V. 12. № 6. P. 538–643. DOI: 10.7861/clinmedicine.12-6-538.
6. Torres A., Peetermans W.E., Viegi G. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013. V. 68. № 11. P. 1057–1065. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204282.
7. Steel H.C., Cockeran R., Anderson R. et al. Over view of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease. *Mediators Inflamm.* 2013. V. 2013. P. 490346. DOI: 10.1155/2013/490346.
8. Gau J., Acharya U., Khan S. et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr.* 2010. V. 10. P. 45. DOI: 10.1186/1471-2318-10-45.
9. Sopena N., Pedro-Botet L., Mateu L. et al. Community-acquired legionella pneumonia in elderly patients: characteristics and outcome. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007. V. 55. № 1. P. 114–119. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.01021.x.
10. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. 320 с.
11. Hespagnol V., Bárbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology*. 2020. V. 26. № 3. P. 123–129. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.003.
12. Atamna A., Shiber S., Yassin M. et al. The accuracy of a diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Int. J. Infect. Dis.* V. 89. 2019. P. 62–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.027>.
13. Yeh J.-J., Lin C.-L., Kao C.-H. Relationship between pneumonia and cardiovascular diseases: A retrospective cohort study of the general population. *Eur. J. Intern. Med.* 2019. Vol. 59. P. 39–45. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.08.003.
14. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8. № 1. С. 54–86.
15. Maisel A., Neath S.X., Landsberg J. et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2012. V. 14. № 3. P. 278–286. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr177.
16. Mueller C., Scholer A., Laule-Kilian K. et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 647–654. DOI: 10.1056/NEJMoa031681.
17. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть I. Основы общей патофизиологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 1999. 624 с.
18. Евсеева М.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2008. Т. 6. № 1. С. 3–25.
19. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. Отв. ред. Ю.Л. Шевченко. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000. 384 с.
20. Kolditz M., Ewig S., Schutte H. et al. Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score. *J. Int. Med.* V. 278. № 2. P. 193–202. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12349>.
21. Corrales-Medina V., Musher D., Wells G. et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012. V. 125. P. 773–781. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
22. Lee J.W., Ko J., Ju C. et al. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. *Exp. Mol. Med.* 2019. V. 51. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0235-1>.
23. Chen P.S., Chiu W.T., Hsu P.L. et al. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J. Biomed. Sci.* 2020. Vol. 27. P. 63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00658-7>.
24. Маньковська І.М., Серебровська Т.В. Мітохондрії як мішень інтервальної гіпоксії. Фізіологічний журнал. 2014. Т. 60. № 6. С. 75–87.
25. Sheu S.S., Dirksen R.T., Pugh E.N. The 65th Symposium of the Society for General Physiologists: Energizing research in mitochondrial physiology and medicine. *J. Gen. Physiol.* 2011. Vol. 138. № 6. P. 563–567. DOI: 10.1085/jgp.201110739.
26. Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Germanova E.L. Energo-tropic Effects of Intermittent Hypoxia: Role of Succinate-Dependent

Signaling. In: Lei Xi & Tatiana V. Serebrovskaya (Eds). *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*. Springer, UK, 2012. Chapter 20. P. 239-252.

27. Vladimirov Ju.A. Deregulation of mitochondrial membrane permeability, necrosis and apoptosis. *Deregulation pathology: A guide for doctors and biologists* (ed. G.N. Kryzhanovsky). M.: Medicine, 2002. P. 127-156.

28. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019. 215 с.

29. Nelson D.L., Cox M. *Lehninger Principles of Biochemistry*: 7th ed. W.H. Freeman, 2017. 2656 p.

30. Cadenas E., Boveris A. Mitochondrial Free Radical Production, Antioxidant Defenses and Cell Signaling. In: Grune T. (eds) *Reactions, Processes. The Handbook of Environmental Chemistry*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005. V. 20. DOI: <https://doi.org/10.1007/b101153>.

31. Sazontova T.G., Anchishkina N.A., Zhukova A.G. et al. Reactive oxygen species and redox-signaling during adaptation to changes of oxygen level. *Fiziol. Zh.* 2008. V. 54. № 2. P. 18-32. Review. [Russian].

32. Krebs H.A. Some aspects of the energy transformation in living matter. *Br. Med. Bull.* 1953. V. 9. № 2. P. 97-104. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a074347.

33. Rustin P., Munnich A., Rötig A. Succinate dehydrogenase and human diseases: new insights into a well-known enzyme. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002. V. 10. P. 289-291. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200793>.

34. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012. № 12. С. 86-90.

35. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Запутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012. № 9. С. 63-68.

36. Виноградов В.М., Бобков Ю.Г. Фармакологическая стратегия адаптации. В кн.: *Фармакологическая регуляция состояний дезадаптации*. Под ред. Ю.Г. Бобкова. М., 1986. С. 3-11.

37. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2012. Т. 10. № 3. С. 3-12.

38. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. *Очерки фармакологии средств метаболической терапии*. М.: Медицина, 2001. 238 с.

39. Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. и др.; под общ. ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы. *Фармакология спорта*. К.: Олимп. л-ра, 2010. 640 с.

40. Кондрашова М.Н. Метаболические состояния митохондрий и основные физиологические состояния живой ткани. Свойства и функции макромолекул и макромолекулярных систем: *Сборник статей*. М., 1969. С. 135-160.

41. Кондрашова М.Н., Маевский Е.И. Активация сукцинатдегидрогеназы как основа «анаэробной» работы и устойчивости к гипоксии. Митохондриальные процессы во временной организации жизнедеятельности. Под ред. М.Н. Кондрашовой. Пуццо: НЦБИ АН СССР, 1978. С. 6-12.

42. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А., Чернобаева Г.Н. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина. 2009. *Бюлл. exper. биол. и мед.* Т. 148. № 10. С. 388-392.

43. Ерофеева С.Б. Место препарата мексидол в профилактике и лечении цереброваскулярных заболеваний. *Фарматека*. 2009. № 11. С. 34-38.

44. Жердев В.П., Сариев А.К., Дворянинов А.А. Фармакокинетика водорастворимого антиоксиданта из класса 3-оксипиридина. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 1986. № 3. С. 325-327.

45. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт*. 2006. № 18. С. 47-54.

46. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Изучение доказательной базы использования препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат, у пациентов с инсультом и его последствиями. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. Т. 10. № 4. С. 448-456.

47. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Нервные болезни*. 2006. № 1. С. 33-36.

48. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата Мексидол в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахицефальных сосудов. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 2006. Приложение 1. С. 159-163.

49. Дронов С.Н. Фармакология мексидола и его применение в психоневрологической практике. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2015. Т. 15. № 1-3(51). С. 328-335.

50. Оганов Р.Г. Положительный опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении кардиологических больных. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. Т. 16. № 5. С. 91-94. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-91-94>.

51. Романова О.М., Талаєва Т.В., Третяк І.В. та ін. Метаболічна фармакотерапія у лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця та порушеннями ритму серця. *Укр. мед. часопис*. Т. 1. № 6(134) — XI/XII. С. 1-5.

52. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В. и др. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018. Т. 118. № 10. С. 97-107.

53. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепсихотропные эффекты и механизм действия. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2001. Т. 1. № 1. С. 2-12.

54. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу «ЕЛФУНАТ». Режим доступу: [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[13929\]](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[13929]).

55. Валеев В.В., Коваленко А.Л., Таликова Е.В. и др. Биологические функции сукцината (обзор зарубежных экспериментальных исследований). *Антибиотики и химиотерапия*. 2015. Т. 60. № 9-10. С. 33-37.

56. Дудченко А.М., Лукьянова Л.Д. Триггерная роль энергетического обмена в каскаде функционально-метаболических нарушений при гипоксии. В моногр.: *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты*. Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. М.: Истоки, 2004. С. 51-83.

Отримано/Received 02.11.2020

Рецензовано/Revised 10.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2020 ■

Чурсина Т.Я.¹, Михалев К.А.²

¹ Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

² Державне наукове заклад «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами, г. Київ, Україна

Особенности ведения больных негоспитальной пневмонией с сопутствующей патологией: обоснование целесообразности использования антигипоксантов на примере этилметилгидроксипиридина сукцината

Резюме. Внебольничная пневмония относится к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям XXI века и остается важной медико-социальной проблемой из-за достаточно высоких показателей инвалидизации и смертности, а также значительных экономических потерь. Сопутствующие хронические заболевания и состояния, количество которых увеличивается с возрастом, способствуют усилению тяжести и неблагоприятному прогнозу пневмонии. Сочетание патологий, патогенез которых включает гипоксический компонент, у одного больного определяет исключительную важность и необходимость понимания механизмов гипоксии (в том числе на клеточном уровне), а также социальную значимость проблемы защиты организма от кислородной недостаточности и сопутствующего энергодифицита, в том числе с помощью антигипоксантов с антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях получены данные о плейотропных эффектах сукцината и сукцинатсодержащих

антигипоксантов у больных с заболеваниями и состояниями, которые сопровождаются гипоксическими расстройствами. Создана достаточная доказательная база клинических исследований, в которых установлена целесообразность использования этилметилгидроксипиридина сукцината в составе комплексной терапии у больных с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения, тревожными расстройствами, у пациентов со стабильной стенокардией, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией. Раннее добавление препарата в состав комбинированной терапии на догоспитальном этапе лечения пневмонии будет способствовать уменьшению возникновения острых осложнений или декомпенсации течения сопутствующих хронических состояний, ускорению регресса проявлений постинфекционной астении, вегетативной лабильности, когнитивного дефицита.

Ключевые слова: внебольничная пневмония; гипоксия; этилметилгидроксипиридина сукцинат

T.Ya. Chursina¹, K.O. Mikhaliyev²

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Peculiarities of the management of patients with community-acquired pneumonia with concomitant pathology: substantiation of the expediency of using antihypoxants on the example of ethylmethylhydroxypyridine succinate

Abstract. Community-acquired pneumonia is one of the most common infectious diseases of the 21st century and remains an important medical and social problem due to the relatively high rates of disability and mortality, as well as significant economic losses. Concomitant chronic diseases and conditions, the number of which increases with age, determine the severity and unfavorable prognosis of pneumonia. The combination of pathologies, the pathogenesis of which includes a hypoxic component, in one patient determines the crucial importance and need to understand the mechanisms of hypoxia (including at the cellular level), as well as the social significance of the problem of protecting the body from oxygen deficiency and concomitant energy deficiency, in particular with the help of antihypoxants with antioxidant and membrane-stabilizing action. Numerous experimental and clinical studies have shown data on the pleiotropic effects of succinate

and succinate-containing antihypoxants in patients with diseases and conditions that are accompanied by hypoxic disorders. A sufficient evidence base of clinical studies has been created, in which the expediency of using ethylmethylhydroxypyridine succinate as a part of comprehensive therapy in patients with acute and chronic cerebrovascular disorders, anxiety disorders, stable angina, acute coronary syndrome, heart failure, arterial hypertension has been established. Early addition of the drug to the combination therapy at the prehospital stage of pneumonia treatment will help reduce the occurrence of acute complications or decompensation of concomitant chronic conditions, accelerate the regression of post-infectious asthenia, autonomic lability, cognitive deficits.

Keywords: community-acquired pneumonia; hypoxia; ethylmethylhydroxypyridine succinate

Moore R.A.¹, McQuay H.J.², Tomaszewski J.³, Raba G.⁴, Tutunaru D.⁵, Lietuviene N.⁶, Galad J.⁷, Hagymasy L.⁸, Melka D.⁹, Kotarski J.¹⁰, Rechberger T.¹¹, Fülesdi B.¹², Nizzardo A.¹³, Guerrero-Bayón C.¹⁴, Cuadripani S.¹⁴, Pizà-Vallespir B.¹⁴, Bertolotti M.¹³

Комбінація декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг при помірному та сильному гострому болі після абдомінальної гістеректомії: рандомізоване подвійне сліпе дослідження

Резюме. *Актуальність.* Декскетопрофену трометамол + трамадолу гідрохлорид є новою пероральною комбінацією двох анальгетиків, які мають різні механізми дії, для лікування гострого болю помірної та сильної інтенсивності. *Матеріали та методи.* Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване з активним препаратом порівняння дослідження з використанням однократної та багаторазових доз, що проводилося в паралельних групах, для оцінки анальгетичної ефективності та безпеки комбінації декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг порівняно з окремими препаратами (декскетопрофеном 25 мг та трамадолом 100 мг) при помірному та сильному гострому болю після абдомінальної гістеректомії. Пацієнти отримували сім послідовних доз досліджуваного препарату протягом 3 днів з 8-годинним інтервалом між прийомом кожної дози. Під час фази дослідження з використанням однократної дози для підтвердження моделі болю також було сформовано терапевтичну групу, що отримувала плацебо. Оцінка ефективності включала оцінку інтенсивності болю, полегшення болю, загальну оцінку пацієнта та використання резервного препарату для екстреної терапії. Первинною кінцевою точкою була середня сума відмінностей інтенсивності больового синдрому через 8 годин. *Результати.* Аналіз ефективності включав 606 пацієнтів, середній вік яких становив 48 років (діапазон віку: 25–73 роки). Результати дослідження підтвердили перевагу цієї терапевтичної комбінації над окремими препаратами щодо первинної кінцевої точки ($p < 0,001$). Вторинні кінцеві точки, як правило, підтримували перевагу цієї терапевтичної комбінації з використанням як однократної, так і багаторазових доз. Найбільш поширеними небажаними явищами (НЯ) були нудота (4,6 %) та блювання (2,3 %). Усі інші НЯ мали місце менше ніж у 2 % пацієнтів. *Висновки.* Результати дослідження надали вагомі докази переваги комбінації декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг над окремими компонентами при лікуванні гострого больового синдрому помірної та сильної інтенсивності, що підтверджується ефективністю прийому однократної дози, стійким ефектом при прийомі повторних доз та хорошим профілем безпеки, який спостерігався в дослідженні.

Ключові слова: декскетопрофену трометамол; трамадол; анальгетики; комбінації препаратів; біль; післяопераційний; гістеректомія

¹ Pain Research & Nuffield Division of Anaesthetics, University of Oxford, The Churchill, Oxford, UK

² Balliol College, University of Oxford, Oxford, UK

³ Obstetrics-Gynaecology Private Clinic, Bialystok, Poland

⁴ Division of Gynaecology, Provincial Hospital in Przemyśl, Przemyśl, Poland

⁵ Genesys Fertility Center, Bucharest, Romania

⁶ Gynaecology, Riga East University Hospital Gynaecology Clinic, Riga, Latvia

⁷ GYNPOR, s.r.o., Šliac, Slovakia

⁸ Gynaecological Department, St. George Fejer County Teaching Hospital, Szekesfehervar, Hungary

⁹ Gynaecological Department, Latvian marine Medical Center, Riga, Latvia

¹⁰ I Department of Gynaecological Oncology and Gynaecology, Medical University Hospital No 1, Lublin, Poland

¹¹ II Department of Gynaecology, Medical University Hospital No 4, Lublin, Poland

¹² Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

¹³ Clinical Research, Menarini Ricerche S.p.A — Menarini Group, Florence, Italy

¹⁴ Clinical Research, Laboratorios Menarini S.A. — Menarini Group, Badalona, Spain

Вступ

У пацієнтів, які відчувають больовий синдром помірної та сильної інтенсивності, складно досягти ефективної аналгезії за допомогою монотерапії, тому для оптимального полегшення болю зазвичай вводять комбінацію анальгетичних препаратів [1], оскільки саме комбінація анальгетиків найчастіше є особливо ефективною [2]. Декскетопрофену триметамол + трамадолу гідрохлорид є новою пероральною комбінацією, що має властивості декскетопрофену (швидкий анальгетичний ефект) та трамадолу (тривалий ефект), це дає можливість досягати ефективної аналгезії при відносно низьких дозах для лікування гострого больового синдрому помірної та сильної інтенсивності.

Декскетопрофен, нестероїдний протизапальний препарат, є добре відомим периферичним анальгезуючим засобом, що характеризується швидким настанням ефекту [3]. Триметамолова сіль забезпечує його швидке розчинення та всмоктування при ранньому полегшенні болю [4], що є важливим для усунення гострого больового синдрому [5, 6]. Однак тривалість полегшення болю обмежена 4 або 5 годинами [7]. Трамадол, агоніст μ -опіоїдних рецепторів, інгібітор зворотного захвату серотоніну, є анальгетиком центральної дії, що характеризується тривалим ефектом [8].

Як очікується, комбінація декскетопрофен + трамадол призведе до збалансованої периферично-центральної аналгезії, що дозволить приймати нижчі та краще переносимі дози порівняно з окремими препаратами у вигляді монотерапії. Зокрема, передбачається, що адитивний ефект декскетопрофену та трамадолу призведе до адекватної аналгезії трамаделом у менших дозах, ніж рекомендовані для монотерапії больового синдрому помірної та сильної інтенсивності цим препаратом. У попередньому дослідженні, яке проводилося з метою визначення дози та в якому вивчалася оцінка чотирьох різних комбінацій доз декскетопрофену і трамадолу порівняно з плацебо, стабільно вищу ефективність за всіма параметрами аналгезії, що перевірялися, продемонструвала саме комбінація декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг [9], тому вона була обрана як оптимальна комбінація доз для подальшого аналізу.

Метою цього дослідження була оцінка анальгетичної ефективності та безпеки терапевтичної комбінації декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг з використанням як однократної, так і багаторазової дози перорально порівняно з окремими препаратами (трамадол 100 мг) при лікуванні гострого болю помірної та сильної інтенсивності після абдомінальної гістеректомії.

Було висловлено гіпотезу про те, що комбінація декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг забезпечить більш високий рівень аналгезії, ніж монотерапія окремим компонентом з цієї комбінації, не погіршуючи профіль безпеки.

Матеріали та методи

Це дослідження (код спонсора DEX-TRA-04) було зареєстроване в Реєстрі Європейської бази даних клінічних досліджень (номер 2012004545-32, зареєстроване 4 жовтня 2012 року, URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2012-004545-32) та в американській базі даних клінічних досліджень Clinicaltrials.gov (NCT01904149, зареєстроване 17 липня 2013 року, URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01904149?term=dexketoprofen>). Його проводили у 28 дослідних центрах у восьми європейських країнах (Угорщина, Латвія, Литва, Польща, Румунія, Російська Федерація, Словаччина та Іспанія). Воно проводилося відповідно до принципів належної клінічної практики та Гельсінської декларації та було схвалене всіма відповідними компетентними органами та комісіями з етики (див. додаток 1). Усі пацієнти-учасники надали письмову інформовану згоду. Клінічна фаза дослідження розпочалася в травні 2013 року (коли перша пацієнтка пройшла обстеження) та завершилася в травні 2014 року (коли остання пацієнтка пройшла оцінку).

clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2012-004545-32) та в американській базі даних клінічних досліджень Clinicaltrials.gov (NCT01904149, зареєстроване 17 липня 2013 року, URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01904149?term=dexketoprofen>). Його проводили у 28 дослідних центрах у восьми європейських країнах (Угорщина, Латвія, Литва, Польща, Румунія, Російська Федерація, Словаччина та Іспанія). Воно проводилося відповідно до принципів належної клінічної практики та Гельсінської декларації та було схвалене всіма відповідними компетентними органами та комісіями з етики (див. додаток 1). Усі пацієнти-учасники надали письмову інформовану згоду. Клінічна фаза дослідження розпочалася в травні 2013 року (коли перша пацієнтка пройшла обстеження) та завершилася в травні 2014 року (коли остання пацієнтка пройшла оцінку).

Пацієнти

Для проведення дослідження відбирали пацієнтів-жінок віком від 18 до 75 років, яким планували провести тотальну або субтотальну гістеректомію з приводу доброякісних пухлин, для яких була потрібна інфраумбілікальна лапаротомія довжиною ≥ 3 см. Очікувалося, що пацієнти потребуватимуть госпіталізації щонайменше 3 дні після операції. Критерієм рандомізації був післяопераційний больовий синдром помірної та сильної інтенсивності (оцінка за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) ≥ 40) наступного дня після операції.

Пацієнти виключалися з дослідження за наявності будь-яких із таких обставин: жінки, які годували груддю; відомий діагноз алергії або протипоказання до прийому досліджуваних препаратів або резервного препарату для екстреної терапії; помірна та тяжка ниркова недостатність; тяжка печінкова або серцева недостатність; шлунково-кишкові розлади; кровотечі, пов'язані з порушенням згортання крові; астма; епілепсія; зловживання наркотиками чи алкоголем в анамнезі або наявність будь-якого захворювання, яке, на думку дослідника, могло становити ризик для пацієнта або могло спотворювати результати дослідження. Одночасне вживання анальгетиків (крім зазначених у протоколі) та будь-яких лікарських засобів, які можуть становити ризик для пацієнта або спотворювати результати дослідження, було обмежене протягом часу, що залежав від періоду напіввиведення відповідних препаратів. Подальші критерії виключення охоплювали хірургічні ускладнення, тривале споживання опіоїдів та участь у будь-яких інших клінічних дослідженнях протягом попереднього місяця.

Дизайн дослідження

Це було рандомізоване подвійне сліпе контрольоване за допомогою двох плацебо та активного препарату порівняння дослідження з використанням однократної та багаторазової доз, яке проводилося у паралельних групах (III фаза дослідження), що включало загалом шість терапевтичних груп (табл. 1).

Загальна тривалість дослідження становила приблизно 6 тижнів для кожного пацієнта, включаючи період скринінгу (протягом 4 тижнів від дня рандомізації), терапевтичний період (тривалість 3 дні) та кінець візиту дослідження (1 тиждень після прийому останньої дози) до закінчення періоду подальшого спостереження для оцінки безпеки.

Терапевтичний період складався з фази прийому однократної дози (перші 8 годин після прийому першої дози), а потім фази прийому багатократних доз (наступні шість доз). Кожну дозу досліджуваного препарату розділяли 8-годинним інтервалом. Під час фази прийому однократної дози пацієнти могли отримати один із чотирьох можливих методів лікування (комбінацію декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг, декскетопрофен 25 мг, трамадол 100 мг або плацебо). Під час фази багатократного прийому пацієнти, яким було призначене активне лікування, мали залишатися в тій же терапевтичній групі, тоді як пацієнти, яким призначалось плацебо, мали бути перерозподілені для отримання одного з трьох можливих активних методів лікування (комбінації декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг, декскетопрофену 25 мг або трамадолу 100 мг). Загалом пацієнти мали отримувати 7 послідовних доз досліджуваного препарату протягом 3 днів.

Тим пацієнтам, які відповідали критеріям відбору, хірургічну процедуру проводили відповідно до стандартної практики даного клінічного центру. Аналгезія в післяопераційному періоді складалася з морфію або інших опіоїдів короткої дії, які вводили в/в або в/м. Наступного дня після операції, після припинення післяопераційної аналгезії, пацієнтів, які відчували біль помірної та сильної інтенсивності (ВАШ ≥ 40), рандомізували для проведення призначеного лікування в рамках дослідження. З метою узгодження графіка дозування та дозволена введення останньої дози в 1-й день до півночі рандомізацію проводили о десятій ранку.

Учасників було рандомізовано у 6 терапевтичних груп (табл. 1), із подальшою заблокованою процедурою рандомізації, із розміром блоку 12 та незбалансованим співвідношенням розподілу 3 : 3 : 3 : 1 : 1 : 1. При рандомізації пацієнтів розподіляли на дві категорії початкової інтенсивності болю: із больовим синдромом

помірної інтенсивності (ВАШ 40–60) або сильної інтенсивності (ВАШ > 60). Процес рандомізації відбувався централізовано за допомогою інтерактивної системи голосових/вебвідповідей (ICGB/ICBB), і згідно зі згенерованою комп'ютером випадково розподіленою послідовністю (списком рандомізації) кожній пацієнтці доставлявся код методу лікування, підготовлений третьою стороною (спонсор) до початку дослідження. Були підготовлені два набори: один набір використовувався для програмування ICGB/ICBB, а інший — для маркування досліджуваного препарату. Персонал, залучений до підготовки або обробки списку рандомізації, не брав участі у проведенні дослідження та статистичному аналізі. Учасники, постачальники медичних послуг та збирачі даних, залучені до проведення або статистичного аналізу, не знали про те, який метод лікування отримували учасники. Більше того, подвійні сліпі умови забезпечувалися завдяки контролю за допомогою двох плацебо; кожна досліджувана доза складалася з однієї таблетки (що містила комбінацію декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг, декскетопрофен 25 мг або плацебо) та двох капсул (трамадол 50 мг або плацебо).

Протягом усього терапевтичного періоду за запитом пацієнтів був доступний резервний препарат для екстреної терапії (метамізол 500 мг, максимальна рекомендована добова доза 2 г). Крім того, під час фази багатократного прийому як антипіретик можна було використовувати парацетамол 500 мг.

Оцінка ефективності

Після введення досліджуваного лікувального препарату пацієнтам було запропоновано зробити кілька оцінок інтенсивності болю в спокої та під час руху (біль, який відчувався при сидінні), а також полегшення болю в електронному щоденнику протягом 3 днів, останню оцінку слід було зробити через 8 год після прийому останньої дози досліджуваного препарату. Наприкінці кожного етапу дослідження пацієнти також повинні були зробити загальну оцінку досліджуваного препарату (загальна оцінка пацієнта (ЗОП)). Також були зафіксовані кількість та час використання резервного препарату для екстреної терапії.

Таблиця 1. Терапевтичні групи

Досліджувальна терапевтична група	Фаза використання однократної дози (перша доза)	Фаза використання багатократної дози (послідовний прийом 6 доз)
1-ша	Комбінація декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг	Комбінація декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг
2-га	Декскетопрофен 25 мг	Декскетопрофен 25 мг
3-тя	Трамадол 100 мг	Трамадол 100 мг
4-та	Плацебо	Комбінація декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг
5-та	Плацебо	Декскетопрофен 25 мг
6-та	Плацебо	Трамадол 100 мг

Примітка: дослідження включало загалом шість терапевтичних груп із незбалансованим співвідношенням розподілу 3 : 3 : 3 : 1 : 1 : 1.

Інтенсивність болю вимірювали за ВАШ (в інтервалі 0–100), лівий кінець шкали позначався як «відсутність болю», а правий — «нестерпний біль» [10, 11]. Полегшення болю вимірювали за п'ятибальною вербальною рейтинговою шкалою (ВРШ) (0 = відсутність болю, 1 = незначний біль, 2 = помірний біль, 3 = сильний біль, 4 = нестерпний біль) [10]. ЗОП вимірювали за п'ятибальною ВРШ (1 = погана, 2 = помірна, 3 = добра, 4 = дуже добра, 5 = відмінна) [10, 12].

На початковому рівні інтенсивність болю в стані спокою та інтенсивність болю під час руху вимірювали безпосередньо перед тим, як давати досліджуваний препарат. Під час фази прийому однократної дози інтенсивність болю в стані спокою та полегшення болю вимірювали через 30 хв; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 та 8 год після введення дози. Під час фази багаторазового прийому інтенсивність болю в стані спокою та інтенсивність болю під час руху вимірювали безпосередньо перед введенням кожної дози досліджуваного препарату, а потім кожні 2 та 4 години відповідно; останню оцінку робили через 8 годин після введення останньої дози досліджуваного препарату, на 3-й день. Кожного разу, коли пацієнти приймали резервний препарат для екстреної терапії або парацетамол, безпосередньо перед його прийомом виконували оцінку інтенсивності болю та полегшення болю (за необхідності). У разі якщо пацієнтка достроково відмовлялася від дослідження, їй також було запропоновано виконати ЗОП.

Якщо під час фази використання однократної дози застосовували екстрену аналгезію (резервний препарат для екстреної терапії), то в цьому разі застосовували *метод використання вихідного документованого значення* [13], при цьому інтенсивність болю поверталася до базової оцінки, а полегшення болю становило нуль для всіх наступних часових точок протягом наступних 6 годин. Якщо екстрену аналгезію (резервний препарат для екстреної терапії) або парацетамол застосовували під час фази використання багаторазових доз, то замість цього застосовували *метод використання останнього документованого значення* (або *метод найгіршого спостереження*, якщо оцінка безпосередньо перед цим відсутня).

Сума відмінностей інтенсивності больового синдрому (СВІБ) та сукупне полегшення болю (СПБ) розраховували за оцінками інтенсивності болю (за ВАШ) та полегшення болю (за ВРШ). СВІБ розраховували як зважену за часом суму відмінностей інтенсивності больового синдрому (ВІБ) від вихідного рівня, а СПБ — як зважену за часом суму оцінок полегшення болю. Також розраховували відсотки теоретично максимально можливої СВІБ (% макс. СВІБ) та теоретично максимально можливого СПБ (% макс. СПБ).

Первинною кінцевою точкою ефективності було середнє значення СВІБ у спокої через 8 годин після прийому першої дози (СВІБ₈). Первинну змінну ефективності використовували для оцінки комбінованої первинної кінцевої точки ефективності для перевірки переваги комбінації декскетопрофен + трамадол порівняно з декскетопрофеном та трамадолом, що застосовувалися у вигляді монотерапії у фазі використання однократної дози.

Вторинні кінцеві точки ефективності під час фаз використання однократної та багаторазової доз включали: середні оцінки інтенсивності болю (за ВАШ); середні СВІБ; середні відсотки макс. СВІБ; відсоток пацієнтів, які позитивно відреагували на лікування щодо зменшення інтенсивності болю (досягнення середнього значення інтенсивності болю < 40 за ВАШ); середні оцінки полегшення болю (за ВРШ); середнє СПБ; відсоток пацієнтів, які позитивно відреагували на лікування щодо полегшення болю (досягнення $\geq 50\%$ макс. СПБ); використання резервного препарату для екстреної терапії; час до використання резервного препарату для екстреної терапії та ЗОП у кінці кожного етапу дослідження.

Оцінка безпеки

Оцінка безпеки базувалася на частоті, серйозності, інтенсивності та причинно-наслідкових зв'язках спонтанно повідомлених небажаних явищ (НЯ), тобто НЯ, які мали місце після першого введення лікарського препарату. Крім того, безпеку також оцінювали шляхом визначення клінічно значущих змін після введення дози порівняно з вихідними показниками при фізіологічному обстеженні, вимірюванні життєво важливих показників (артеріальний тиск і частота серцевих скорочень), ЕКГ у 12 відведеннях та лабораторних тестах в аспекті безпеки (гематологічний і біохімічний аналізи та аналіз сечі). Кожну пацієнтку, яка передчасно відмовлялася від подальшої участі в дослідженні після отримання досліджуваних препаратів, переконували завершити візит дослідження.

Статистичний аналіз

Щодо первинної кінцевої точки ефективності, у фазі використання однократної дози як комбінованої первинної кінцевої точки ефективності були перевірені нульові гіпотези рівності між комбінацією декскетопрофен + трамадол та декскетопрофеном і між комбінацією декскетопрофен + трамадол та трамадолом за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA) та двостороннього загального рівня значущості 5 %. Як коваріати були включені метод лікування (як основний ефект) та категорія інтенсивності болю (за ВАШ) на початку дослідження. Множинність порівнянь не потребувала коригування. Порівняння комбінації декскетопрофен + трамадол з плацебо досліджували так само, щоб перевірити модель болю.

Вторинні кінцеві точки ефективності аналізували так: інтенсивність болю (за ВАШ), СВІБ, відсоток макс. СВІБ та СПБ (кількісні змінні) аналізували аналогічно первинній кінцевій точці. Полегшення болю (за ВРШ) та ЗОП (порядкові змінні) аналізували за допомогою критерію Уїлкоксона. Відсоток пацієнтів, які позитивно відреагували на лікування (як щодо зменшення інтенсивності болю, так і щодо полегшення болю), аналізували за допомогою критерію χ^2 -квадрат. Крім того, відсоток пацієнтів, які позитивно відреагували на лікування щодо зменшення інтенсивності болю протягом 8 годин, аналізували, використовуючи аналіз узагальнених оціночних рівнянь. Час до вико-

ристання резервного препарату для екстреної терапії аналізували за допомогою методу оцінки Каплана — Меєра, а терапевтичні групи порівнювали за допомогою логрангового критерію. Відсоток пацієнтів, які використовували резервний препарат для екстреної терапії, аналізували за допомогою критерію хі-квадрат.

Було підраховано, що для потужності, що перевищує 85 %, і рівня значущості 0,05 для визначення різниці у зміні СВІБ протягом 8 годин від вихідного рівня між комбінацією декскетопрофен + трамадол та кожним окремим її компонентом необхідний обсяг вибірки має становити 600 пацієнтів. На підставі даних попередньої II фази дослідження (дані у файлі) було прийнято стандартне відхилення 94 мм • год та різниця щонайменше 35 мм • год. Очікувалося, що для того, щоб отримати 600 рандомізованих пацієнтів, припускаючи приблизну частоту непроходження скринінгу 25 %, доведеться обстежити приблизно 800 пацієнтів.

Результати

Загалом скринінг пройшли 677 пацієнтів, із них 606 пацієнтів були рандомізовані та отримали першу дозу призначених досліджуваних препаратів, що становило популяцію для оцінки безпеки. Аналіз ефективності проводили в популяції «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням» (ВРППЛ), яка становила 606 осіб. Для проведення підтверджуючих аналізів при вивченні первинної кінцевої точки використовували популяцію «пацієнти, які виконали вимоги протоколу» (ПВВП) — 505 пацієнтів із групи ВРППЛ, які не мали серйозних порушень протоколу. Віднесення пацієнтів до різних популяцій відбувалося до моменту розсліплення закодованих даних (табл. 2).

Схема розподілу учасників, які пройшли рандомізацію, отримали призначене лікування та яких було проаналізовано на предмет первинної кінцевої точки, з указанням їх кількості подана на рис. 1.

Демографічні та вихідні характеристики різних терапевтичних груп були порівнянними. Демографічні та базові характеристики популяції ВРППЛ наведені в

табл. 3. Середній вік становив 48 років (діапазон: 25–73 роки). Усі пацієнти були білої раси. На етапі включення 38 % пацієнтів відчували біль помірної та 62 % пацієнтів — сильної інтенсивності.

Після рандомізації 30 пацієнтів достроково вибули з дослідження (11 пацієнтів припинили участь через «недостатню ефективність», 11 пацієнтів — «розвиток НЯ», 1 пацієнтка внаслідок «порушення протоколу», 1 пацієнтка — через «порушення вимог щодо прийому та схеми досліджуваної терапії» і 6 осіб — через «відмову пацієнта»), у результаті 576 пацієнтів (95 %) завершили дослідження.

Первинна кінцева точка

Результати аналізу первинної кінцевої точки ефективності (СВІБ₈, рис. 2) підтвердили перевагу терапевтичної комбінації декскетопрофен + трамадол над окремими компонентами (p < 0,001). Крім того, порівняння комбінації декскетопрофен + трамадол із плацебо в обох випадках було статистично значущим (p < 0,001 та p = 0,010 відповідно), що підтверджує чутливість моделі.

Аналізи чутливості у ПВВП підтвердили результати первинної кінцевої точки ефективності. Статистичний аналіз СВІБ₈ у стані спокою в різних терапевтичних групах представлено в табл. 4.

Вторинні кінцеві точки

Перевага комбінації декскетопрофен + трамадол над окремими її компонентами щодо середніх показників інтенсивності болю (за ВАШ) у стані спокою протягом фази використання однократної дози спостерігалася в усі контрольні моменти часу (p < 0,05), єдиним винятком було порівняння комбінації декскетопрофен + трамадол з монотерапією декскетопрофеном у контрольний момент часу 1 година (p = 0,13). Часова динаміка середніх значень інтенсивності болю (за ВАШ) у стані спокою серед терапевтичних груп під час фази використання однократної дози наведена на рис. 3.

Таблиця 2. Аналіз популяцій та розподіл пацієнтів

N	ДКП + ТРАМ			ДКП			ТРАМ			Загалом
	ФОД; група, яка отримувала плацебо	ФОД; група, яка отримувала активний препарат	Разом	ФОД; група, яка отримувала плацебо	ФОД; група, яка отримувала активний препарат	Разом	ФОД; група, яка отримувала плацебо	ФОД; група, яка отримувала активний препарат	Разом	
ВРППЛ	51	152	203	51	151	202	51	150	201	606
Популяція для оцінки безпеки	52	151	203	50	152	202	51	150	201	606
ПВВП	43	127	170	42	129	171	40	124	164	505

Примітки: тут і в табл. 3–5: ДКП + ТРАМ — комбінація декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг; ДКП — декскетопрофену треметамол 25 мг; ТРАМ — трамадолу гідрохлорид 100 мг; тут і в табл. 3, 4: ФОД — фаза використання однократної дози; ВРППЛ — популяція «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням»; ПВВП — популяція «пацієнти, які виконали вимоги протоколу»; популяція ВРППЛ включала всіх рандомізованих пацієнтів; популяція для оцінки безпеки включала всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату; ПВВП включала всіх пацієнтів із популяції ВРППЛ без серйозних порушень протоколу.

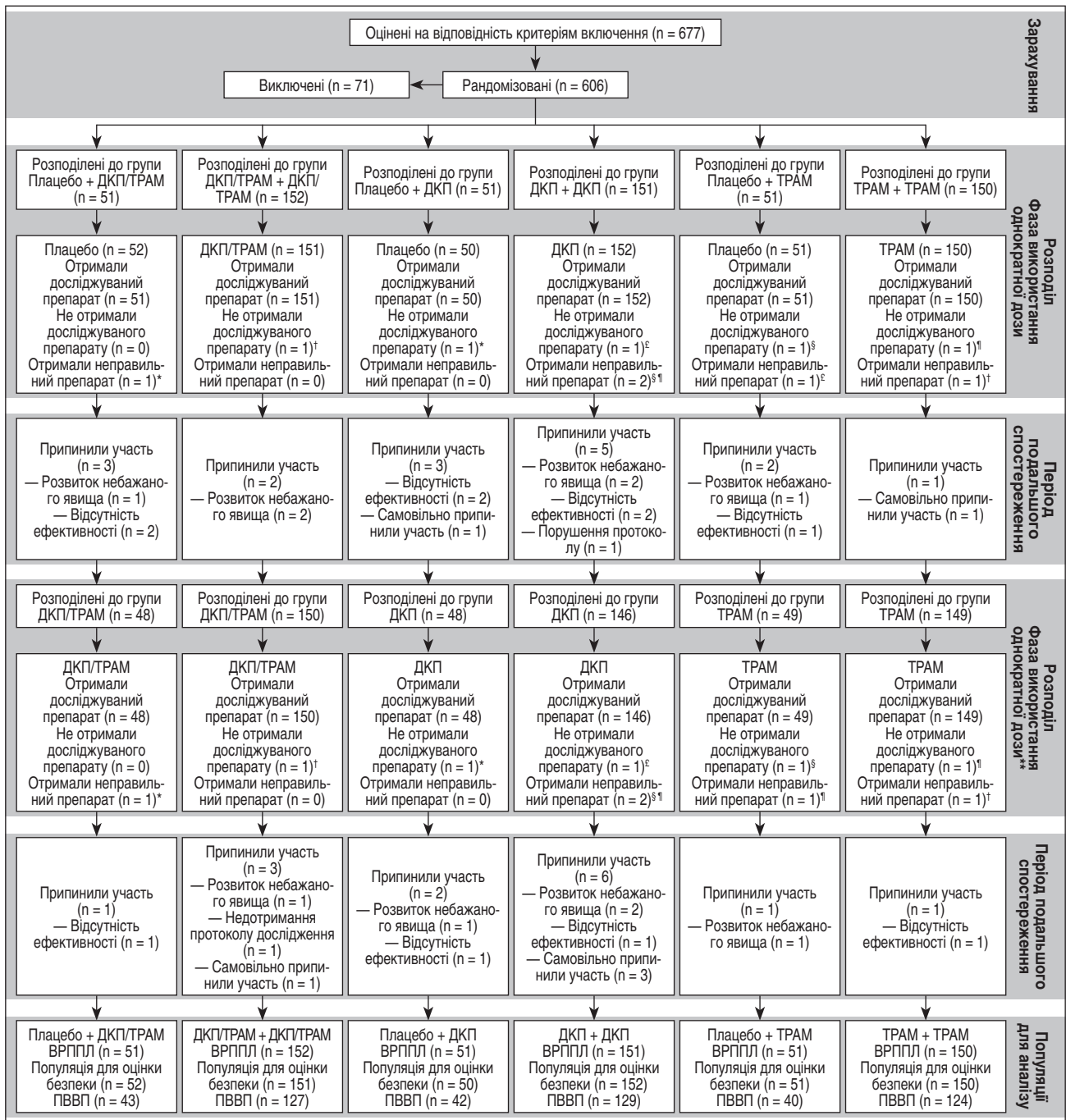


Рисунок 1. Схема розподілу учасників дослідження. Розподіл учасників, які пройшли рандомізацію, отримали призначене лікування та яких було проаналізовано на предмет первинної кінцевої точки, з указанням їх кількості. П'ять пацієнтів із популяції ВРППЛ отримали неправильний препарат в рамках дослідження:
 * — один пацієнт був рандомізований для прийому ДКП (із першою дозою плацебо), але замість цього отримав комбінацію ДКП + ТРАМ (із першою дозою плацебо); [†] — один пацієнт був рандомізований для прийому комбінації ДКП + ТРАМ (із першою дозою активного препарату), але замість цього отримав ТРАМ (із першою дозою активного препарату); [‡] — один пацієнт був рандомізований для прийому ДКП (із першою дозою активного препарату), але замість цього отримав ТРАМ (із першою дозою плацебо); [§] — один пацієнт був рандомізований для прийому ТРАМ (з першою дозою плацебо), але замість цього отримав ДКП (із першою дозою активного препарату); [¶] — один пацієнт був рандомізований для прийому ТРАМ (із першою дозою активного препарату), але замість цього отримав ДКП (із першою дозою активного препарату);
 ** — отримали принаймні одну дозу; ВРППЛ — популяція «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначенням лікування»; ПВВП — популяція «пацієнти, які виконали вимоги протоколу»; популяція ВРППЛ включала всіх рандомізованих пацієнтів; популяція для оцінки безпеки включала всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату; ПВВП включала всіх пацієнтів із популяції ВРППЛ без серйозних порушень протоколу

Примітки: тут і в рис. 2–7: ДКП/ТРАМ — комбінація декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг; ДКП — декскетопрофену триметамол 25 мг; ТРАМ — трамадолу гідрохлорид 100 мг.

Таблиця 3. Демографічні та вихідні характеристики (популяція ВРПЛЛ)

	ДКП + ТРАМ			ДКП			ТРАМ		
	ФОД; група, яка отримувала плацебо (n = 51)	ФОД; група, яка отримувала активний препарат (n = 152)	(n = 203)	ФОД; група, яка отримувала плацебо (n = 51)	ФОД; група, яка отримувала активний препарат (n = 151)	(n = 202)	ФОД; група, яка отримувала плацебо (n = 51)	ФОД; група, яка отримувала активний препарат (n = 150)	(n = 201)
Расова приналежність, n (%)	51 (100)	152 (100)	203 (100)	51 (100)	151 (100)	202 (100)	51 (100)	150 (100)	201 (100)
Вік (років)	Білі								
	середнє значення	47	48	47	47	47	47	48	48
	СВ	6,8	6,7	7,5	7,1	7,2	4,6	6,9	6,4
	min	35	25	30	31	30	39	32	32
Зріст (см)	max	69	73	71	70	71	61	68	68
	середнє значення	165	164	164	164	164	164	164	164
	СВ	6,2	5,4	5,6	6,4	6,3	5,6	6,1	6,0
	min	149	152	149	151	136	153	149	149
Вага (кг)	max	175	176	176	183	183	176	182	182
	середнє значення	74	75	75	72	72	73	71	72
	СВ	14	15	15	14	14	11	12	12
	min	52	48	48	45	45	50	49	49
Країна	max	114	120	120	112	112	90	106	106
	Угорщина	8 (16 %)	22 (15 %)	30 (15 %)	7 (14 %)	26 (13 %)	7 (14 %)	26 (17 %)	33 (16 %)
	Латвія	7 (14 %)	22 (15 %)	29 (14 %)	4 (7,8 %)	17 (11 %)	5 (9,8 %)	17 (11 %)	22 (11 %)
	Литва	1 (2,0 %)	2 (1,3 %)	3 (1,5 %)	1 (2,0 %)	4 (2,6 %)	3 (5,9 %)	3 (2,0 %)	6 (3,0 %)
	Польща	18 (35 %)	63 (41 %)	81 (40 %)	23 (45 %)	53 (35 %)	17 (33 %)	60 (40 %)	77 (38 %)
	Румунія	10 (20 %)	32 (21 %)	42 (21 %)	12 (24 %)	40 (27 %)	12 (24 %)	32 (21 %)	44 (22 %)
	Російська Федерація	2 (3,9 %)	3 (2,0 %)	5 (2,5 %)	2 (3,9 %)	3 (2,0 %)	2 (3,9 %)	3 (2,0 %)	5 (2,5 %)
	Словаччина	5 (9,8 %)	7 (4,6 %)	12 (5,9 %)	2 (3,9 %)	13 (8,6 %)	4 (7,8 %)	8 (5,3 %)	12 (6,0 %)
	Іспанія	0 (0 %)	1 (0,7 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	2 (1,3 %)	1 (2,0 %)	1 (0,7 %)	2 (1,0 %)
	помірний	19 (37)	59 (39)	78 (38)	19 (37)	58 (38)	19 (38)	57 (38)	76 (38)
Вихідний рівень інтенсивності болю (за ВАШ), n (%)	32 (63)	93 (61)	125 (62)	32 (63)	93 (62)	125 (62)	31 (62)	93 (62)	124 (62)

Примітки: СВ — стандартне відхилення; популяція ВРПЛЛ включала всіх рандомізованих пацієнтів; інтенсивність болю вимірювали за ВАШ (в інтервалі 0–100), лівий кінець шкали позначався як «відсутність болю», а правий — «нерестерпний біль».

Під час фази використання багатократної дози для терапевтичної комбінації декскетопрофен + трамадол мали місце підтверджуючі дані про нижчий показник середньої інтенсивності болю (ВАШ) у стані спокою протягом 48 годин порівняно з обома її окремими компонентами, причому щодо декскетопрофену була досягнута статистична значущість ($p = 0,003$). Подібні результати були помічені щодо середньої інтенсивності болю (за ВАШ) під час руху протягом 48 годин ($p < 0,001$ порівняно з декскетопрофеном). Для аналізу була застосована модель зі змішаними ефектами для повторних вимірів. Часова динаміка середніх значень інтенсивності болю (за ВАШ) у стані спокою та під час руху серед терапевтичних груп під час фази використання багатократної дози наведена на рис. 4 та 5 відповідно.

Аналіз середніх значень СВІБ у стані спокою через 2, 4 та 6 годин (СВІБ₂, СВІБ₄, СВІБ₆) та через 24 та 48 годин під час фази використання багатократної дози (СВІБ₂₄ та СВІБ₄₈) підтвердив перевагу комбінації декскетопрофен + трамадол над окремими її компонентами ($p < 0,05$). Щодо середніх значень СВІБ під час руху через 24 та 48 годин мали місце підтверджуючі дані про те, що комбінація декскетопрофен + трамадол мала вищі показники, ніж декскетопрофен ($p < 0,001$).

Результати наведені в додатку 2 (зведена інформація) та додатку 3 (статистичний аналіз) для фази використання однократної дози та в додатку 4 (зведена інформація) та додатку 5 (статистичний аналіз) для фази використання багатократної дози. Часова динаміка середніх значень СВІБ у стані спокою серед терапевтичних груп під час фази використання однократної дози наведена на рис. 6.

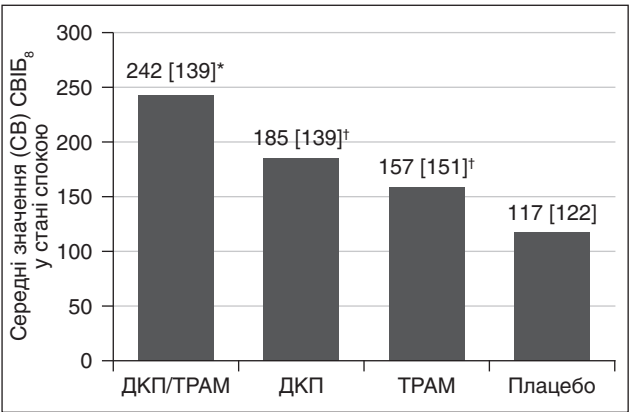


Рисунок 2. Середнє значення СВІБ через 8 годин (фаза використання однократної дози) (первинна кінцева точка). Тут і в рис. 3–6: інтенсивність болю (ІБ) вимірювали за ВАШ (в інтервалі 0–100), лівий кінець шкали позначався як «відсутність болю», а правий кінець — «нестерпний біль»

Примітки: * — відмінності були статистично значущими порівняно з обома терапевтичними групами, ДКП і ТРАМ ($p < 0,001$); † — відмінності були статистично значущими порівняно з групою, яка отримувала плацебо ($p < 0,05$); СВІБ — сума відмінностей інтенсивності болю; СВ — стандартне відхилення.

Подібним чином аналіз середніх значень відсотка макс. СВІБ у стані спокою через 2, 4, 6, 8 год (% макс. СВІБ₂, % макс. СВІБ₄, % макс. СВІБ₆, % макс. СВІБ₈) та через 24 та 48 год у фазі використання багатократних доз (% макс. СВІБ₂₄ та % макс. СВІБ₄₈) підтвердив перевагу комбінації декскетопрофен + трамадол над окремими її компонентами ($p < 0,05$). Крім того, аналіз середніх значень відсотка макс. СВІБ під час руху

Таблиця 4. Статистичний аналіз СВІБ₈ (фаза використання однократної дози) (первинна кінцева точка) (коваріаційний аналіз, ANCOVA)

Популяція		Бальна оцінка (СП) (метод лікування А)	Бальна оцінка (СП) (метод лікування Б)	Розрахункова різниця між методами лікування (СП) (метод лікування А — метод лікування Б)	95% ДІ	Значення <i>p</i>
Метод лікування А	Метод лікування Б					
Популяція ВРППЛ						
ДКП + ТРАМ	ДКП	238 (11)	180 (11)	58 (16)	27–88	< 0,001
ДКП + ТРАМ	ТРАМ	238 (11)	153 (11)	85 (16)	54–116	< 0,001
ДКП	Плацебо	180 (11)	112 (11)	68 (16)	37–99	< 0,001
ТРАМ	Плацебо	153 (11)	112 (11)	41 (16)	9,7–72	0,010
Популяція ПБВП						
ДКП + ТРАМ	ДКП	241 (12)	184 (12)	57 (17)	24–90	< 0,001
ДКП + ТРАМ	ТРАМ	241 (12)	160 (12)	81 (17)	48–115	< 0,001
ДКП	Плацебо	184 (12)	123 (12)	61 (17)	28–95	< 0,001
ТРАМ	Плацебо	160 (12)	123 (12)	37 (17)	3,2–70	0,032

Примітки: СВІБ₈ — середня сума відмінностей інтенсивності больового синдрому через 8 годин після введення препарату; СП — середньоквадратична помилка; ДІ — довірчий інтервал; ВРППЛ — популяція «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням»; ПБВП — популяція «пацієнти, які виконали вимоги протоколу»; популяція ВРППЛ включала всіх рандомізованих пацієнтів; ПБВП включала всіх пацієнтів із популяції ВРППЛ без серйозних порушень протоколу; інтенсивність болю вимірювали за ВАШ (в інтервалі 0–100), лівий кінець шкали позначався як «відсутність болю», а правий — «нестерпний біль»; СВІБ розраховували як зважену за часом суму відмінностей інтенсивності больового синдрому (ВІБ) від вихідного рівня; СВІБ тестували за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA) та двостороннього загального рівня значущості 5 %.

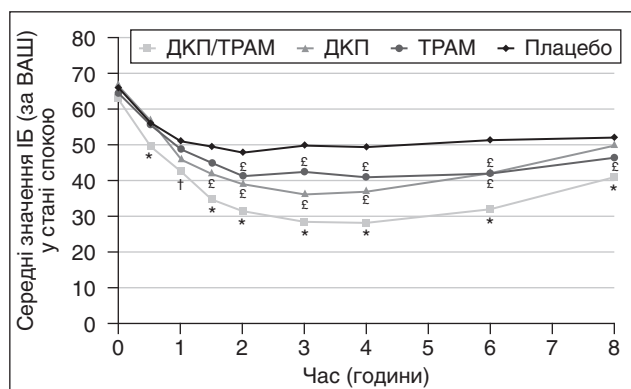


Рисунок 3. Часова динаміка середніх значень інтенсивності болю (за ВАШ) у стані спокою в терапевтичних групах (у фазі використання однократної дози)

Примітки: * — відмінності були статистично значущими порівняно з обома терапевтичними групами, ДКП і ТРАМ ($p < 0,05$); † — відмінності були статистично значущими лише порівняно з групою ТРАМ ($p < 0,05$); ‡ — відмінності були статистично значущими порівняно з групою, яка отримувала плацебо ($p < 0,05$).

протягом 24 та 48 годин підтвердив перевагу комбінації декскетопрофен + трамадол над окремими її компонентами ($p < 0,05$).

Результати наведені у додатку 2 (зведена інформація) та додатку 3 (статистичний аналіз) для фази використання однократної дози та у додатку 4 (зведена інформація) та додатку 5 (статистичний аналіз) для фази використання багаторазової дози.

Під час використання терапевтичної комбінації декскетопрофен + трамадол було вірогідно більше пацієнтів, які позитивно відреагували на лікування щодо зменшення інтенсивності болю (досягнення середнього значення інтенсивності болю < 40 за ВАШ) у стані спокою, ніж для окремих її компонентів протягом перших 8 годин (65 % у терапевтичній групі, яка приймала комбінацію декскетопрофен + трамадол, порівняно з 46 % у терапевтичній групі, яка приймала декскетопро-

фен ($p = 0,001$), 41 % у терапевтичній групі, яка приймала трамадол ($p < 0,001$)). Під час фази використання багаторазової дози найбільший відсоток пацієнтів, які позитивно відреагували на лікування щодо зменшення інтенсивності болю у стані спокою протягом 48 годин, був досягнутий для терапевтичної комбінації декскетопрофен + трамадол (94 % у терапевтичній групі, яка приймала комбінацію декскетопрофен + трамадол, порівняно з 83 % у терапевтичній групі, яка приймала декскетопрофен ($p < 0,001$), та 89 % у терапевтичній групі, яка приймала трамадол ($p = 0,048$)). Подібні результати спостерігались у відповіді на лікування під час руху протягом 48 год (80 % у терапевтичній групі, яка приймала комбінацію декскетопрофен + трамадол, порівняно з 67 % у терапевтичній групі, яка приймала декскетопрофен ($p = 0,003$), та 71 % у терапевтичній групі, яка приймала трамадол ($p = 0,024$)). Результати наведені в додатку 6 (для фази використання однократної дози) та додатку 7 (для фази використання багаторазової дози).

Перевага терапії комбінацією декскетопрофен + трамадол над монотерапією окремими її препаратами щодо середніх оцінок полегшення болю (за ВРШ) під час фази використання однократної дози спостерігалася в усі контрольні моменти часу ($p < 0,05$), за винятком порівняння комбінації декскетопрофен + трамадол із монотерапією декскетопрофеном у контрольний момент часу 3 години ($p = 0,062$). Часова динаміка середніх оцінок полегшення болю (за ВРШ) серед терапевтичних груп під час фази використання однократної дози наведена на рис. 7.

Результат аналізів середніх значень СПБ (СПБ₂, СПБ₄, СПБ₆ та СПБ₈) підтвердив перевагу комбінації декскетопрофен + трамадол над окремими її компонентами ($p < 0,05$). Результати наведені в додатку 8 (зведена інформація) та додатку 9 (статистичний аналіз).

Результати аналізів підтвердили перевагу комбінації декскетопрофен + трамадол над окремими її компонентами щодо відсотка пацієнтів, які позитивно

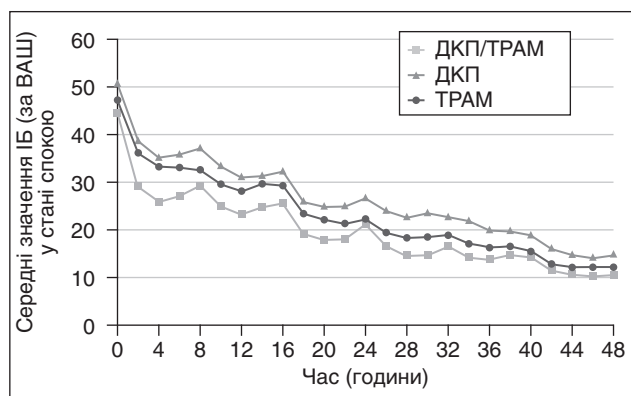


Рисунок 4. Часова динаміка середніх значень ІБ (за ВАШ) у стані спокою в терапевтичних групах (у фазі використання багаторазової дози). Статистична значущість була досягнута порівняно з ДКП ($p = 0,003$) через 48 годин у фазі використання багаторазової дози (для аналізу була застосована модель зі змішаними ефектами для повторних вимірів)

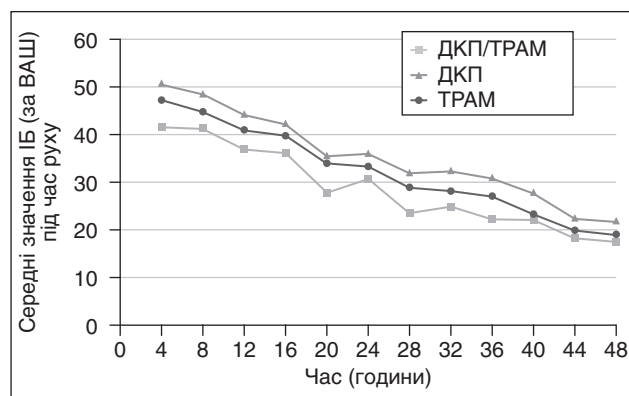


Рисунок 5. Часова динаміка середніх значень ІБ (за ВАШ) під час руху серед терапевтичних груп (у фазі використання багаторазової дози). Біль під час руху: викликали біль при сидінні. Статистична значущість була досягнута порівняно з ДКП ($p < 0,001$) через 48 годин у фазі використання багаторазової дози (для аналізу була застосована модель зі змішаними ефектами для повторних вимірів)

відреагували на лікування щодо полегшення болю (досягнення щонайменше 50% СПБ; $p < 0,05$ для всіх порівнянь). Результати наведені в додатку 10.

Мали місце підтверджуючі дані про більш тривалий загальний час до першого використання резервного препарату для екстреної терапії в терапевтичній групі, яка приймала комбінацію декскетопрофен + трамадол, порівняно з терапевтичними групами, які приймали монотерапію декскетопрофеном ($p = 0,003$) або трамадолом ($p = 0,004$). Крім того, було встановлено, що в терапевтичній групі, яка приймала комбінацію декскетопрофен + трамадол, час до першого використання резервного препарату для екстреної терапії у фазі прийому однократної дози був більшим, ніж у групах, яким проводилася монотерапія цими окремими компонентами ($p = 0,008$ та $p = 0,001$ відповідно).

Відсоток пацієнтів, які застосовували резервний препарат для екстреної терапії протягом 24 годин під час фази використання багаторазової дози, був значно нижчим при застосуванні комбінації декскетопрофен + трамадол (4,4 %), ніж при застосуванні декскетопрофену (11 %; $p = 0,010$) та трамадолу (10 %; $p = 0,021$). Результати були подібними і впродовж 48 годин (6,4 порівняно з 12 та 12 % відповідно) та загалом (7,9 порівняно з 13 та 12 % відповідно) під час фази використання багаторазової дози, але відмінності не досягли статистичної значущості.

Було встановлено, що терапевтична комбінація декскетопрофен + трамадол вірогідно перевершує обидва окремі її компоненти за ЗОП у фазі використання однократної дози (77 % пацієнтів у терапевтичній групі, яка приймала комбінацію декскетопрофен + трамадол, зафіксували відповідь як «добру», «дуже добру» або «відмінну» порівняно з 64 % пацієнтів у терапевтичній групі, яка приймала декскетопрофен ($p = 0,003$), та 67 % пацієнтів у терапевтичній групі, яка приймала трамадол ($p < 0,001$)). Також була підтверджена чутливість моделі. Результати наведені в додатку 11. Однак у цьому дослідженні перевагу комбінації декскетопрофен + трамадол над окремими її компонентами не можна підтвердити у фазі використання багаторазової дози (додаток 12).

Результати дослідження безпеки

Загалом 76 (13 %) пацієнтів повідомили в цілому про розвиток 100 небажаних явищ, із них у 51 особи вони були легкого, у 42 — середнього та у 7 — тяжкого ступеня. Найбільш частими НЯ ($y \geq 2$ % серед терапевтичної групи) були нудота (4,6 % пацієнтів; 29 випадків), блювання (2,3 % пацієнтів; 14 випадків), здуття живота (1,5 % пацієнтів; 9 випадків), тромбоцитоз (1,3 % пацієнтів; 8 випадків) та підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові (1,0 % пацієнтів; 6 випадків) (табл. 5).

У групі пацієнтів, які приймали терапевтичну комбінацію декскетопрофен + трамадол, мала місце менша частота розвитку НЯ (9,4 % пацієнтів) порівняно з групами, які приймали декскетопрофен (15 % пацієнтів) та трамадол (13 % пацієнтів) у вигляді монотерапії. Загалом 11 (1,8 %) пацієнтів повідомили про розвиток у

них 15 серйозних НЯ, із яких лише один (психотичний розлад, у групі пацієнтів, які приймали терапевтичну комбінацію декскетопрофен + трамадол) вважався пов'язаним із прийомом досліджуваних препаратів. Не було помітних відмінностей між терапевтичними групами з точки зору оцінки безпеки, включаючи показники життєво важливих функцій, фізикальний огляд, ЕКГ у 12 відведеннях або лабораторні параметри безпеки. Було зроблено висновок, що досліджувані методи лікування були безпечними та добре переносились і що терапевтична комбінація декскетопрофен + трамадол продемонструвала профіль безпеки, який повністю відповідає тому, що був відомий раніше для цих окремих препаратів.

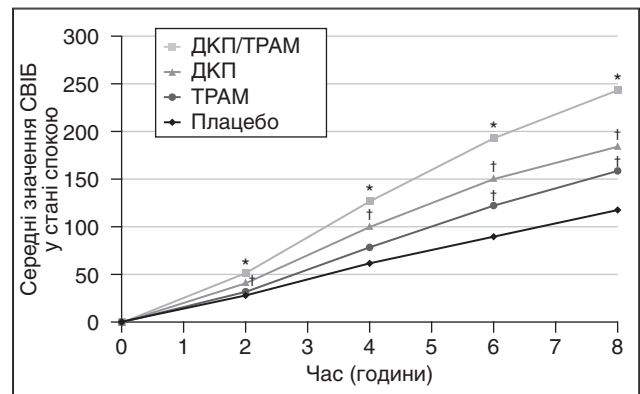


Рисунок 6. Часова динаміка середніх значень СВІБ у стані спокою у терапевтичних групах (у фазі використання однократної дози)

Примітки: * — відмінності були статистично значущими порівняно з обома терапевтичними групами, ДКП і ТРАМ ($p < 0,05$); † — відмінності були статистично значущими порівняно з групою, яка отримувала плацебо ($p < 0,05$).

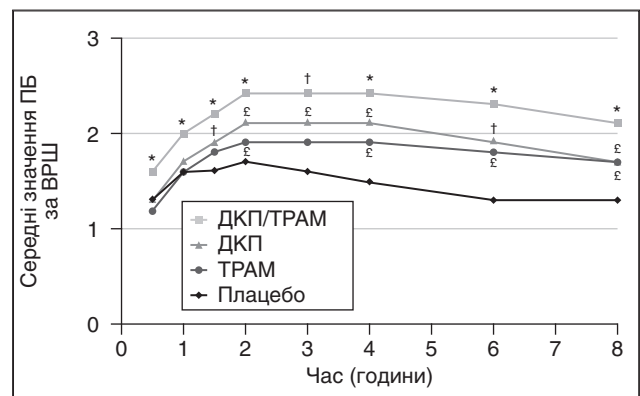


Рисунок 7. Часова динаміка середніх оцінок полегшення болю (за ВРШ) у терапевтичних групах (у фазі використання однократної дози). Полегшення болю (ПБ) вимірювали за п'ятибальною вербальною рейтинговою шкалою (ВРШ) (0 = відсутність болю, 1 = незначний біль, 2 = помірний біль, 3 = сильний біль, 4 = нестерпний біль)

Примітки: * — відмінності були статистично значущими порівняно з обома терапевтичними групами, ДКП і ТРАМ ($p < 0,05$); † — відмінності були статистично значущими лише порівняно з групою ТРАМ ($p < 0,05$); ε — відмінності були статистично значущими порівняно з групою, яка отримувала плацебо ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Небажані явища (у фазі активного лікування) за класом ураження систем органів/переважним терміном у терапевтичних групах та загалом

Клас ураження органів та систем органів Переважаючий термін	ДКП + ТРАМ, n = 203	ДКП, n = 202	ТРАМ, n = 201	Загалом, n = 606
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту, n (%)	13 (6,4) 14	17 (8,4) 18	20 (10) 27	50 (8,3) 59
Нудота, n (%)	8 (3,9) 9	7 (3,5) 7	13 (6,5) 13	28 (4,6) 29
Бльовання, n (%)	2 (1,0) 2	6 (3,0) 6	6 (3,0) 6	14 (2,3) 14
Здуття живота, n (%)	2 (1,0) 2	1 (0,5) 1	6 (3,0) 6	9 (1,5) 9
Біль в епігастрії, n (%)	–	2 (1,0) 2	–	2 (0,3) 2
Запори, n (%)	1 (0,5) 1	–	1 (0,5) 1	2 (0,3) 2
Диспепсія, n (%)	–	2 (1,0) 2	1 (0,5) 1	3 (0,5) 3
Лабораторні дослідження, n (%)	2 (1,0) 3	11 (5,4) 17	4 (2,0) 4	17 (2,8) 24
Тромбоцитоз, n (%)	–	4 (2,0) 4	4 (2,0) 4	8 (1,3) 8
Підвищений рівень лактатдегідрогенази в сироватці крові, n (%)	1 (0,5) 1	5 (2,5) 5	–	6 (1,0) 6
Підвищений рівень гамма-глутамілтрансферази, n (%)	1 (0,5) 1	3 (1,5) 3	–	4 (0,7) 4
Підвищений рівень аланінамінотрансферази, n (%)	–	2 (1,0) 2	–	2 (0,3) 2
Підвищений рівень лужної фосфатази, n (%)	1 (0,5) 1	1 (0,5) 1	–	2 (0,3) 2
Підвищений рівень аспартатамінотрансферази, n (%)	–	1 (0,5) 1	–	1 (0,2) 1
Підвищений рівень печінкових ферментів, n (%)	–	1 (0,5) 1	–	1 (0,2) 1
Розлади з боку крові та лімфатичної системи, n (%)	1 (0,5) 1	1 (0,5) 1	1 (0,5) 1	3 (0,5) 3
Тромбоцитоз, n (%)	1 (0,5) 1	1 (0,5) 1	1 (0,5) 1	3 (0,5) 3
Судинні розлади, n (%)	2 (1,0) 3	–	–	2 (0,3) 3
Гіпертензія, n (%)	1 (0,5) 2	–	–	1 (0,2) 2
Гіпертонічний криз, n (%)	1 (0,5) 1	–	–	1 (0,2) 1
Розлади серцевої діяльності, n (%)	1 (0,5) 1	1 (0,5) 1	–	2 (0,3) 2
Тахікардія, n (%)	1 (0,5) 1	1 (0,5) 1	–	2 (0,3) 2
Розлади нервової системи, n (%)	–	1 (0,5) 1	1 (0,5) 1	2 (0,3) 2
Запаморочення, n (%)	–	1 (0,5) 1	–	1 (0,2) 1
Головний біль, n (%)	–	–	1 (0,5) 1	1 (0,2) 1
Психічні розлади, n (%)	1 (0,5) 1	1 (0,5) 1	–	2 (0,3) 2
Безсоння, n (%)	–	1 (0,5) 1	–	1 (0,2) 1
Психотичний розлад, n (%)	1 (0,5) 1	–	–	1 (0,2) 1
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини, n (%)	1 (0,5) 1	–	1 (0,5) 1	2 (0,3) 2
Свербіж, n (%)	–	–	1 (0,5) 1	1 (0,2) 1
Кропив'янка, n (%)	1 (0,5) 1	–	–	1 (0,2) 1
Розлади з боку органів слуху та рівноваги, n (%)	–	–	1 (0,5) 1	1 (0,2) 1
Вестибулярне запаморочення, n (%)	–	–	1 (0,5) 1	1 (0,2) 1
Загальні розлади та порушення в місці введення препарату, n (%)	1 (0,5) 1	–	–	1 (0,2) 1
Астенія, n (%)	1 (0,5) 1	–	–	1 (0,2) 1
Розлади метаболізму та харчування, n (%)	1 (0,5) 1	–	–	1 (0,2) 1
Гіпокаліємія, n (%)	1 (0,5) 1	–	–	1 (0,2) 1
Загалом, n (%)	19 (9,4) 26	30 (15) 39	27 (13) 35	76 (13) 100

Примітки: «небажані явища (у фазі активного лікування)» означає, що НЯ виникло після прийому першої дози активного препарату (тобто ДКП + ТРАМ, ДКП або ТРАМ); результати подані як кількість пацієнтів (відсоток піддослідних) / кількість НЯ.

Обговорення

Результати дослідження підтвердили, що терапевтична комбінація декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг здатна забезпечити рівень аналгезії, що перевищує рівень, який досягається кожним окремим її компонентом, і з більшою тривалістю ефекту. Результати ефективності узгоджувались під час фаз використання однократної та багатократної доз, таким чином підтримуючи вибір доз та запропонований режим терапії, який ґрунтувався на попередньому дослідженні з визначення дози [9].

Запропонований дизайн був обраний з метою повністю охарактеризувати анальгетичний ефект даної комбінації препаратів у фіксованих дозах у вигляді однократного прийому, а також підтвердити її стійку ефективність та оцінити її безпеку під час повторного прийому. Масштабне хірургічне втручання на органах черевної порожнини є загальновизнаною моделлю гострого больового синдрому помірної та сильної інтенсивності, що часто використовується в клінічній оцінці анальгетичних препаратів [14–19], хоча, як вважається, має меншу чутливість, ніж інші моделі, такі як екстракція зубів та бурсектомія [20].

Можливим обмеженням дослідження була відсутність аналізу чутливості протягом фази використання багатократної дози. Однак включення контрольної групи пацієнтів, якій призначали плацебо лише під час фази прийому однократної дози, вважалось найменш обтяжливим підходом для пацієнтів.

Це було масштабне дослідження, що проводилося у 8 різних країнах та включало безліч дослідницьких центрів, які могли відрізнитися між собою за хірургічною технікою та режимом анестезії. Потенційні хірургічні фактори, що спотворюють результати, усували шляхом обмеження конкретним видом оперативного втручання (гістеректомією) та дозволяючи лише проведення відкритої процедури (лапаротомії). Більше того, обмеження щодо незлоякісних станів додатково забезпечило однорідність досліджуваної популяції. Інші важливі фактори, такі як анальгетична терапія в післяопераційному періоді, були стандартизовані, у дослідження були включені лише ті пацієнти, які відчували певний рівень інтенсивності болю наступного дня після операції.

Для первинної кінцевої точки проводили апостеріорні коваріаційні (ANCOVA) аналізи, які включали «країну» або «досліджуваний центр» як додаткові коваріати. В обох випадках був виявлений статистично значущий ($p < 0,0001$) ефект, який, імовірно, був пов'язаний із деякими досліджуваними центрами та країнами, де мала місце невелика кількість пацієнтів, включених у дослідження. Однак відмінності між терапевтичними групами залишалися статистично значущими ($p < 0,01$) для всіх порівнянь.

Індивідуальний рейтинг інтенсивності болю є дуже суб'єктивним і має значну міжіндивідуальну та внутрішньоіндивідуальну варіабельність. Включення множинних оцінок ефективності (інтенсивності болю, легшення болю, ЗОП) та результатів було спрямоване на те, щоб зафіксувати ступінь аналгезії, що виробля-

ється в післяопераційному періоді. Загальна узгодженість різних результатів вважалася більш відповідною, ніж будь-який конкретний результат.

Інтенсивності болю під час сидіння не реєстрували під час фази використання однократної дози, щоб уникнути зайвих втручань у больовий синдром у стані спокою, беручи до уваги, що СВІБ₈ у стані спокою була первинною кінцевою точкою.

Що стосується оцінок безпеки, то ця комбінація представляла профіль безпеки, що повністю відповідав такому, який раніше повідомлявся щодо декскетопрофену та трамадолу при короткочасному використанні їх як окремих засобів. Збільшення НЯ не спостерігалось; насправді частота розвитку НЯ при комбінації цих препаратів у фіксованих дозах була трохи нижчою, ніж при застосуванні обох препаратів у вигляді монотерапії.

Висновки

Результати дослідження надали вагомий докази ефективності комбінації декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг при лікуванні гострого больового синдрому помірної та сильної інтенсивності, що підтверджується ефективністю прийому однократної дози, стійким ефектом при прийомі повторних доз та хорошим профілем безпеки, який спостерігався у дослідженні.

Список літератури

1. Raffa R.B., Tallarida R.J., Taylor R. Jr, Pergolizzi J.V. Jr. Fixed-dose combinations for emerging treatment of pain. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012. 13(9). 1261–70.
2. Moore R.A., Derry C.J., Derry S., Straube S., McQuay H.J. A conservative method of testing whether combination analgesics produce additive or synergistic effects using evidence from acute pain and migraine. *Eur. J. Pain.* 2012. 16(4). 585–91.
3. McGurk M., Robinson P., Rajayogeswaran V., De Luca M., Casini A., Artigas R. et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. *J. Clin. Pharmacol.* 1998. 38(12 Suppl.). 46S–54S.
4. Rodríguez M.J., Arbós R.M., Amaro S.R. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert. Rev. Neurother.* 2008. 8(11). 1625–40.
5. Moore R.A., Derry S., Straube S., Ireson-Paine J., Wiffen P.J. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain.* 2014. 155(1). 14–21.
6. Moore R.A., Derry S., Straube S., Ireson-Paine J., Wiffen P.J. Validating speed of onset as a key component of good analgesic response in acute pain. *Eur. J. Pain.* 2015. 19(2). 187–92.
7. Barden J., Derry S., McQuay H.J., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. 4. CD007355.
8. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin. Pharmacokinet.* 2004. 43. 879–923.
9. Moore R.A., Gay-Escoda C., Figueiredo R., Tóth-Bagi Z., Dietrich T., Milleri S. et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J. Headache Pain.* 2015. 16. 60.
10. Barden J., Edwards J.E., McQuay H.J., Moore R.A. Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. *Pain.* 2004. 107. 86–90.

11. Jamison R.N., Gracely R.H., Raymond S.A., Levine J.G., Marino B., Herrmann T.J. et al. Comparative study of electronic vs. paper VAS rating: a randomized, crossover trial using healthy volunteers. *Pain*. 2002. 99. 341-7.
12. Collins S.L., Edwards J., Moore R.A., Smith L.A., McQuay H.J. Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough? *Pain*. 2001. 91. 189-94.
13. Moore R.A., Edwards J.E., McQuay H.J. Acute pain: individual patient meta-analysis shows the impact of different ways of analysing and presenting results. *Pain*. 2005. 116(3). 322-31.
14. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain. London: CPMP/EWP/612/00. 2002.
15. Singla N., Singla S., Minkowitz H.S., Moodie J., Brown C. Intranasal ketorolac for acute postoperative pain. *Curr. Med. Res. Opin*. 2010. 26(8). 1915-23.
16. Brandsborg B., Nikolajsen L., Kehlet H., Jensen T.S. Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2008. 52(3). 327-31.
17. Aqua K., Gimbel J.S., Singla N., Ma T., Ahdieh H., Kerwin R. Efficacy and tolerability of oxymorphone immediate release for acute postoperative pain after abdominal surgery: a randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin. Ther*. 2007. 29(6). 1000-12.
18. Montes A., Warner W., Puig M.M. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br. J. Anaesth*. 2000. 85(2). 217-23.
19. Johnson G.H., Van Wagoner J.D., Brown J., Cooper S.A. Bromfenac sodium, acetaminophen/oxycodone, ibuprofen, and placebo for relief of postoperative pain. *Clin. Ther*. 1997. 19(3). 507-19.
20. Singla N.K., Desjardins P.J., Chang P.D. A comparison of the clinical and experimental characteristics of four acute surgical pain models: dental extraction, bunionectomy, joint replacement, and soft tissue surgery. *Pain*. 2014. 155(3). 441-56.

Вперше надруковано в BMC Anesthesiol. 2016. 16 (9).
<https://doi.org/10.1186/s12871-016-0174-5> ■

Moore R.A.¹, McQuay H.J.², Tomaszewski J.³, Raba G.⁴, Tutunaru D.⁵, Lietuviute N.⁶, Galad J.⁷, Hagymasy L.⁸, Melka D.⁹, Kotarski J.¹⁰, Rechberger T.¹¹, Fülesdi B.¹², Nizzardo A.¹³, Guerrero-Bayón C.¹⁴, Cuadripani S.¹⁴, Pizà-Vallespir B.¹⁴, Bertolotti M.¹³

¹ Pain Research & Nuffield Division of Anaesthetics, University of Oxford, The Churchill, Oxford, UK

² Balliol College, University of Oxford, Oxford, UK

³ Obstetrics-Gynaecology Private Clinic, Bialystok, Poland

⁴ Division of Gynaecology, Provincial Hospital in Przemyśl, Przemyśl, Poland

⁵ Genesys Fertility Center, Bucharest, Romania

⁶ Gynaecology, Riga East University Hospital Gynaecology Clinic, Riga, Latvia

⁷ GYNPOR, s.r.o., Šliac, Slovakia

⁸ Gynaecological Department, St. George Fejer County Teaching Hospital, Szekesfehervar, Hungary

⁹ Gynaecological Department, Latvian marine Medical Center, Riga, Latvia

¹⁰ I Department of Gynaecological Oncology and Gynaecology, Medical University Hospital No 1, Lublin, Poland

¹¹ II Department of Gynaecology, Medical University Hospital No 4, Lublin, Poland

¹² Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

¹³ Clinical Research, Menarini Ricerche S.p.A — Menarini Group, Florence, Italy

¹⁴ Clinical Research, Laboratorios Menarini S.A. — Menarini Group, Badalona, Spain

Комбинация декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг при умеренной и сильной острой боли после абдоминальной гистерэктомии: рандомизированное двойное слепое исследование

Резюме. Актуальность. Декскетопрофена трометамол + трамадола гидрохлорид является новой пероральной комбинацией двух анальгетиков, имеющих различные механизмы действия, для лечения острой боли умеренной и сильной интенсивности. **Материалы и методы.** Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое с активным препаратом сравнения исследование с использованием однократной и многократных доз, которое проводилось в параллельных группах, для оценки анальгетической эффективности и безопасности комбинации декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг по сравнению с отдельными препаратами (декскетопрофен 25 мг и трамадол 100 мг) при умеренной и сильной острой боли после абдоминальной гистерэктомии. Пациенты получали семь последовательных доз исследуемого препарата в течение 3 дней с 8-часовым интервалом между приемом каждой дозы. Во время фазы исследования с использованием однократной дозы для подтверждения модели боли также была сформирована терапевтическая группа, которая получала плацебо. Оценка эффективности включала оценку интенсивности боли, облегчение боли, общую оценку пациента и использования резервного препарата для экстренной терапии. Первичной конечной точкой была средняя сумма раз-

личий интенсивности болевого синдрома через 8 часов. **Результаты.** Анализ включал 606 пациентов, средний возраст которых составлял 48 лет (диапазон возраста: 25–73 года). Результаты исследования подтвердили преимущество данной терапевтической комбинации над отдельными препаратами с точки зрения первичной конечной точки ($p < 0,001$). Вторичные конечные точки, как правило, поддерживали преимущество данной терапевтической комбинации с использованием как однократной, так и многократных доз. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) были тошнота (4,6 %) и рвота (2,3 %). Все остальные НЯ имели место менее чем у 2 % пациентов. **Выводы.** Результаты исследования предоставили весомые доказательства преимущества комбинации декскетопрофен 25 мг + трамадол 75 мг над отдельными компонентами при лечении острого болевого синдрома умеренной и сильной интенсивности, что подтверждается эффективностью однократного приема, устойчивым эффектом при приеме повторных доз и хорошим профилем безопасности, который наблюдался в исследовании.

Ключевые слова: декскетопрофена трометамол; трамадол; анальгетики; комбинации препаратов; боль; послеоперационный; гистерэктомия

Moore R.A.¹, McQuay H.J.², Tomaszewski J.³, Raba G.⁴, Tutunaru D.⁵, Lietuviute N.⁶, Galad J.⁷, Hagymasy L.⁸, Melka D.⁹, Kotarski J.¹⁰, Rechberger T.¹¹, Fülesdi B.¹², Nizzardo A.¹³, Guerrero-Bayón C.¹⁴, Cuadripani S.¹⁴, Pizà-Vallespir B.¹⁴, Bertolotti M.¹³

¹ Pain Research & Nuffield Division of Anaesthetics, University of Oxford, The Churchill, Oxford, UK

² Balliol College, University of Oxford, Oxford, UK

³ Obstetrics-Gynaecology Private Clinic, Białystok, Poland

⁴ Division of Gynaecology, Provincial Hospital in Przemyśl, Przemyśl, Poland

⁵ Genesys Fertility Center, Bucharest, Romania

⁶ Gynaecology, Riga East University Hospital Gynaecology Clinic, Riga, Latvia

⁷ GYNPOR, s.r.o., Šliac, Slovakia

⁸ Gynaecological Department, St. George Fejer County Teaching Hospital, Szekesfehervar, Hungary

⁹ Gynaecological Department, Latvian marine Medical Center, Riga, Latvia

¹⁰ I Department of Gynaecological Oncology and Gynaecology, Medical University Hospital No 1, Lublin, Poland

¹¹ II Department of Gynaecology, Medical University Hospital No 4, Lublin, Poland

¹² Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

¹³ Clinical Research, Menarini Ricerche S.p.A — Menarini Group, Florence, Italy

¹⁴ Clinical Research, Laboratorios Menarini S.A. — Menarini Group, Badalona, Spain

Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy

Background. Dexketoprofen trometamol plus tramadol hydrochloride is a new oral combination of two analgesics, which have different mechanisms of action for the treatment of moderate to severe acute pain. **Materials and methods.** Randomised, double-blind, parallel, placebo and active-controlled, single and multiple-dose study to evaluate the analgesic efficacy and safety of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in comparison with the single agents (dexketoprofen 25 mg and tramadol 100 mg) in moderate to severe acute pain after abdominal hysterectomy. Patients received seven consecutive doses of study drug within a 3-day period, each dose separated by an 8-hour interval. A placebo arm was included during the single-dose phase to validate the pain model. Efficacy assessments included pain intensity, pain relief, patient global evaluation and use of rescue medication. The primary endpoint was the mean sum of pain intensity differences over the first 8 h

(SPID₈). **Results.** The efficacy analysis included 606 patients, with a mean age of 48 years (range 25–73). The study results confirmed the superiority of the combination over the single agents in terms of the primary endpoint ($p < 0.001$). Secondary endpoints were generally supportive of the superiority of the combination for both single and multiple doses. Most common adverse drug reactions (ADRs) were nausea (4.6 %) and vomiting (2.3 %). All other ADRs were experienced by less than 2 % of patients. **Conclusions.** The study results provided robust evidence of the superiority of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg over the single components in the management of moderate to severe acute pain, as confirmed by the single-dose efficacy, repeated-dose sustained effect and good safety profile observed.

Keywords: dexketoprofen trometamol; tramadol; analgesics; drug combinations; pain; postoperative; hysterectomy

Francisco Revilla-Peñaloza^{1,4}, Paul Jay Olsoff-Pagovich²,
Jose Ramon Ochoa-Gomez², Roberto Castaneda-Gaxiola³,
Ángel Iván Rubio-Gayosso⁴, Guillermo Ceballos⁴,
Juan Arcadio Molina-Guarneros⁵

¹ Anesthesiology Service, American British Cowdray Santa Fe Medical Center, No. 154 Carlos Graef
Fernandez Av., Santa Fe, Del. Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

² Plastic and Reconstructive Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

³ Angiology and Vascular Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

⁴ Sección de Estudios de posgrado, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional,
Plan de San Luis y Díaz Mirón, Mexico City, Mexico

⁵ Pharmacology Department, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico,
Colonia Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, Mexico City, Mexico

Рандомізоване дослідження медикаментозної профілактики тромбозів глибоких вен беміпарином та еноксапарином у пацієнтів із помірним і високим рівнем тромбогенного ризику, яким проводяться пластичні й реконструктивні хірургічні втручання

Резюме. Актуальність. Тромбоз глибоких вен (ТГВ) — поширене ускладнення післяопераційного періоду, що характеризується гіперкоагуляцією, ураженням судинного ендотелію і стазом крові. Його частота помітно збільшується в пері-/післяопераційній фазі хірургічних втручань. Легенева емболія, вторинна щодо ілеофеморального ТГВ, є частою причиною смерті. **Матеріали та методи.** Були обрані дорослі пацієнти, яким заплановано проведення пластичного й реконструктивного хірургічного втручання (ПРХВ) із середнім і високим рівнем тромбогенного ризику. Ми оцінювали ефективність і безпеку беміпарину порівняно з еноксапарином, які призначалися як засіб фармакологічної профілактики ТГВ. Дотримуючись збалансованих методів загальної анестезії, пацієнтам у випадковому порядку призначали підшкірно еноксапарин 40 МО (група Е) або беміпарин 3500 МО (група Б) кожні 24 години принаймні 10 днів, починаючи через 6 год після завершення хірургічного втручання. У всіх пацієнтів оцінювали можливість наявності ТГВ за допомогою доплерівського ультразвукового картографування нижніх кінцівок. **Результати.** Проводили оцінку стану 78 пацієнтів, серед яких були переважно жінки (83 %), фізичний стан яких за класифікацією ASA розцінювався як ASA II (59 %), ASA III (10 %); тромбогенний ризик за шкалою Капріні 3–4 (помірний) — 58 %, 5–6 (високий) — 29 %, > 6 (занадто високий) — 13 %; демографічні показники й клінічні змінні були подібними між групами. Середній час використання дренажу при операціях на молочній залозі становив 4 дні в обох групах ($p = 0,238$), а у випадку оперативних втручань на органах черевної порожнини — 14 днів у групі Е та 13 днів у групі Б ($p = 0,095$). У жодній групі ТГВ не розвивався. **Висновки.** Використання беміпарину запобігало розвитку ТГВ без вірогідного збільшення кровотечі й розвитку побічних явищ; крім того, вартість беміпарину нижча, ніж еноксапарину. Беміпарин може розглядатися як альтернативний препарат для фармакологічної профілактики ТГВ при ПРХВ.

Ключові слова: тромбоз глибоких вен; фармакопрофілактика; беміпарин; еноксапарин; пластична хірургія

Вступ

Анестезія та хірургічні втручання обумовлюють розвиток протромботичного стану, у той час як хірургічні операції також запускають розвиток запальної реакції. Ці фактори можуть спричинити стан гіперкоагуляції, головним чином у пацієнтів, схильних до нього, таких як носії фактора V Лейдена. Тромбоз глибоких вен (ТГВ) є поширеним і потенційно летальним ускладненням у періопераційному періоді. Патофізіологія цього процесу пов'язана зі змінами тріади Вірхова в пері- та післяопераційній фазі. Венозна тромбоемболія (ВТЕ) починається з ТГВ, який генерується в глибоких венах нижніх кінцівок (гомілки) або таза [1]. У деяких випадках тромб відривається від вени й переміщується в праву частину серця, а звідти в легеневі артерії, унаслідок чого розвивається легенева емболія (ЛЕ) [2]. До розвитку ВТЕ призводять певні фактори, що включають хірургічні втручання, травму, госпіталізацію, іммобілізацію, вагітність, прийом оральних контрацептивів, рак, тривалі безперервні подорожі, похилий вік, ожиріння, куріння, поширені медичні захворювання (такі як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, хронічна запальна хвороба кишечника), автоімунні захворювання (такі як системний червоний вовчак та антифосфоліпідний синдром) або ВТЕ в анамнезі [3, 4], яка також може бути індукована генетичним компонентом [5]. Основна причина смерті обумовлена ЛЕ, вторинною щодо ілеофemorального ТГВ [6, 7]. ТГВ і ЛЕ є основними причинами захворюваності й смерті в пацієнтів хірургічного профілю; така ситуація виникає через те, що ТГВ часто перебігає безсимптомно, погано діагностується і не розпізнається до моменту смерті; крім того, бракує рутинних постмортальних обстежень, і глобальна обізнаність громадськості є вірогідно нижчою щодо ЛЕ (54 %) і ТГВ (44 %), ніж щодо серцевого нападу (88 %) та інсульту (85 %) [8]. Усі ці фактори призводять до помітного зниження захворюваності на ТГВ. У Великій Британії ТГВ є причиною 25 000 смертей щоріч-

но, а по всій Європі загальна кількість випадків ВТЕ, за оцінками, становить 1 100 000 [9]. У США реєструється понад 5 мільйонів цих подій із поширеністю ЛЕ 500 тис. випадків щорічно [10] і смертністю 200 000 випадків [11]. Деякі дані говорять про те, що захворюваність на ТГВ у Мексиці становить 200 000 випадків на рік, причому летальність становить 10 % у пацієнтів із хворобою серця [12]. Sigler-Morales та співавт. [13] з Медичного центру Ла-Раса Мексиканського інституту соціального захисту (IMSS) у Мехіко повідомили про те, що при проведенні 1685 автопсій установлено частоту ЛЕ 15 %, що була прямою причиною смерті у 20 % випадків і опосередкованою — у 62 % випадків.

Беміпарин показаний для лікування гострого ТГВ з ЛЕ або без неї, для профілактики ВТЕ у хірургічних і нехірургічних пацієнтів і для профілактики коагуляції в екстракорпоральному контурі під час гемодіалізу. Враховуючи вищезазначені умови, що свідчать про часткову відсутність мексиканських досліджень щодо фармакологічної профілактики ТГВ у пацієнтів при пластичному й реконструктивному хірургічному втручанні (ПРХВ), ми вирішили порівняти ефективність і безпеку беміпарину, низькомолекулярного гепарину другого покоління (НМГ), із НМГ першого покоління еноксапарином, що є референтним стандартом терапії в нашій країні.

Матеріали та методи

У період із липня 2016 року по квітень 2018 року було вибрано 80 пацієнтів. Ми провели несліпе послідовне дослідження (кожну наступну особу зараховували до іншої групи, ніж попередню), що включало два паралельних режими лікування — еноксапарин (група Е) і беміпарин (група Б). Це дослідження відповідало Гельсінській декларації і загальному закону про охорону здоров'я Мексики. Було отримано дозвіл на проведення дослідження від комітету з питань етики та проведення досліджень на людях Медичного цент-

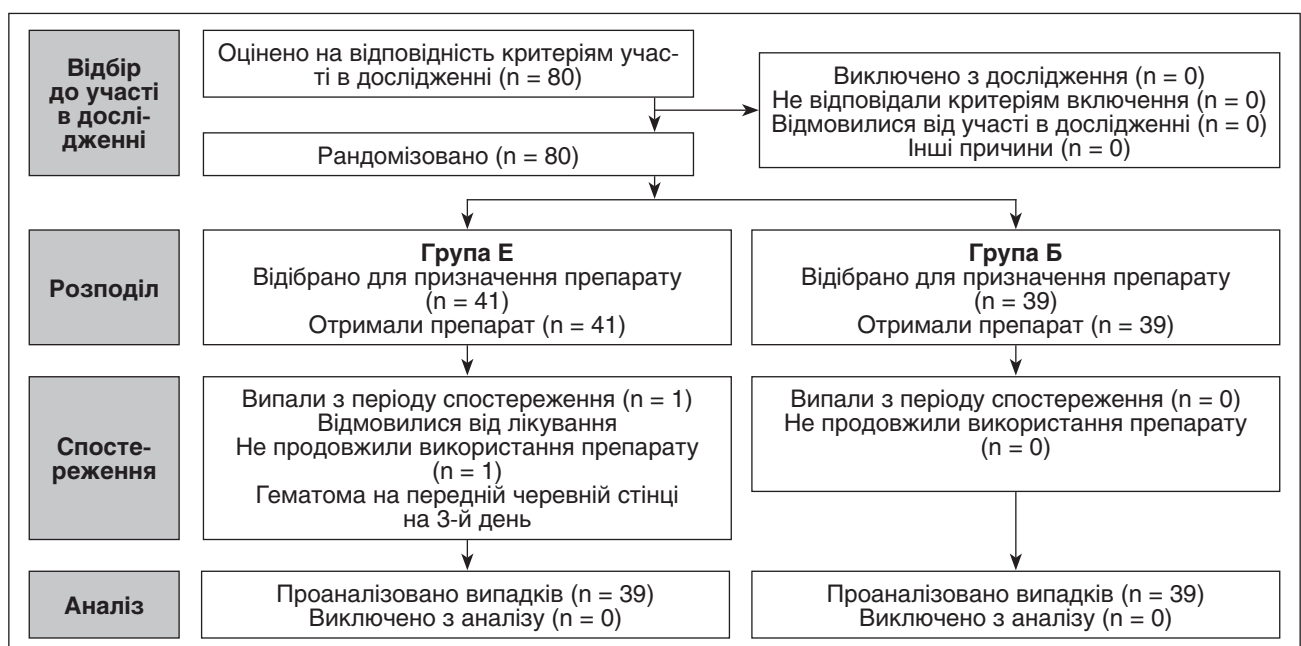


Рисунок 1. Блок-схема дослідження

ру ABC у Мехіко. Дослідження було зареєстровано на сайті <http://www.isrctn.com>; ідентифікаційний номер реєстрації: Міжнародний стандартний номер рандомізованого контрольованого дослідження: ISRCTN (13851176). Зареєстровано 27.08.2019.

Проаналізовано дані 78 осіб (по 39 пацієнтів у кожній групі) (рис. 1).

Проводилася оцінка дорослих пацієнтів (однакового віку або старші від 18 років) після підписання ними інформованої згоди на участь у дослідженні. Пацієнтам було заплановано проведення пластичного й реконструктивного хірургічного втручання із середнім і високим рівнем тромбогенного ризику (3 бали або більше) згідно з класифікацією Капріні [14], що валідована Американським коледжем лікарів грудної клітки (ACCP) для хірургічних втручань і Американським товариством пластичної хірургії (ASPS) для втручань у пластичній і реконструктивній хірургії [15]. Фізичний стан пацієнтів за класифікацією Американського товариства анестезіологів (ASA) розцінювався як ASA I–III. Критерії виключення охоплювали активну кровотечу, індуковану гепарином тромбоцитопенію, кількість тромбоцитів менше від 100 000, ниркову недостатність тяжкого ступеня, коагулопатію, нещодавні внутрішньочерепні оперативні втручання, епідуральну анестезію або люмбальну пункцію протягом останніх 24 годин. Передопераційне обстеження включало загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагуляційні тести й електрокардіограму. Оцінку ТГВ проводили до та після операції з використанням USG Sonosite Doppler Micromax і багаточастотного лінійного перетворювача від 4 до 12 МГц, ультразвукового дослідження нижніх кінцівок у поперечному й поздовжньому розрізах з отриманням зображень як за

сірою, так і за кольоровою шкалою, з пробами Вальсальви й стискуванням усіх поверхневих і глибоких вен, із пошуком тромбозу або рефлюксу в ключових точках. Усі пацієнти отримували загальну збалансовану анестезію, індуковану пропофолом 2 мг/кг, фентанілом 2 пг/кг і рокуронієм 600 пг/кг. Вона підтримувалася безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу й інгаляцією десфлурану або севофлурану та фракціонованим нервово-м'язовим блокатором на вимогу. Інтраопераційний моніторинг включав безперервну електрокардіографію, оцінку кривих швидкості потоку, неінвазивне вимірювання артеріального тиску, пульсоксиметрію, оцінку рівня CO₂ наприкінці видиху, визначення біспектрального індексу, температури тіла й підтримання нервово-м'язової блокади. Через шість годин після закінчення хірургічного втручання пацієнтам було призначено підшкірно еноксапарин 40 МО (група Е) або беміпарин 3500 МО (група Б) кожні 24 години. Лікування НМГ проводили протягом щонайменше 10 днів. Кількісну оцінку післяопераційної кровотечі проводили за допомогою хірургічних дренажів.

Результати

Демографічні дані та дані анамнезу наведені в табл. 1. Серед пацієнтів переважну більшість становили жінки (83 %). Ми виявили 15 випадків (19,23 %) спадкової або набутої тромбофілії. Середній вік пацієнтів у групі Е становив 51 рік, у групі Б — 49 років ($p = 0,916$). Маса тіла й індекс маси тіла (ІМТ) також були схожими між групами. У групі еноксапарину пацієнти мали в анамнезі: серцево-судинні захворювання (43,58 %), шлунково-кишкові захворювання (30,76 %), хронічні захворювання легень (28,20 %), депресію (25,64 %), захворювання щитоподібної залози та ожиріння (по 17,94 %), тром-

Таблиця 1. Вихідні демографічні дані та дані анамнезу

Характеристики	Група Е (n = 39)	Група Б (n = 39)	P
Стать, жінки, n (%)	32 (82,05)	33 (84,61)	0,761*
Вік, років	51,00 (41,25–62,00)	47,00 (42,00–61,00)	0,916*
Маса тіла, кг	65,00 (54,00–77,75)	62,00 (56,00–70,00)	0,610*
ІМТ, кг/м ²	23,00 (21,00–29,75)	23,00 (21,25–25,00)	0,482*
Серцево-судинні захворювання, n (%)	17 (43,58)	9 (23,07)	0,055**
Шлунково-кишкові захворювання, n (%)	12 (30,76)	6 (15,38)	0,107**
Хронічні захворювання легень, n (%)	11 (28,20)	13 (33,33)	0,624**
Депресія, n (%)	10 (25,64)	6 (15,38)	0,262**
Тромбофілія, n (%)	9 (11,53)	6 (7,69)	0,389**
Ожиріння, n (%)	7 (17,94)	3 (7,69)	0,176**
Захворювання щитоподібної залози, n (%)	7 (17,94)	5 (12,82)	0,530**
Цукровий діабет, n (%)	2 (5,12)	2 (5,12)	1,000+
Рак, n (%)	2 (5,12)	3 (7,69)	1,000+
Хронічна ниркова недостатність, n (%)	0 (0,00)	1 (2,56)	1,000+

Примітки: дані наведені у вигляді медіани та відсотків (25–75-й) для кількісних змінних; для якісних змінних наведені частота та пропорція (%); * — сумарний тест Манна — Уїтні; ** — тест хі-квадрат; + — точний тест Фішера.

бофілію (11,53 %), цукровий діабет і рак (по 5,12 %). У групі беміпарину серед захворювань в анамнезі переважали хронічні захворювання легень (33,3 %), далі йшли серцево-судинні захворювання (23,7 %), шлунково-кишкові захворювання та депресія (15,38 %), захворювання щитоподібної залози (12,82 %), рак, ожиріння і тромбофілія (7,69 %), цукровий діабет (5,12 %) і хронічна ниркова недостатність (2,56 %). Порівняння між групами не показало статистичних відмінностей щодо наявних в анамнезі захворювань (табл. 1).

Результати оцінки фізичного стану для всієї вибірки були такими: ASA I (31 %), ASA II (59 %) і ASA III (10 %); тромbogenний ризик за шкалою Капріні був помірним (3–4 бали, 58 %), високим (5–6 балів, 29 %) і дуже високим (> 6 балів, 13 %). Тривалість хірургічного втручання й наркозу, а також види операцій були статистично схожими між групами. Найчастішим видом оперативного втручання були операції на молочних залозах (36 %), за ними йшли комбіновані операції (24,3 %), хірургія голови та шиї (18 %), абдомінопластика (11,5 %) і ліпосакція (10 %). Слід зазначити, що всі пацієнти мали легке й помірне збільшення післяопераційної кровотечі (її кількісну оцінку проводили за допомогою хірургічних дренажів), що не було клінічно вірогідним. У випадках оперативних втручань на молочних залозах термін використання дренажів був середнім — протягом 4 діб, тоді як у пацієнтів після хірургічних втручань на органах черевної порожнини цей термін становив 14 діб (табл. 2). Допплерографічне сканування нижніх кінцівок у всіх пацієнтів продемонструвало відсутність патологічних змін як у глибоких

венах, так і в артеріальній системі. В одного пацієнта з групи еноксапарину виникла гематома на передній черевній стінці через дванадцять годин після абдомінопластики, що потребувало встановлення хірургічного дренажу. Антикоагулянтну терапію призупинили на третій день, і подальших ускладнень не було. Інший пацієнт чоловічої статі з тієї ж групи відмовився від лікування на другий день. Обидва випадки були виключені з аналізу результатів дослідження.

Серед 15 пацієнтів, у яких була діагностована тромбофілія, переважали жінки (93 %). Найчастішим діагнозом була неуточнена тромбофілія (40 %), далі за нею за частотою йшли гіпергомоцистемія (20 %) та інші види тромбофілії (13 %). Статистично вірогідних відмінностей між групами встановлено не було (табл. 3).

Ми узагальнили дані літератури за останні 8 років щодо хірургічних втручань із використанням НМГ або нефракціонованого гепарину (НФГ), що включали ризик тромбогенезу середнього й високого ступеня (≥ 3) відповідно до класифікації Капріні в декількох випадках пластичної хірургії, і їх впливу на ТГВ, ЛЕ і розвиток гематоми [16–23] (табл. 4).

Обговорення

Тромботичні ускладнення внаслідок хірургічних втручань найчастіше виникають у разі виконання пластичних і реконструктивних операцій, а також ортопедичних, онкологічних втручань та операцій на органах малого таза. За даними АССР, третина з 200 000 випадків смерті за рік, пов'язаних з ТГВ, розвивається після хірургічних операцій [24]. За даними ASPS 2001 року,

Таблиця 2. Оціночні шкали й хірургічні характеристики

Категорії	Група Е (n = 39)	Група Б (n = 39)	P
Фізичний статус ASA I, n (%)	12 (30,76)	12 (30,76)	1,000**
ASA II, n (%)	22 (56,41)	24 (61,53)	0,645**
ASA III, n (%)	5 (12,82)	3 (7,69)	0,712**
Ризик за шкалою Капріні 3–4 бали, n (%)	19 (48,72)	25 (64,10)	0,171**
> 5 балів, n (%)	20 (51,28)	14 (35,89)	0,513**
Тривалість оперативного втручання, хв	235,00 (166,25–285,00)	225,00 (190,00–277,50)	0,857*
Тривалість анестезії, хв	260,00 (196,25–320,00)	255,00 (210,00–303,75)	0,799*
Тип оперативного втручання, n (%)			
Молочні залози	12 (30,76)	16 (41,02)	0,345**
Черевна порожнина	2 (5,12)	7 (17,94)	0,154**
Ліпосакція	5 (12,82)	3 (7,69)	0,712**
Голова та шия	8 (20,51)	6 (15,38)	0,555**
Комбіноване	12 (30,76)	7 (17,94)	0,187**
Тривалість наявності встановлених дренажів (дні)			
Молочні залози	4 (3,50–4,00)	4 (3,00–4,00)	0,238*
Черевна порожнина	14 (14,00–14,00)	13 (12,00–13,25)	0,059*

Примітки: дані наведені у вигляді медіани та відсотків (25–75-й) для кількісних змінних; для якісних змінних наведені частота та пропорція (%); * — сумарний тест Манна — Уїтні, ** — тест хі-квадрат.

Таблиця 3. Типи тромбофілії, n (%)

Характеристики	Група Е (n = 9)	Група Б (n = 6)	Р
Стать, жінки	9 (100)	6 (83,3)	0,143*
Тип тромбофілії			
АФЛС ^а	1 (11,1)	1 (16,6)	1,000 ⁺
Фактор V Лейдена	1 (11,1)	1 (16,6)	1,000 ⁺
ГГЦЕ ^б	1 (11,1)	2 (33,3)	1,000 ⁺
Мутація МТГФР	1 (11,1)	1 (16,6)	1,000 ⁺
НТ	4 (44,4)	2 (33,3)	0,651*
СЧВ ^с	1 (11,1)	1 (16,6)	1,000 ⁺

Примітки: дані наведені у вигляді частоти та пропорції (%); АФЛС — антифосфоліпідний синдром; ГГЦЕ — гіпергомоцистеїнемія; МТГФР — метилентетрагідрофолатредуктаза; НТ — неуточнена тромбофілія; СЧВ — системний червоний вовчак; * — тест хі-квадрат; ⁺ — точний тест Фішера; ^{а, б, с} — в одного пацієнта в групі Б були АФЛС, ГГЦЕ, СЧВ.

Таблиця 4. Дослідження профілактики ТГВ у пацієнтів, яким виконувалися пластичні й реконструктивні хірургічні операції

Джерела	Тип дослідження	Кількість учасників	Втручання	Результати		
				ТГВ	ЛЕ	Гематома
Hatef [16]	Проспективне «випадок — контроль»	360 пацієнтів, яким виконували ексцизійну корекцію контурів тіла, Капріні ≥ 3	НМГ 30 мг 2 р/д + ДПК (n = 137)	4,38 %		7,3 %
			ДПК (n = 221)	5,88 %		0,5 %
Seruya [17]	Ретроспективне когортне	120 пацієнтів пластичної хірургії, Капріні > 4	ППК/ЕП (n = 48)			
			ППК/ЕП + АСК (n = 24)			
			НМГ або НФГ + ППК/ЕП (n = 60)	6,7 %	0,8 %	12,5 %
			НМГ або НФГ + ППК/ЕП + АСК (n = 26)			
Panucci [18]	Ретроспективне когортне мультицентрове	1458 пацієнтів пластичної хірургії, Капріні ≥ 3	Еноксапарин 40 мг на добу	↓0,61 до 0,32 % ^а (ТГВ) = 1,22 до 1,20 % ^б (ТГВ)		
			Еноксапарин 30 мг 2 р/д (IMT > 40)	↓2,55 до 1,15 % ^с (ТГВ) ↓8,54 до 4,07 % ^д (ТГВ)		
Panucci [19]	Ретроспективне когортне мультицентрове	3681 пацієнт пластичної хірургії, Капріні ≥ 3	НМГ 40 мг 1 р/д або 30 мг 2 р/д (IMT > 40) + ДПК (n = 1567)			3,38 %
			ДПК (n = 2114)			2,65 %
Keith [20]	Ретроспективне когортне мультицентрове	300 хірургічних втручань із реконструкції молочних залоз із вільним клаптом або розширювачем тканини	НМГ 30 мг + ДПК (n = 137)			4,5 %
			ДПК (n = 221)			2,5 %
Michaels [21]	Ретроспективне когортне мультицентрове	546 випадків хірургічних втручань із корекції тіла в пацієнтів із масивним зниженням маси тіла	НМГ 30 мг 2 р/д + ДПК (n = 212)		0,18 %	6,60 %
			ДПК (n = 334)			4,57 %
Campbell [22]	Ретроспективне когортне	151 хірургічне втручання з абдомінопластики	Еноксапарин 40 мг 2 р/д + ДПК (n = 50)			
			НФГ 5000 ОД + ДПК (n = 101)			1 %
Konoeda [23]	Проспективне «випадок — контроль»	35 пацієнтів із реконструктивними операціями на молочних залозах	ППК/ЕП (n = 35)	31,4 %	0,35 %	

Примітки: ППК — переривчаста пневматична компресія; ЕП — еластичні панчохи; АСК — ацетилсаліцилова кислота; НМГ — низькомолекулярний гепарин; НФГ — нефракціонований гепарин; ДПК — девайс послідовної компресії; ^а — Капріні 3–4, ^б — Капріні 5–6, ^с — Капріні 7–8, ^д — Капріні > 8.

було 18 000 випадків ТГВ за рік у пацієнтів, яким виконувалися ПРХВ, частка цього показника коливалася від 0,5 до 2 % [25]. Хоча даний показник може здаватися низьким, ці цифри наведені лише стосовно пацієнтів із наявними симптомами, а приблизно дві третини пацієнтів із ТГВ є клінічно безсимптомними, що призводить до значної затримки діагностики й лікування [26]. Протягом останніх двох десятиліть спостерігається значне зростання частоти ПРХВ, що частково пояснюється потребою дорослого населення (переважно жінок) у покращанні особистого іміджу й підвищенні самооцінки. Згідно з опитуванням Міжнародного товариства естетичної пластичної хірургії, Мексика посідає третє місце за потребою в ПРХВ на американському континенті й четверте — у всьому світі [27]. На жаль, основною причиною тромбоемболії є недотримання загальноновизнаних рекомендацій щодо профілактики цієї патології. Велика кількість повідомлень у Канаді та США демонструє, що у 68 % випадків ТГВ не було проведено профілактичних заходів [28, 29]. Серед усіх пацієнтів, які перенесли будь-яку хірургічну операцію без проведення тромбoproфілактики, майже п'ята частина має безсимптомний ТГВ; серед них у 90 % випадків має місце спонтанний лізис тромбів і в 10 % може розвинутися ЛЕ, яка в 30 % випадків призводить до летального кінця протягом першої години [28]. При ПРХВ частота ВТЕ серед пацієнтів, які перенесли операції на голові та шиї, становить 27,5 %, серед пацієнтів з опіками — 23 %, у пацієнтів, яким виконували абдомінопластику, — 4,2 %, у випадку реконструктивної операції на молочних залозах — 1,32 %, у пацієнтів, яким проводилася ліпосакція, — 0,59 % [30]. ВТЕ є певним навантаженням щодо стану здоров'я, оскільки потребує проведення тривалої антикоагулянтної терапії і несе істотний ризик посттромботичного синдрому, посттромботичної хронічної легеневої гіпертензії та рецидиву ВТЕ. Щорічний рівень смертності в результаті ВТЕ становить 20–25 % [31].

Понад 40 років тому класичне багатоцентрове дослідження, проведене Kakkar та співавт. (1975) у 28 медичних центрах із залученням більше ніж 4000 пацієнтів хірургічного профілю, продемонструвало, що малі дози ультрафракціонованого гепарину (УФГ) знижують показник ТГВ з 24,7 % у групі плацебо до 7,7 % у групі гепарину з відповідним зниженням частоти фатальної ЛЕ з 0,8 до 0,1 % [32]. Ще більш показовими були результати метааналізу, проведеного Collins через 13 років за участю 13 000 пацієнтів у 70 медичних центрах, який підтвердив результати попереднього дослідження: частота ТГВ знизилася з 22,4 до 9 % при застосуванні УФГ у пацієнтів загальної, гінекологічної, ортопедичної та урологічної хірургії, коли в черговий раз частота фатальної ЛЕ знизилася з 0,9 % у контрольній групі до 0,3 % у групі використання гепарину [33]. Через 17 років (2005) Naas та співавт. повідомили про результати подвійного сліпого рандомізованого порівняльного дослідження між УФГ і НМГ (цептопарин) у 23 078 хірургічних пацієнтів, у якому частота фатальної ЛЕ становила 0,15 % [34]. Протягом усіх цих років на декількох консенсусних конференціях було зроблено

висновок про те, що пацієнтам із високим рівнем ризику слід призначати антикоагулянти. Останні консенсусні рекомендації (2012 р.) вказують, що частота ТГВ без проведення профілактики становить від 40 до 80 %, і у деяких із цих пацієнтів без проведення профілактики частота ЛЕ підвищується до 5 % [24, 35, 36]. Слід припустити, що після всіх цих років, беручи до уваги дані, накопичені в дослідженнях у всьому світі, профілактику ТГВ слід застосовувати в усіх пацієнтів хірургічного профілю з високим ризиком. Десять років тому було проведено багатонаціональне мультицентрове дослідження ENDORSE за участю 358 лікарень у 32 країнах, у якому на вибірці з 30 827 пацієнтів хірургічного профілю було встановлено, що ризик розвитку ТГВ становив 64 %, і лише 59 % пацієнтів отримували адекватну антитромботичну профілактику [37]. Профілактика ТГВ залишається важливим питанням у спільноті пластичної хірургії; однак щодо його профілактики в пацієнтів, яким проводяться найбільш поширені хірургічні втручання, консенсус є недостатнім. Беміпарин є НМГ другого покоління, який менш вивчений, ніж гепарин. У Європі в дослідженні, проведеному Kakkar та співавт., 298 пацієнтів із тотальною заміною стегнового суглоба були рандомізовані в групи введення 3500 ОД беміпарину кожні 24 год або 5000 ОД УФГ двічі на день, за дві години до операції і протягом 8–12 днів одразу після операції. Беміпарин продемонстрував більшу ефективність, ніж УФГ, при оцінці за допомогою венографії при однаковому профілі безпеки [38]. Хоча це дослідження проводилось у пацієнтів ортопедичного профілю, ми застосовували одну і ту ж дозу 3500 ОД кожні 24 год і не спостерігали тромбозу при проведенні венозної доплерографії замість венографії. В іншому багатоцентровому дослідженні, виконаному Navarro та співавт., пацієнтів, яким виконували протезування колінного суглоба (381 особа), розподілили на 2 групи для отримання або 3500 ОД беміпарину через 6 год після операції, або 40 ОД еноксапарину за 12 год до операції. Потім ці дози продовжували вводити кожні 24 год. Частота ТГВ становила 32,1 % у групі беміпарину та 36,9 % у групі еноксапарину, різниця абсолютного ризику становила 4,6 % на користь беміпарину, масивні кровотечі спостерігалися в 3 пацієнтів у кожній групі, випадків смерті зафіксовано не було. Це дослідження показало, що щодо профілактики ТГВ використання беміпарину в післяопераційному періоді настільки ж ефективне, як і використання еноксапарину до операції [39]. Більше того, беміпарин застосовували в такій же дозі, з тими ж термінами введення та тривалістю. У нашому дослідженні таких відмінностей на користь беміпарину не спостерігалося; проте при використанні антикоагулянту ми також не спостерігали жодної масивної кровотечі. В іншому дослідженні Sayed 100 тяжкохворим пацієнтам з високим ризиком ТГВ було призначено 3500 ОД беміпарину або 40 ОД еноксапарину, період спостереження становив 60 днів. ТГВ спостерігався у 2 пацієнтів у групі беміпарину (4 %) і 10 пацієнтів у групі еноксапарину (20 %) ($p < 0,05$). ЛЕ розвивалася в 7 пацієнтів (14 %) у групі еноксапарину, і її не було в жодному випадку в групі

беміпарину ($p < 0,05$); не зафіксовано жодного випадку смерті в обох групах [40]. У 2014 році Briones та співавт. було проведено дослідження в General Hospital of the Secretary of Health in Mexico City, у якому брали участь пацієнти акушерського профілю в критичному стані з високим ризиком ТГВ; 25 пацієнтів отримували 3500 ОД беміпарину на добу; не було жодного випадку ТГВ, смерті або несприятливих ефектів. Дослідники дійшли висновку, що фармакологічний профіль беміпарину дозволяє розглядати його як препарат першої лінії [41]. Хоча ці два дослідження продемонстрували такі самі ефекти при використанні тієї ж дози беміпарину, що й у нашому дослідженні, їх не можна порівняти, оскільки в них не проводилося жодної хірургічної операції. У нашому дослідженні не було документально зафіксовано випадків ТГВ у будь-кого з пацієнтів обох груп; лише в одного пацієнта з групи еноксапарину (2,56 %) виникла гематома черевної стінки після абдомінопластики, що потребувала хірургічного дренивання. Безперечно, щоб додати більше клінічних доказів щодо ефективності беміпарину як альтернативного препарату в профілактиці й лікуванні пацієнтів із високим ризиком ТГВ, потрібні додаткові дослідження як у пластичній, так і реконструктивній хірургії і при інших хірургічних втручаннях. Castañeda та співавт. провели ретроспективне когортне дослідження з метою виявлення пацієнтів з тромбофілією в ABC Medical Center в Мехіко. Вони встановили, що за 6 років 3010 з 15 485 досліджень тромбофілії, проведених на 3893 пацієнтах, були позитивними (19,4 %). Цей високий відсоток позитивних випадків тромбофілії може бути пояснений особливостями пацієнтів: усі вони були пацієнтами високого ризику [42]. У нашому дослідженні ми виявили схожу частоту випадків тромбофілії (19,23 %). Можливо, це пов'язано з генетичним фоном пацієнтів нашої лікарні, де серед пацієнтів мало європеоїдного компонента (тромбофілія є рідкісним захворюванням серед більшості популяції метисів у нашій країні). Це можна розцінювати як епідеміологічний результат, що потребує майбутніх досліджень для підтвердження. Нарешті, недостатньо клінічних доказів для надання рекомендації щодо оптимальної тривалості тромбопрофілактики з використанням НМГ. На основі результатів деяких рандомізованих подвійних сліпих клінічних досліджень, які показали ефективність і безпеку НМГ у профілактиці ТГВ і ЛЕ, НМГ у даний час широко рекомендуються для використання в умовах стаціонару [43–45]. Однак у деяких пацієнтів ризик ТГВ може зберігатися протягом декількох тижнів [46–48] після виписки з лікарні. Це пацієнти, які перенесли операцію з приводу раку органів малого таза або черевної порожнини, у яких вдвічі підвищений ризик розвитку ТГВ і втричі вищий ризик розвитку фатальної ЛЕ порівняно з пацієнтами, яким проводяться оперативні втручання в таких же ділянках тіла, але не з приводу раку [49, 50]. Метааналіз трьох рандомізованих досліджень, одного подвійного сліпого і двох відкритих досліджень, у який були включені 1104 пацієнти з раком і без нього, показав, що в пацієнтів, які отримували розширену тромбопрофілактику НМГ

протягом одного місяця, реєструвалося вірогідне зниження проксимального й загального ТГВ порівняно з пацієнтами, які отримували тромбопрофілактику лише в умовах стаціонару [51]. Додаткові клінічні дані повідомили Kakkar та співавт. у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 626 пацієнтів, які перенесли операцію з приводу раку органів черевної порожнини й таза і які отримували 3500 ОД беміпарину один раз на день протягом 8 днів. Вони були рандомізовані у 2 групи, після чого одна група отримувала беміпарин, а інша — плацебо ще протягом 20 днів; у групі беміпарину спостерігалось відносне зниження ризику на 82,4 % (95% ДІ 21,5–91,6 %, $p = 0,010$) без вірогідного збільшення частоти кровотечі [52]. У дослідженні, проведеному в США у 2011 році Clavijo-Alvarez та співавт., проводили опитування електронною поштою 4081 зареєстрованого члена Американського товариства пластичної хірургії; було отримано 596 повних відповідей (14,6 %). Серед опитуваних пластичних хірургів 83 % займалися приватною практикою, 17 % — академічною роботою. Про випадки ТГВ повідомили 40 % опитаних хірургів, 34 % повідомили про ЛЕ, а 7 % повідомили про летальні випадки в післяопераційному періоді внаслідок ЛЕ; 39–48 % повідомили, що не проводили жодної профілактики ТГВ своїм пацієнтам. Найпоширенішою причиною відсутності проведення будь-якої рутинної профілактики був страх виникнення кровотечі (84 %), що обумовлений відсутністю конкретних доказів у практиці пластичної хірургії. Вчені-хірурги проводили фармакопрофілактику в більшій кількості випадків, ніж хірурги-практики ($p < 0,05$) [53]. Аналогічне дослідження було проведено в Данії у 2016 році Nielsen та співавт. За допомогою електронної пошти було проведено опитування лікарів у 42 клініках — 8 муніципальних і 34 приватних; у результаті було отримано відповіді з усіх муніципальних і 13 приватних клінік. Загалом 89 % учасників заявили, що мають рекомендації щодо профілактики ТГВ (100 % муніципальних клінік, 85 % приватних). Найбільш частими заходами профілактики є адекватне положення тіла пацієнта, використання еластичних панчіх для компресії і рання мобілізація (68 %). У жодному випадку не повідомлялося про використання переривчастих пневматичних компресійних панчіх. Найбільш частою фармакологічною профілактикою було призначення НМГ у післяопераційному періоді (37 %) з попереднім передопераційним введенням (21 %). Про використання фармакологічної профілактики повідомили всі муніципальні установи й лише половина приватних клінік (54 %); чотири приватні клініки згадали про використання інших способів профілактики. У тих випадках, коли профілактика ТГВ не проводилася, аргументи були аналогічними тим, які повідомлялися в США: страх перед виникненням кровотечі, відсутність доказів щодо використання в пластичній хірургії, а також деякі фінансові аспекти. Понад чверть хірургів (26 %) повідомили, що за останні 5 років зустрічали принаймні один випадок ТГВ — 33 % у муніципальних клініках і 23 % у приватних клініках, але не було жодного летального випадку [54]. У дослідженні було на-

голошено, що не слід ігнорувати ризик розвитку ТГВ у пластичній хірургії і що необхідні переконливі докази для встановлення моделей стратифікації ризику, а також реалізації планів інституційної профілактики. В ABC Medical Center у Мехіко, що є приватним закладом, наша спеціальна група хірургів дотримувалася рекомендацій щодо профілактики ТГВ, наданих консенсусом АССР у 2012 році [24]. Лікування еноксапарином було розцінено як найкраще порівняльне втручання, оскільки цей НМГ першого покоління в нашій країні широко вивчався в усьому світі за різними клінічними сценаріями протягом останніх трьох десятиліть. Табл. 4 включає єдине проспективне дослідження «випадок — контроль» з використання фармакопрофілактики ТГВ еноксапарином (Hatef, 2008) [16], де вірогідна різниця (жодного випадку тромбозу) порівняно з контрольною групою була лише в пацієнтів, яким проводилася абдомінопластика. Це узгоджується з нашими результатами щодо відсутності тромбогенних подій при застосуванні еноксапарину. Немає досліджень з використання беміпарину в пацієнтів пластичної хірургії, які б можна було порівняти з нашими даними.

Хоча існує консенсус щодо стійкого антикоагулянтного ефекту в пацієнтів із високим ризиком, необхідні подальші дослідження для визначення оптимального часового діапазону для підтримуючої фармакологічної профілактики в цих пацієнтів. Тромбоемболічна хвороба є провідною причиною захворювань і смерті в госпіталізованих хірургічних і нехірургічних пацієнтів у всьому світі. Незважаючи на те, що протягом останніх десятиліть у кількох дослідженнях повідомлялася інформація щодо епідеміології, виявлення, профілактики й лікування ТГВ у хірургічних пацієнтів, значна частина хірургів досі утримується від проведення адекватних протекторних заходів у пацієнтів з високим ризиком ТГВ. Численні дослідження показали, що використання адекватної тромбоемболічної профілактики є безпечним та ефективним як із терапевтичного, так і з фінансового боку. Незважаючи на ці дані, профілактика ТГВ часто далека від адекватної, тому необхідно прийняти шкали оцінки тромбогенного ризику для всіх госпіталізованих хірургічних пацієнтів (Капріні), а також нехірургічних пацієнтів (Падуа) для того, щоб впровадити протоколи з профілактики для зниження високих показників захворюваності та смертності. Ступінь антикоагуляції і тривалість профілактики залишаються проблемою для впровадження настанов з антитромботичної терапії через низьку обізнаність щодо ризиків післяопераційного тромбозу на додаток до проблем з кровотечею і складності антикоагуляції з використанням наявних препаратів. У даний час існує безліч методів і терапевтичних варіантів лікування при різних ступенях ризику ТГВ, що передбачає невеликі, але важливі диференційні ефекти, які слід враховувати. Антикоагулянти підвищують ризик кровотечі, тому необхідно адаптувати стратегії лікування, що включають етіологію, ризик, користь, вартість і вподобання пацієнта. Хоча було досягнуто значного прогресу, необхідні подальші дослідження для розуміння окремих ризиків у пацієнтів для прийняття ідеальних рішень щодо лікування.

Висновки

У цьому дослідженні беміпарин адекватно запобігав розвитку ТГВ під час гострого післяопераційного періоду в пацієнтів з помірним і високим рівнем тромбогенного ризику, яким проводилися ПРХВ. При цьому не було клінічно вірогідного збільшення частоти післяопераційних кровотеч і не розвивалися будь-які побічні ефекти. Усі пацієнти повідомили про відсутність дискомфорту від підшкірного введення препарату; а співвідношення «ціна/користь» робить беміпарин серйозним конкурентом еноксапарину. Беміпарин можна розглядати як альтернативний препарат для профілактики ТГВ у пацієнтів, які мають вірогідний тромбогенний ризик при проведенні ПРХВ. Хоча в літературі є суперечливі дані щодо проведення фармакопрофілактики в амбулаторних пацієнтів, з огляду на результати нашого дослідження й рекомендації інших авторів ми переконані, що дана категорія пацієнтів має отримати таке лікування. Кожному пацієнту слід проводити медикаментозне лікування з урахуванням тромбогенного ризику, анамнезу, клінічного стану та виду оперативного втручання.

Список літератури

1. Kearon C. *Natural history of venous thromboembolism. Circulation.* 2003. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78>.
2. Piazza G., Goldhaber S.Z. *Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. Circulation.* 2006. 114(2). e28-e32.
3. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch. Intern. Med.* 2000. 160(6). 809-815.
4. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H., Petterson T.M., Bailey K.R., Melton L.J. 3rd. *Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann. Intern. Med.* 2005. 143(10). 697-706.
5. Larsen T.B., Sorensen H.T., Skytthe Johnsen S.P., Vaupel J.W., Christensen K. *Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. Epidemiology.* 2003. 14(3). 328-332.
6. Hunt B.J. *The prevention of hospital-acquired venous thromboembolism in the United Kingdom. Br. J. Haematol.* 2009. 144(5). 642-652.
7. Zhu T.I., Martinez J. *Emmerich, venous thromboembolism: risk factors for recurrence. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. 29(3). 298-310.
8. Wendelboe A.M., Raskob G.E. *Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circ. Res.* 2016. 118(9). 1340-1347.
9. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G., Greer I.A., Heit J.A., Hutchinson J.L., Kakkar A.K., Mottier D., Oger E., Samama M.M., Spannagl M., VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). *Venous thromboembolism (VTE) in Europe The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb. Haemost.* 2007. 98(4). 756-764.
10. Carrier M., Le Gal G., Wells P.S., Rodger M.A. *Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann. Intern. Med.* 2010. 152(9). 578-589.

11. Tagalakis V., Patenaude V., Kahn S.R., Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am. J. Med.* 2013. 126(9). 832e13-21.
12. Pulido T., Aranda A., Zevallos M.A., Bautista E., Martinez-Guerra M.L., Santos L.E., Sandoval J. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease: an autopsy study. *Chest.* 2006. 129(5). 1282-1287.
13. Sigler-Morales L., Romero T., Meillón L.A., Gutiérrez L., Aguirre García J., Esparza C. Pulmonary thromboembolism in autopsies over 10 years. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 1996. 34. 7-11.
14. Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis. Mon.* 2005. <https://doi.org/10.1016/j.dismamonth.2005.02.003>.
15. Pannucci C.J., Bailey S.H., Dreszer G., Fisher Wachtman C., Zumsteg J.W., Jaber R.M., Hamill J.B., Hume K.M., Rubin J.P., Neligan P.C., Kallianen L.K., Hoxworth R.E., Pusic A.L., Wilkins E.G. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.018>.
16. Hatef D.A., Kenkel J.M., Nguyen M.Q., Farkas J.P., Abtahi F., Rohrich R.J., Brown S.A. Thromboembolic risk assessment and the efficacy of enoxaparin prophylaxis in excisional Body contouring surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008. 122. 269-279.
17. Seruya M., Venturi M.L., Iorio M.L., Davison S.P. Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis in highest risk plastic surgery patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31818dbffid>.
18. Panucci C.J., Dreszer G., Wachtman C.F., Bailey S.H., Portschi P.R., Hamill J.B., Hume K.M., Hoxworth R.E., Rubin J.P., Kallianen L.K., Pusic A.L., Wilkins E.G. Postoperative enoxaparin prevents symptomatic venous thromboembolism in high risk plastic surgery patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011. 128. 1093-1103.
19. Panucci C.J., Wachtman C.F., Dreszer G., Bailey S.H., Portschi P.R., Hamill J.B., Hume K.M., Hoxworth R.E., Kallianen L.K., Rubin J.P., Pusic A.L., Wilkins E.G. The effect of post-operative enoxaparin on risk for re-operative hematoma. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012. 129. 160-168.
20. Keith J.N., Chong T.W., Davar D., Moore A.G., Morris A., Gimbel M.L. The timing of prophylaxis low-molecular-weight-heparin administration in breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2013. 132. 279-284.
21. Michaels J., Coon D., Mulvey C.L., Rubin J.P. Venous thromboembolism prophylaxis in the massive weight loss patient: relative risk of bleeding. *Ann. Plast. Surg.* 2015. 74. 699-702.
22. Campbell W., Pierson J., Cohen-Shohet R., Mast B.A. Maximizing chemoprophylaxis against venous thromboembolism in abdominoplasty patients with the use of preoperative heparin administration. *Ann. Plast. Surg.* 2014. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000132>.
23. Konoeda H., Yamaki T., Hamahata A., Ochi M., Osada A., Hasegawa A., Kirita M., Sakurai H. Incidence of deep vein thrombosis in patients undergoing breast reconstruction with autologous tissue transfer. *Phlebology.* 2016. <https://doi.org/10.1177/0268355516680427>.
24. Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M., Karanicolas P.J., Arcelus J.I., Heit J.A., Samama C.M. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012. 141(2 Suppl.). e227S-e277S.
25. Young V.L., Watson M.E. The need for venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in plastic surgery. *Aesthet. Surg. J.* 2006. <https://doi.org/10.1016/j.asj.2006.02.001>.
26. Campbell W., Pierson J., Cohen-Shohet R., Mast B.A. Maximizing chemoprophylaxis against venous thromboembolism in abdominoplasty patients with the use of preoperative heparin administration. *Ann. Plast. Surg.* 2014. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000132>.
27. Campbell C.A., Restrepo C., Navas G., Vergara I., Peluffo L. Plastic surgery medical tourism: a review of 658 international patients and 1,796 cosmetic surgery procedures. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2019. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002233>.
28. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012. 379(9828). 1835-1846.
29. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.K., Deslandes B., Huang W., Zayaruzny M., Emery L., Anderson F.A. Jr. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE STUDY): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60202-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60202-0).
30. Miszkiewicz K., Perreault I., Landes G., Harris P., Sampalis J., Dionyssopoulos A., Nikolis A. Venous thromboembolism in plastic surgery: incidence, current practice and recommendations. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2009. 62. 580-588.
31. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.K., Deslandes B., Huang W., Zayaruzny M., Emery L., Anderson F.A. Jr, Investigators ENDORSE. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60202-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60202-0).
32. Kakkar V.V., Corrigan T.P., Fossard D.P., Sutherland I., Shelton M.G., Thirlwall J. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet.* 1975. 12(2). 45-51.
33. Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S., Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N. Engl. J. Med.* 1988. 318(18). 1162-1173.
34. Haas S., Wolf H., Kakkar A.K., Fareed J., Encke A. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin. *Thromb. Haemost.* 2005. 94(4). 814-819.
35. Gallus A.S., Hirsh J., O'Brien S.E., McBride J.A., Tuttle R.J., Gent M. Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. *JAMA.* 1976. 235(18). 1980-1982.
36. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W., Ray J.G. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004. 126 (3 Suppl.). 338s-400s.
37. Musial J., Sydor W.J., Investigators-Poland ENDORSE. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting—results of the ENDORSE study in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008. 118(10). 555-561.
38. Kakkar V.V., Howes J., Sharma V., Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment groupm. *Thromb. Haemost.* 2000. 83(4). 523-529.
39. Navarro-Quilis A., Castellet E., Rocha E., Paz-Jimenez J., Planes A. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxa-

parin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2003. 1(3). 425-432.

40. Abbas M.S. Bemiparin versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism among intensive care unit patients. *Indian J. Crit. Care Med.* 2017. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJC-CM_23_17.

41. Briones-Vega C., Viruez-Soto J.A., Vallejo-Narváez C.M., Nieto-Anaya N.M., Briones-Garduño J.C., Díaz-De León-Ponce M.A. Bemiparina en obstetricia crítica. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2014. 37(4). 266-270.

42. Castañeda-Gaxiola R., Munive-Lima M.R., Meillón-García L.A., Rish-Fein L., Sigler-Morales L., Prieto-Olivares P. Trombosis Venosa asociada a trombofilias. Revisión y reporte de casos. *Revista Mexicana de Angiología.* 2017. 45(2). 73-79.

43. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R., Colwell C.W. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008. 133 (6 Suppl.). 381-453.

44. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K., Breddin H.K., Goldhaber S.Z., Hull R., Kakkar V.V., Michiels J.J., Myers K., Samama M., Sasahara A., Kalodiki E. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Int. Angiol.* 2006. 25(2). 101-161.

45. Nicolaides A.N., Fareed J., Kakkar A.K., Comerota A.J., Goldhaber S.Z., Hull R., Myers K., Samama M., Fletcher J. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2013. 19(2). 116-118.

46. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J.I., Balaban E.P., Clarke J.M., Flowers C.R., Francis C.W., Gates L.E., Kakkar A.K., Key N.S., Levine M.N., Liebman H.A., Tempero M.A., Wong S.L., Somerfield M.R., Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J. Clin. Oncol.* 2015. 33(6). 654-656.

47. Huber O., Bounameaux H., Borst F., Rohner A. A post-operative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch. Surg.* 1992. <https://doi.org/10.1001/arch-surg.1992.01420030076014>.

48. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., Scarpa R.M., Tonelli F., Bonizzoni E., Moia M., Parazzini F., Rossi R., Sonaglia F., Valarani B., Bianchini C., Gussoni G. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann. Surg.* 2006. 243(1). 89-95.

49. White R.H., Zhou H., Romano P.S. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *J. Thromb. Haemost.* 2003. 90(3). 446-455.

50. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005. 6(6). 401-410.

51. Bottaro F.J., Elizondo M.C., Doti C., Bruetman J.E., Perez Moreno P.D., Bullorsky E.O., Ceresetto J.M. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2008. <https://doi.org/10.1160/th07-12-0759>.

52. Kakkar V.V., Balibrea J.L., Martinez-Gonzalez J., Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J. Thromb. Haemost.* 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03892.x>.

53. Clavijo-Alvarez J.A., Pannucci C.J., Oppenheimer A.J., Wilkins E.G., Rubin J.P. Prevention of venous thromboembolism in body contouring surgery: a national survey of 596 ASPS surgeons. *Ann Plast Surg.* 2011. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e3181e35c64>.

54. Nielsen L.J., Matzen S.H. Venous thromboembolism prophylaxis in plastic surgery: a survey of the practice in Denmark. *J Plast Surg Hand Surg.* 2017. <https://doi.org/10.1080/2000656X.2016.1195745>.

Оригінал статті надрукований
у Springer Nature and International Society
of Aesthetic Plastic Surgery, грудень 2019 ■

Francisco Revilla-Peñaloza^{1,4}, Paul Jay Olsoff-Pagovich², Jose Ramon Ochoa-Gomez², Roberto Castaneda-Gaxiola³, Ángel Iván Rubio-Gayosso⁴, Guillermo Ceballos⁴, Juan Arcadio Molina-Guarneros⁵

¹ Anesthesiology Service, American British Cowdray Santa Fe Medical Center, No. 154 Carlos Graef Fernandez Av., Santa Fe, Del. Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

² Plastic and Reconstructive Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

³ Angiology and Vascular Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

⁴ Sección de Estudios de posgrado, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón, Mexico City, Mexico

⁵ Pharmacology Department, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Colonia Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, Mexico City, Mexico

Рандомизированное исследование медикаментозной профилактики тромбозов глубоких вен бемипарином и эноксапаринем у пациентов с умеренным и высоким уровнем тромбогенного риска, которым проводятся пластические и реконструктивные хирургические вмешательства

Резюме. Актуальность. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) — распространенное осложнение послеоперационного периода, характеризующееся гиперкоагуляцией, поражением сосудистого эндотелия и стазом крови. Его частота заметно увеличивается в пери-/послеоперационной фазе хирургических вмешательств. Легочная эмболия, вторичная по отношению к илеофemorальному ТГВ, является частой причиной смерти. **Материалы и методы.** Были выбраны взрослые пациенты, которым запланировано проведение пластического и ре-

конструктивного хирургического вмешательства (ПРХВ) со средним и высоким уровнем тромбогенного риска. Мы оценивали эффективность и безопасность бемипарина по сравнению с эноксапаринем, которые назначались как средство фармакологической профилактики ТГВ. Придерживаясь сбалансированных методов общей анестезии, пациентам в случайном порядке назначали подкожно эноксапарин 40 МЕ (группа Э) или бемипарин 3500 МЕ (группа Б) каждые 24 часа по крайней мере 10 дней, начиная через 6 ч после завершения

хирургического вмешательства. У всех пациентов оценивали возможность наличия ТГВ с помощью доплеровского ультразвукового картографирования нижних конечностей. **Результаты.** Проводили оценку состояния 78 пациентов, среди которых были в основном женщины (83 %), физическое состояние которых по классификации ASA расценивалось как ASA II (59 %), ASA III (10 %); тромбогенный риск по шкале Каприни 3–4 (умеренный) — 58 %, 5–6 (высокий) — 29 %, > 6 (слишком высокий) — 13 %; демографические показатели и клинические переменные были подобными между группами. Среднее время использования дренажа при операциях на мо-

лочной железе составило 4 дня в обеих группах ($p = 0,238$), а в случае оперативных вмешательств на органах брюшной полости — 14 дней в группе Е и 13 дней в группе Б ($p = 0,095$). Ни в одной группе ТГВ не развивался. **Выводы.** Использование бемипарина предотвращало развитие ТГВ без возможного увеличения кровотечения и развития побочных явлений; кроме того, стоимость бемипарина ниже, чем эноксапарина. Бемипарин может рассматриваться как альтернативный препарат для фармакологической профилактики ТГВ при ПРХВ. **Ключевые слова:** тромбоз глубоких вен; фармакопрофилактика; бемипарин; эноксапарин; пластическая хирургия

Francisco Revilla-Peñaloza^{1,4}, Paul Jay Olsoff-Pagovich², Jose Ramon Ochoa-Gomez², Roberto Castaneda-Gaxiola³, Ángel Iván Rubio-Gayosso⁴, Guillermo Ceballos⁴, Juan Arcadio Molina-Guarneros⁵

¹ Anesthesiology Service, American British Cowdray Santa Fe Medical Center, No. 154 Carlos Graef Fernandez Av., Santa Fe, Del. Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

² Plastic and Reconstructive Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

³ Angiology and Vascular Surgery, ABC Santa Fe Medical Center, Santa Fe, Cuajimalpa, Mexico City, Mexico

⁴ Sección de Estudios de posgrado, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón, Mexico City, Mexico

⁵ Pharmacology Department, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Colonia Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, Mexico City, Mexico

Randomized trial of deep vein thrombosis chemoprophylaxis with bemiparin and enoxaparin in patients with moderate to high thrombogenic risk undergoing plastic and reconstructive surgery procedures

abstract. Background. Deep vein thrombosis (DVT) is a common complication during postoperative convalescence characterized by hypercoagulability, vascular endothelium damage and blood stasis. It increases noticeably in peri/postoperative phases of surgery procedures. Pulmonary embolism secondary to iliofemoral DVT is a frequent cause of death. **Materials and methods.** Adult patients scheduled for plastic and reconstructive surgery (PRSt) with moderate to high thrombogenic risk were selected. We evaluated the efficacy and safety of bemiparin compared to enoxaparin as chemoprophylaxis for DVT. Following balanced general anesthesia techniques, patients were randomly assigned for subcutaneous enoxaparin 40 IU (Group-E) or bемiparin 3500 IU (Group-B) q24h starting 6 h after procedure conclusion for at least 10 days. All patients were evaluated for DVT through Doppler ultrasound mapping of the lower limbs.

Results. Seventy-eight patients were evaluated, mostly women (83 %), physical status ASA II (59 %), ASA III (10 %); Caprini's thrombogenic risk score 3–4 (moderate) 58 %, 5–6 (high) 29 %, > 6 (too high) 13 %; demographics, clinical variables and scores were similar between groups. Median drainage time in breast surgery was 4 days in both groups ($p = 0.238$). In the case of abdominal surgery, median was 14 days in Group-E versus 13 days in Group-B ($p = 0.059$). No DVT was detected in either group. **Conclusions.** DVT was prevented with bемiparin, without significant bleeding increase nor adverse events; moreover, the cost of bемiparin is lower than enoxaparin. Bemiparin can be considered as alternative drug for DVT chemoprophylaxis in PRSt procedures.

Keywords: deep venous thrombosis; chemoprophylaxis; bемiparin; enoxaparin; plastic surgery

УДК 0616-036.882-08:616.33/.34-005.4-02:616-031.64-001

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223702>

Мальцева Л.А., Алексюк С.А., Мальцев И.А., Казимирова Н.А.

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

Оценка эффективности интенсивной терапии гепатоспланхической ишемии при политравме под контролем значений рН интрамукозного

Резюме. Цель исследования: обоснование и внедрение в интенсивную терапию гепатоспланхической ишемии при политравме эмпирической реоксигенации общего и локального действия. В исследование включены 85 пострадавших с политравмой, в структуру которой входила черепно-мозговая травма: по современной клинической классификации — ушиб головного мозга легкой и средней степени тяжести. Условия для включения в исследование: наличие более 32 баллов по шкале тяжести повреждений — Injury Severity Score (ISS), тяжесть состояния по шкале Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) — 25 и более баллов. Клинико-биохимические исследования проводили на следующих этапах: при поступлении (1-й этап), через 12–24 часа после начала интенсивной терапии (2-й этап), 3-и, 5-е, 7-е сутки (3, 5, 7-й этапы соответственно). Клиническое наблюдение осуществляли до 32 суток от момента травмы. При поступлении в стационар наблюдались определенные отличия в зависимости от исхода заболевания. У пострадавших с последующим летальным исходом были выше кровопотеря (на 27,65 %, $p < 0,05$), дефицит объема циркулирующей крови (на 33,42 %, $p < 0,05$), более выраженные гипотония, тахикардия; возрастали артериальная гипоксемия; показатель венозного шунтирования крови в легких значительно превышал значения в группе выживших и физиологическое шунтирование. При сигмоидальной газовой тонометрии у выживших пострадавших рН интрамукозный находился в пределах 6,88–7,0 ед.; pCO_2 от 85,6 до 118,38 мм рт.ст. У умерших рН интрамукозный колебался от 6,79 до 6,9 ед.; pCO_2 — от 95,61 до 121,71 мм рт.ст. В 85 % случаев фиброгастродуоденоскопической визуализацией определялись эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка. Гастроинтестинальная недостаточность у пострадавших с последующим летальным исходом клинически соответствовала II–III стадии; по проявлениям гистологических изменений в слизистой оболочке антрального отдела желудка — III–IV стадии. В основе описанных особенностей лежит преобладание у умерших пострадавших значений шкал ISS на 11,77 %, APACHE II на 20,78 % и SOFA на 74,52 %, определяющих тяжесть повреждений, состояние пострадавших, степень выраженности органических повреждений. Начиная с 1-х суток интенсивной терапии различия между изучаемыми показателями у выживших и умерших пострадавших продолжали усугубляться. У выживших пациентов с 1-х суток восстанавливалась оксигенация артериальной крови до физиологических значений, что обусловлено устранением венозного шунтирования крови в легких, переходом к нормодинамическому типу кровообращения. Уже на 3-и сутки рН интрамукозный составил 99,59 % от нормы. У умерших восстановление индекса оксигенации на 1-е сутки сочеталось со снижением тканевой экстракции кислорода, гиповолемическим шоком, рефрактерным к вазопрессорной терапии с 3-х суток исследования. Значения рН превышали 7,35 ед. лишь к 5-м суткам, при этом клинически функция пищеварения не восстанавливалась и на 7-е сутки исследования. Данные клинической оценки гастроэнтеральной недостаточности нашли свое подтверждение в фиброгастродуоденоскопической картине, данных гистологического и гистохимического исследования слизистой оболочки антрального отдела желудка. Установлена высокая, положительная, достоверная корреляционная зависимость между рН интрамукозным и исходом заболевания. Фактическая летальность по промежуточным точкам составила 20 %: на 3-и сутки умерли 3 пострадавших, на 5-е сутки — 2 пострадавших. До 28-х суток клинического наблюдения фактическая летальность составила 44 %: с 7-х по 28-е сутки умерли еще 6 пострадавших. С 28-х по 32-е сутки летальность не зарегистрирована. То есть фактическая летальность по конечным точкам исследования составила 44 %, что ниже предполагаемой летальности приблизительно на 7 %.

Ключевые слова: политравма; гепатоспланхическая ишемия; эмпирическая реоксигенация; рН интрамукозный

© «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@dsma.dp.ua

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

Введение

В 1993 году J. Marshall et al. [1] сообщили о том, что при гиповолемическом шоке, сопровождающемся нарушением центральной гемодинамики, развиваются эпизоды кишечной интрамукозной гипоксии, являющейся следствием несоответствия доставки кислорода его потреблению. Известно, что кишечник является органом с избыточной перфузией по отношению к его потребностям. Кроме того, интестинальная сосудистая сеть может компенсировать снижение кровотока путем увеличения экстракции кислорода. Снижение кишечного кровотока до 50 % от исходного уровня не имеет существенного влияния на местное потребление кислорода. Если продолжительность гипоперфузии невелика, то интестинальное потребление кислорода, снижение которого вызвано дефицитом транспорта кислорода, может быть восстановлено после коррекции последнего. Если гипоперфузия продолжалась достаточно долго, то реперфузия не обеспечивает восстановления уровня потребления кислорода. Восстановление магистрального кровотока в кишке при продолжительной ишемии не приводит к восстановлению гемодинамики в связи с развитием no-reflow. Принято считать, что в подобной ситуации зоны контроля кровотока в системе микроциркуляции кишечника не способны поддерживать адекватную перфузию и оксигенацию слизистой, несмотря на более чем достаточный объем кровообращения всего желудочно-кишечного тракта. Особую чувствительность слизистой кишечника к ишемическому повреждению обуславливают следующие анатомические особенности его строения и кровоснабжения.

1. Архитектура построения кровоснабжения кишечной ворсинки, кровотока в которой представлен центральной артериолой, проходящей от основания до верхушки и окруженной многочисленными венулами. Напряжение кислорода снижается по направлению к верхушке ворсинки (до 30 мм рт.ст.), так как обмен кислородом между приносящими сосудами (артериолой) и уносящими (венулами) осуществляется по всей длине ворсинки. Напряжение кислорода у верхушки особенно снижается при шоковых состояниях, и, как следствие, увеличивается время для возможной диффузии кислорода к венулам.

2. Феномен сепарации плазмы. Объясняется это явление тем, что питающая ворсинку артериола отходит от приносящего сосуда под углом, в связи с чем неравномерно распределенные в потоке крови эритроциты попадают в нее в меньшем количестве.

3. Кишечник имеет более высокий критический порог доставки кислорода, чем остальные органы. Вазоконстрикция в этой области значительно выше, чем в других областях. Этим обеспечивается перераспределение кровотока к жизненно важным органам, таким как головной мозг и сердце, поддержание центральной гемодинамики.

При состояниях, сопровождающихся нарушениями центральной гемодинамики, перфузия кишечника снижается непропорционально уменьшению сердечного выброса. Существование многочисленных способов тканевой реоксигенации свидетельствует о том, что проблема гастроинтестинальной ишемии на сего-

дняшний день остается нерешенной и требует дальнейших исследований в этом направлении. Кроме того, мало данных, касающихся совместного использования в интенсивной терапии политравмы методов реоксигенации общего и локального действия.

Целью настоящего исследования является обоснование и внедрение в интенсивную терапию гепатоспланхической ишемии при политравме эмпирической реоксигенации общего и локального действия.

Материалы и методы

Работа выполнена в отделении интенсивной терапии политравмы клиники анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (завкафедрой — д.м.н., профессор Ю.Ю. Кобеляцкий), находящейся на базе ГУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» (главный врач — д.м.н., профессор С.А. Рыженко). В исследование включены пострадавшие с политравмой, в структуру которой входила черепно-мозговая травма: по современной клинической классификации — ушиб головного мозга легкой и средней степени тяжести. Всем пострадавшим проводилась базисная интенсивная терапия, при составлении врачебного формуляра которой учтены принципы доказательной медицины, предлагающие использование тех компонентов, которые подтвердили свое значение. Исследования проведены с участием 85 пострадавших. При поступлении тяжесть травмы была классифицирована по шкале тяжести повреждений ISS (Injury Severity Score); степень неврологических повреждений — по шкале комы Глазго (Glasgow Coma Scale); тяжесть травмы на основе патофизиологических нарушений — по шкале травм (Trauma Score); тяжесть состояния и полиорганных нарушений — на основе систем оценок APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) и SOFA (Sepsis-related organ Failure Assessment). Основными условиями для включения пострадавших в исследование были: наличие > 32 баллов по шкале ISS, тяжесть состояния по шкале APACHE II — 25 и более баллов. Исследовались центральная гемодинамика; кислородный статус по содержанию кислорода в артериальной крови (CaO_2), венозной крови (CvO_2), доставке и потреблению кислорода (DO_2 , VO_2), коэффициенту экстракции кислорода, показателям оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), внутрилегочного шунтирования (QS/QT); проводилась сигмоидальная тонометрия (измерение регионарного pCO_2 и концентрации бикарбоната в пробах артериальной крови, для расчета pH s использовали уравнение Henderson — Hasselbach); визуализация изменений в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке осуществлялась фиброгастродуоденоскопией гастроскопом PENTAX FG 29N (Япония) с последующей биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка. Клинические стадии поражения желудочно-кишечного тракта оценивали по Д.Н. Сизову и соавт. Клинико-биохимические исследования проводили на следующих этапах: 1 — при поступлении; 2 — через 24 часа после начала интенсивной терапии; 3 — на 3-и сутки; 4 — на 5-е сутки; 5 — на 7-е сутки. Гистологические и гистохимические исследования — при поступле-

нии и на 7-е сутки пребывания в отделении политравмы. Клиническое наблюдение осуществлялось до 32-х суток от момента травмы. Данные обрабатывались на ПЭВМ Pentium-150 с использованием прикладных программ Excel 97 и BioStat, а также элементов системного анализа в медицине.

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар в среднем у исследуемых пострадавших тяжесть повреждения по шкале ISS составила $33,58 \pm 9,24$ балла; по шкале TS — $10,54 \pm 2,74$ балла; тяжесть коматозного состояния по шкале Глазго — $7,31 \pm 2,70$ балла; тяжесть состояния по шкале APACHE II — $25,62 \pm 2,83$ балла; по шкале SOFA степень полиорганных нарушений оценена в $4,62 \pm 0,94$ балла. При этом наблюдались определенные различия в зависимости от исхода заболевания. Так, у пострадавших с последующим летальным исходом при поступлении были выше кровопотеря (на 27,65 %, $p < 0,05$), дефицит объема циркулирующей крови (на 33,42 %, $p < 0,05$), что сопровождалось более выраженными гипотензией, тахикардией, возрастанием ударного объема сердца и сердечного индекса, артериальной гипоксемией. Показатель венозного шунтирования крови в легких значительно превышал значения в группе выживших и физиологическое шунтирование. При сигмоидальной газовой тонометрии установлено, что у выживших пострадавших рН интрамукозный находился в пределах 6,88–7,0 ед., pCO_2 интрамукозная — 85,5–118,38 мм рт.ст. У умерших пострадавших рН интрамукозный колебался от 6,79 до 6,9 ед.; pCO_2 интрамукозная — от 95,61 до 121,1 мм рт.ст. В 85 % случаев фиброгастроуденоскопической визуализацией определялись эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка. Гастроинтестинальная недостаточность у пострадавших с последующим летальным исходом клинически соответствовала II–III стадии; по проявлениям гистологических изменений в слизистой оболочке антрального отдела желудка — III–IV уровню. В основе описанных особенностей лежит превышение у умерших пострадавших значений шкал ISS на 11,77 %, APACHE II — на 25,78 % и SOFA — на 71,22 %, определяющих тяжесть повреждения, состояния пострадавших, степень выраженности органных нарушений. Начиная с первых суток интенсивной терапии различия между изучаемыми показателями у выживших и умерших пострадавших продолжали усугубляться. У выживших пострадавших на фоне умеренно выраженной анемии с 1-х суток восстановление оксигенации артериальной крови до нормальных значений обусловлено устранением венозного шунтирования крови в легких (снижение QS/QT с $17,61 \pm 2,18$ % до значений физиологического шунтирования) и сопровождалось: 1 — переходом от гипердинамического состояния кровообращения к нормодинамическому типу; 2 — снижением интенсивности утилизации кислорода; 3 — переходом от гиперметаболического состояния к нормометаболическому. Уже на 3-и сутки исследования нивелировались клинические проявления гастроинтестинальной недостаточности, рН интрамукозный максимально приблизился к физиологическим значениям

и составил 99,59 % от нормы. У умерших пострадавших с 1-х суток восстановление индекса оксигенации ($PaO_2/FiO_2 > 300$ мм рт.ст.) сопровождалось: 1 — увеличением насыщения смешанной венозной крови; 2 — снижением тканевой экстракции кислорода; 3 — обеспечением нормометаболического типа обмена веществ на фоне гиподинамического кровообращения и гиповолемического шока, рефрактерного к вазопрессорной терапии с 3-х суток исследования. Значения интрамукозного рН превышали 7,35 ед. на 5-е и 7-е сутки исследования. При этом клинически функция пищеварения не восстановилась и на 7-е сутки. Следует предположить, что внутрипросветное применение перфторана, включенное в стандартный комплекс интенсивной терапии, улучшает спланхничный кровоток, функциональное состояние энтероцитов, восстанавливает барьерную функцию кишечника, снижает эндотоксемию, и, как следствие, происходит уменьшение повреждения эндотелия легочных капилляров, системного эндотелия, снижение QS/QT, улучшение оксигенации, газообмена. Данные клинической оценки гастроинтестинальной недостаточности и динамики рН интрамукозного нашли свое подтверждение в фиброгастроуденоскопической картине, данных гистологического и гистохимического исследования слизистой оболочки антрального отдела желудка. Зафиксировано улучшение трофики слизистой: более выражен просвет сосудов без стаза крови и повышение количества слизи в поверхностном эпителии и на его поверхности, что свидетельствует об ускорении репаративной регенерации энтероцитов и развитии защитных механизмов к агрессивному влиянию соляной кислоты желудочного сока; в 98 % случаев — I–II уровни повреждения по C.J. Chin. Установлена высокая, положительная, достоверная корреляционная зависимость между рН интрамукозным и исходом заболевания. Фактическая летальность по промежуточным точкам составила 20 %: на 3-и сутки умерли 3 пострадавших, на 5-е сутки — 2 пострадавших. До 28-х суток клинического наблюдения фактическая летальность составила 44 %: с 7-х по 28-е сутки умерли еще 6 пострадавших. После 28-х суток по 32-е сутки летальность не зарегистрирована. То есть фактическая летальность по конечным точкам исследования составила 44 %, что ниже предполагаемой летальности приблизительно на 7 %.

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

Список литературы

1. Marshall Y.C., Meacins Y.L. The gastrointestinal tract — the an-drained of multiple organ failure. *Ann. Surg.* 1993. № 218. P. 111-119.
2. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. и др. Гастроинтестинальная недостаточность, пути диагностики и коррекции. Д.: Нова ідеологія, 2006. 130 с.

Получено/Received 20.07.2020

Рецензировано/Revised 27.07.2020

Принято в печать/Accepted 06.08.2020 ■

Мальцева Л.О., Алексюк С.О., Мальцев І.О., Казімірова Н.А.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Оцінка ефективності інтенсивної терапії гепатоспланхнічної ішемії при політравмі під контролем значень рН інтрамукозного

Резюме. Мета дослідження: обґрунтування та впровадження в інтенсивну терапію гепатоспланхнічної ішемії при політравмі емпіричної оксигенації загальної і локальної дії. У дослідження включені 85 постраждалих із політравмою, у структуру якої входила черепно-мозкова травма: за сучасною клінічною класифікацією — удар головного мозку легкого та середнього ступеня тяжкості. Умови для включення в дослідження: наявність більше 32 балів за шкалою тяжкості ушкоджень — Injury Severity Score (ISS), тяжкість стану за шкалою Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) — 25 і більше балів. Клініко-біохімічні дослідження проводили на наступних етапах: при надходженні (1-й етап), через 12–24 години після початку інтенсивної терапії (2-й етап), на 3-тій, 5-ту, 7-му добу (3, 5, 7-й етапи відповідно). Клінічне спостереження здійснювали до 32-ї доби від моменту травми. При госпіталізації спостерігалися певні відмінності залежно від результату захворювання. У постраждалих із наступним летальним результатом були вище крововтрата (на 27,65 %, $p < 0,05$), дефіцит об'єму циркулюючої крові (на 33,42 %, $p < 0,05$), більш виражені гіпотонія, тахікардія; зростали артеріальна гіпоксемія; показник венозного шунтування крові в легенях значно перевищував аналогічний показник у групі тих, хто вижив, і норму. При сигмоїдальній газовій тонометрії у постраждалих, що вижили, рН інтрамукозний знаходився в межах 6,88–7,0 од.; pCO_2 — від 85,6 до 118,38 мм рт.ст. У померлих рН інтрамукозний коливався від 6,79 до 6,9 од.; pCO_2 — від 95,61 до 121,71 мм рт.ст. У 85 % випадків фіброгастродуоденоскопічною візуалізацією визначалися ерозивно-виразкові зміни слизової оболонки антрального відділу шлунка. Гастроінтестинальна недостатність у постраждалих із наступним летальним результатом клінічно відповідала II–III стадії; за проявами гістологічних змін у слизовій оболонці антрального відділу шлунка — III–IV стадії. В основі описаних особливостей лежить переважання у по-

мерлих постраждалих значень шкал ISS на 11,77 %, APACHE II — на 20,78 % і SOFA — на 71,52 %, що визначає тяжкість ушкодження, стан постраждалих, ступінь вираженості органних ушкоджень. Починаючи з 1-ї доби інтенсивної терапії відмінності між досліджуваними показниками у тих, хто вижив, і померлих постраждалих продовжували посилюватися. У пацієнтів, які вижили, з 1-ї доби відновлювалася оксигенація артеріальної крові до фізіологічних значень, що обумовлено усуненням венозного шунтування крові в легенях, переходом до нормодинамічного типу кровообігу. Вже на 3-тій добу рН інтрамукозний становив 99,59 % від норми. У померлих відновлення індексу оксигенації на 1-шу добу поєднувалося зі зниженням тканинної екстракції кисню, гіповолемічним шоком, рефрактерним до вазопресорної терапії з 3-ї доби дослідження. Значення рН перевищували 7,35 од. лише до 5-ї доби, при цьому клінічно функція травлення не відновилася і на 7-му добу дослідження. Дані клінічної оцінки гастроентеральної недостатності знайшли своє підтвердження в фіброгастроскопічній картині, даних гістологічного і гістохімічного дослідження слизової оболонки антрального відділу шлунка. Зафіксовано поліпшення трофіки слизової: більш виражений просвіт судин без стазу крові й підвищена кількість слизу в поверхневому епітелії та на його поверхні; в 98 % випадків зафіксовано I–II рівень ушкодження за С.І. Chin. Встановлено високу, позитивну, достовірну кореляційну залежність між рН інтрамукозним і результатом захворювання. Фактична летальність на проміжних етапах становила 20 %: на 3-тій добу померли 3 постраждалих, на 5-ту добу — 2 постраждалих. До 28-ї доби клінічного спостереження фактична летальність становила 44 %: з 7-ї по 28-му добу померли ще 6 постраждалих. Після 28-ї доби до 32-ї доби летальність не зареєстрована.

Ключові слова: політравма; гепатоспланхнічна ішемія; емпірична реоксигенація; рН інтрамукозний

L.O. Malseva, S.A. Aleksyuk, I.A. Malsev, N.A. Kazimirova
State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The effectiveness of hepatosplanchnic ischemia treatment monitored with intramucosal pH in polytrauma

Abstract. The study aimed to substantiate and introduce the empirical oxygenation of general and local action into intensive care for hepatosplanchnic ischemia during polytrauma. The study included 85 patients with polytrauma with the brain injury of mild to moderate severity according to the modern clinical classification. The conditions for inclusion in the study were as follows: Injury Severity Score (ISS) more than 32 points, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) — 25 points or more. Clinical and biochemical studies were carried out at the following stages: upon admission (stage 1), 12–24 hours after the start of intensive care (stage 2), in 3, 5, 7 days (stages 3, 5, 7, respectively). The clinical observation was carried out up to 32 days from the time of the injury. The manifestations showed certain differences depending on the outcome of the disease. Victims with a subsequent fatal outcome had higher blood loss (by 27.65 %, $p < 0.05$), blood volume deficiency (by 33.42 %, $p < 0.05$), more severe hypotension, tachycardia; increased arterial hypoxemia; the indicator of venous blood shunting in the lungs significantly exceeded the normal values and those of the group of survivors. With sigmoidal gas tonometry in survivors, the intramucosal pH ranged 6.88–7.0; pCO_2 from 85.6 to 118.38 mmHg. In the dead, the intramucosal pH ranged from 6.79 to 6.9 units; pCO_2 from 95.61 to 121.71 mmHg. In 85 % of cases of endoscopic visualization, erosive-ulcerative changes in the mucous membrane of the antrum were determined. Gastrointestinal insufficiency in patients with subsequent fatal outcome clinically corresponded to II–III stages; according to the manifestations of histological changes in the mucous membrane of the antrum of the stomach to the

III–IV stages. The described features are based on the prevalence of 11.77 % ISS scales in deceased victims, APACHE II by 20.78 %, and SOFA by 71.52 %, which determines the severity of the damage, the condition of the victims, and the severity of organ damage. Starting from the 1st day of intensive care, the differences between the studied parameters in survivors and deceased victims continued to worsen. In surviving patients, oxygenation of arterial blood was restored from the first day to the physiological values due to the elimination of venous bypass blood in the lungs, and the transition to normodynamic blood circulation. Then on the 3rd day, the intramucosal pH was 99.59 % of the norm. In the dead, the restoration of the oxygenation index on the 1st day was combined with a decrease in tissue oxygen extraction, hypovolemic shock, refractory to vasopressor therapy from the 3rd day of the study. The pH values exceeded 7.35 only by the 5th day, while clinically the digestive function did not recover on the 7th day of the study. The data of the clinical evaluation of gastroenteric insufficiency were confirmed in the endoscopic picture, the data of histological and histochemical studies of the mucous membrane of the antrum. High, positive, reliable correlations between intramucosal pH and the outcome of the disease have been established. The actual mortality rate at the intermediate points was 20 %: 3 victims died on the 3rd day, 2 victims — on the 5th day. Before the 28th day of clinical observation, the actual mortality rate was 44 % (the rest 6 victims died from the 7th day to the 28th day). After 28 days to 32 days, death was not registered.

Keywords: polytrauma; hepatosplanchnic ischemia; empirical re-oxygenation; intramucosal pH

УДК 616.711-006-089.843:615.461-032.3]:004.942(045)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223703>Корж М.О.¹, Радченко В.О.¹, Куценко В.О.¹, Попов А.І.¹,
Веретельник О.В.², Тимченко І.Б.¹, Ткачук М.А.², Перфільєв О.В.¹¹ ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків, Україна² Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

Математичне й комп'ютерне моделювання ендопротеза для міжтілового спондилодезу грудного відділу хребта, виготовленого з вуглецю

Резюме. На основі математичного моделювання з використанням методу кінцевих елементів у роботі наведені результати моделювання напружено-деформованого стану ендопротеза, виконаного з вуглецю, після хірургічного лікування із заміщенням пошкоджених тканин для відновлення цілісності грудного сегмента хребта.

Ключові слова: напружено-деформований стан; ендопротез; біомеханічна система; скінченно-елементні моделі; еквівалентні напруження; вуглець-вуглецевий композит

Вступ

Проблеми підвищення довговічності штучних елементів грудного відділу хребта досі залишаються актуальними. Ендопротезування є одним із найефективніших методів лікування в сучасній ортопедії та травматології, який практично повністю відновлює здоров'я та працездатність пацієнтів.

Сучасні дослідження вказують, що переломи грудного та поперекового відділів становлять 40–60 % від усіх ушкоджень хребта і близько 10 % від усіх переломів скелета в структурі політравми. Близько 60–70 % усіх ушкоджень грудного та поперекового відділу хребта є нестабільними, а 20–30 % — ускладненими та призводять до стійкої втрати працездатності. Протягом першого року після таких травм інвалідність становить 80 %, другого — 70 %, трьох років і більше — 52,3 % [1].

Для лікування постраждалих із травмою грудного відділу хребта застосовують хірургічний метод, під час проведення якого необхідно мати чіткі рекомендації щодо вибору певного підходу та типу застосованих медичних засобів у конкретній клінічній ситуації.

У роботі наведені результати математичного дослідження вуглецевого ендопротеза за допомогою чисельних методів, дана робота є продовженням до-

сліджень вуглецевого ендопротеза для поперекового відділу хребта [2].

Мета роботи: інструментами математичного моделювання за допомогою методу скінченних елементів розробити модель міжтілового ендопротеза грудного відділу хребта з вуглець-вуглецевого композита й оцінити напружено-деформований стан системи «тіло хребця — імплантат».

Матеріали та методи

У роботі проведені дослідження напружено-деформованого стану спрощеної геометричної моделі грудного відділу хребта з встановленим ендопротезом з вуглецю.

Для скорочення розрахункового часу під час проведення дослідження було спрощено промодельовані хребці у вигляді кубічних елементів (з чіткою границею розподілу на кортикальну та губчасту тканини).

Ендопротез являє собою телескопічний елемент, два елементи виконані з вуглецю. Після інсталяції ендопротеза простір між елементами заповнюється наповнювачем — цементом. На рис. 1 наведена геометрична модель досліджуваної системи, на рис. 2 — геометрична модель ендопротеза (відповідні елементи позначені зеленим кольором) (дивись кольорову вкладинку).

© «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: Корж Микола Олексійович, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України, директор ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 80, м. Харків, 61024, Україна; e-mail: ipps-noo@ukr.net

For correspondence: Mykola Korzh, MD, PhD, Professor, Director of the State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Pushkinskaya st., 80, Kharkiv, 61024, Ukraine; e-mail: ipps-noo@ukr.net

У процесі дослідження були побудовані 24 розрахункові схеми. Відмінності моделей полягали у геометричних параметрах, що описують модель. Розрахункові моделі були розбиті на дві розрахункові групи, які налічували 12 розрахункових схем у кожній. У табл. 1 і 2 наведені числові значення цих параметрів для всіх розрахункових схем. На рис. 3 наведена структурна схема відповідних параметрів.

Побудова параметричних моделей проводилася в програмному продукті Ansys Workbench у спеціалізованому модулі Design Modeler [3]. Після побудови геометричних моделей вони передавалися в інший спеціалізований модуль Mechanical для скінченно-елементного аналізу [4, 5] Ansys Workbench. Далі були побудовані комбіновані скінченно-елементні моделі, присвоєння відповідних фізико-механічних властивостей використовуваних матеріалів, відбулося прикладання навантаження і закріплення, визначення умов контактної взаємодії елементів біомеханічної системи та додаткових умов симетрії.

Побудовані комбіновані скінченно-елементні моделі налічували приблизно 80 тис. елементів. На рис. 4 наведено скінченно-елементна модель для 1-ї розрахункової схеми.

При побудові комбінованих скінченно-елементних моделей було використано 20-вузловий кубічний елемент (SOLID186) і 10-вузловий тетраедр (SOLID187).

Комбінування різних типів елементів дає можливість отримати найменшу похибку в обчисленнях та отримати більш точні розподіли компонент напружено-деформованого стану досліджуваних біомеханічних систем.

Для здійснення дослідження використовували програмні пакети були задіяні на ресурсах програмного апаратного комплексу, який створений в НТУ «ХПІ» в центрі комп'ютерного моделювання «Тензор». Проведення спільних досліджень було виконано на основі договору

про співпрацю між ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» та НТУ «ХПІ».

У дослідженні були використані фізико-механічні властивості відповідних матеріалів, які наведені в табл. 3 [6].

Під час моделювання були утворені контактні пари, між елементами ендопротеза контактні умови відповідали контакту без тертя (Frictionless), контактні пари утворенні між ендопротезом і кортикальними тканинами — «пов'язаними» (Bonded — це було обумовлено тим, що передбачається зрощування елементів ендопротеза з кістковими тканинами).

Навантаження здійснювалося шляхом прикладання кутових переміщень та сили до верхнього кубічного елемента, таким чином створюючи стискаюче та згинаюче навантаження на досліджуваний сегмент. Величина повороту дорівнювала 2° , а величина сили — 500 Н. Також на модель накладалися додаткові умови симетрії. На рис. 5 (дивись кольорову вкладку) наведені умови навантаження і закріплення, а також додаткові умови симетрії.

Результати чисельних досліджень. За підсумками проведення чисельних досліджень визначалися максимальні еквівалентні напруження за von Mises елементів досліджуваних біомеханічних систем, контактний тиск та переміщення для всіх розрахункових схем, а також здійснювалися порівняння отриманих результатів відповідно у кожній групі.

На рис. 6 та 7 наведені гістограми з максимальними еквівалентними напруженнями та максимальними повними переміщення у повній моделі, для всіх розрахункових схем для першої групи відповідно.

На рис. 8–12 наведені гістограми з максимальними еквівалентними напруженнями у кортикальних і губчастих тканинах, в елементах ендопротеза відповідно.

На рис. 11 наведена гістограма з максимальним контактним тиском для контактних пар «елемент 1 — елемент 2» («ніжка — стакан»), «елемент 2 — кортикальна тканина

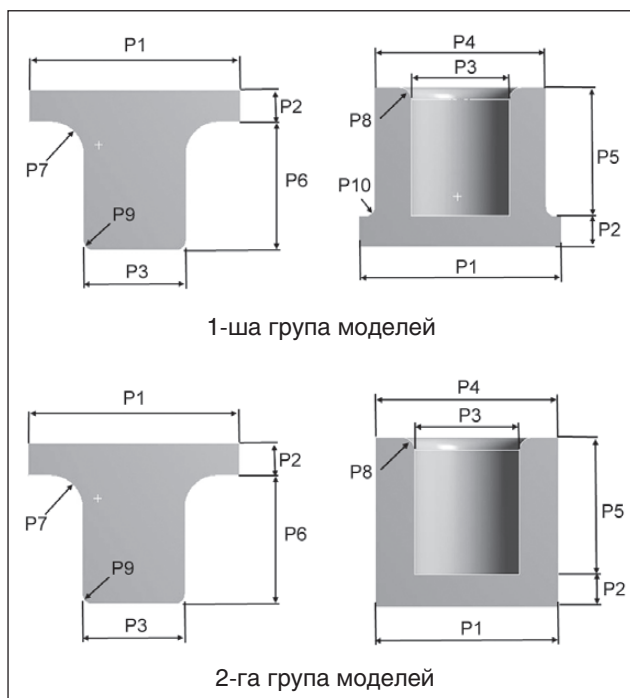


Рисунок 3. Схема параметрів

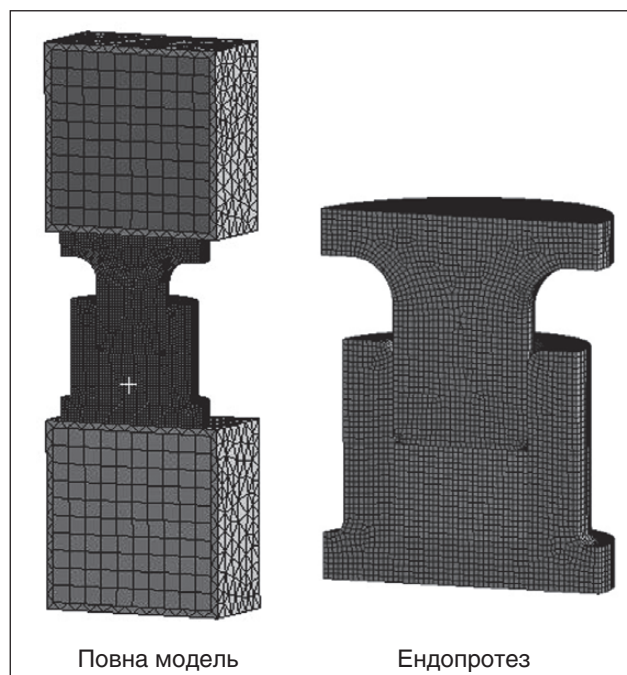


Рисунок 4. Скінченно-елементна модель для першої схеми

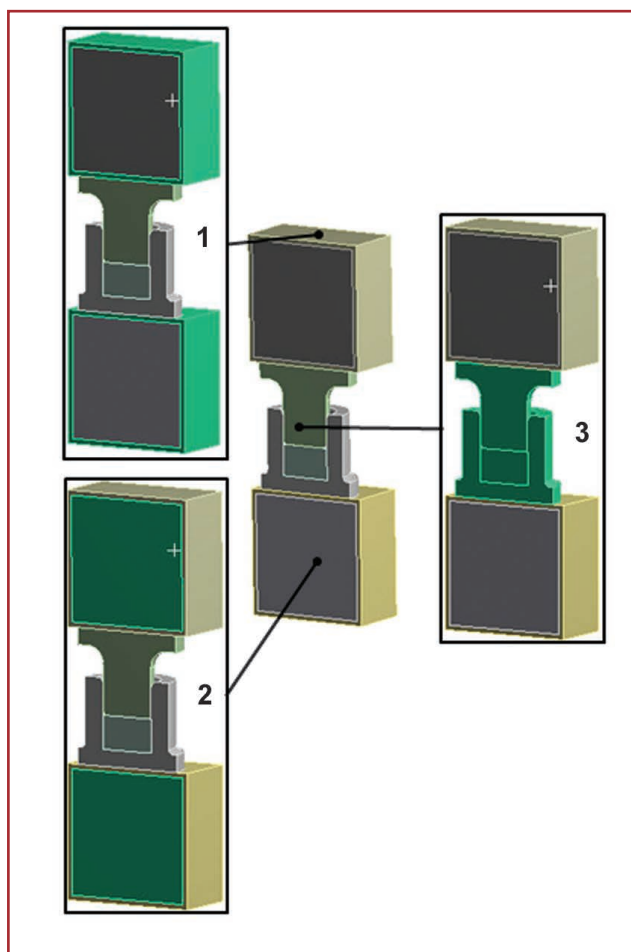


Рисунок 1. Повна геометрична модель досліджуваної системи: 1 — кортикальна тканина; 2 — губчаста тканина; 3 — ендопротез

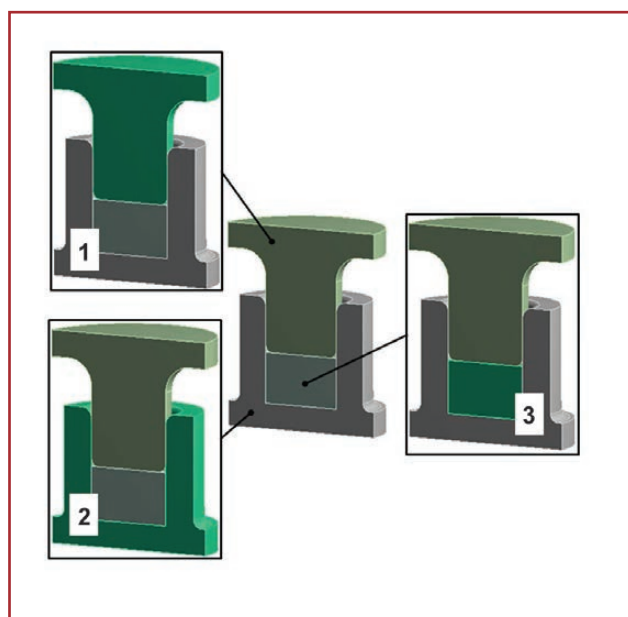


Рисунок 2. Геометрична модель ендопротеза: 1 — елемент 1 (вуглець); 2 — елемент 2 (вуглець); 3 — елемент 3 (наповнювач — цемент)

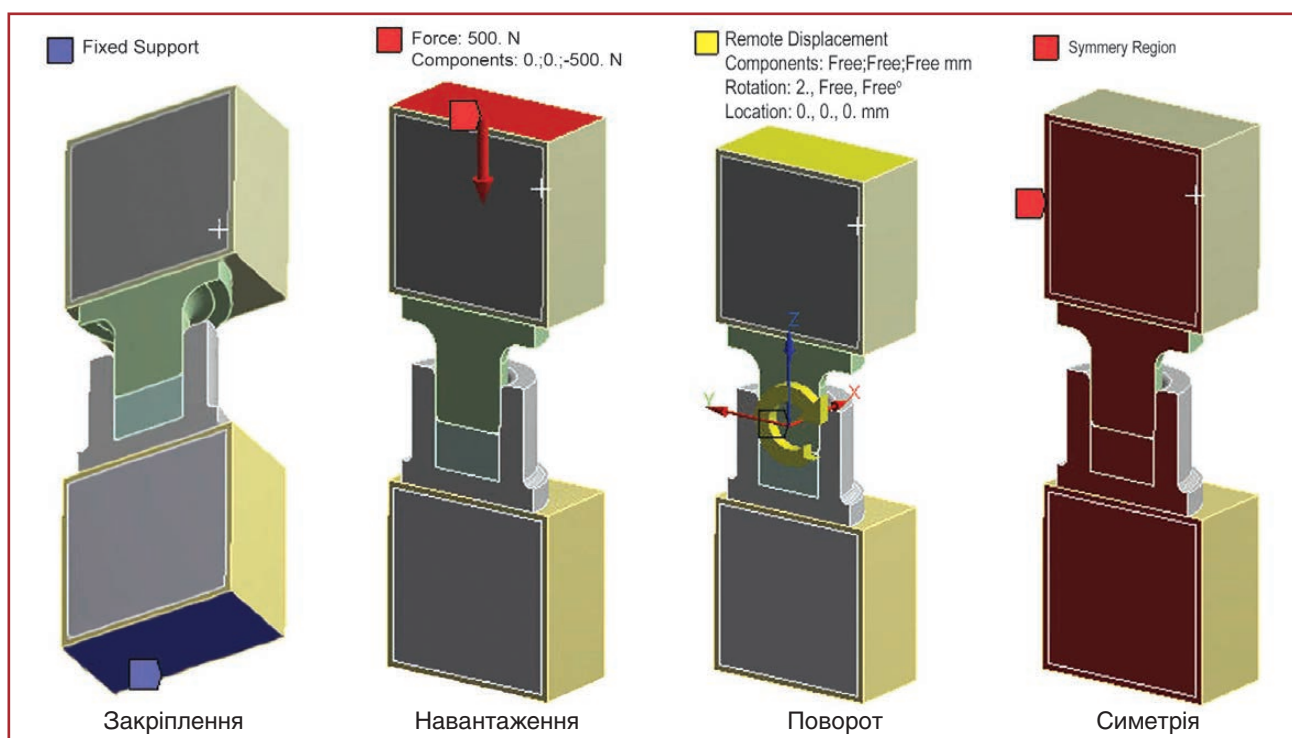


Рисунок 5. Схема навантаження, закріплення, повороту та додаткові умови симетрії

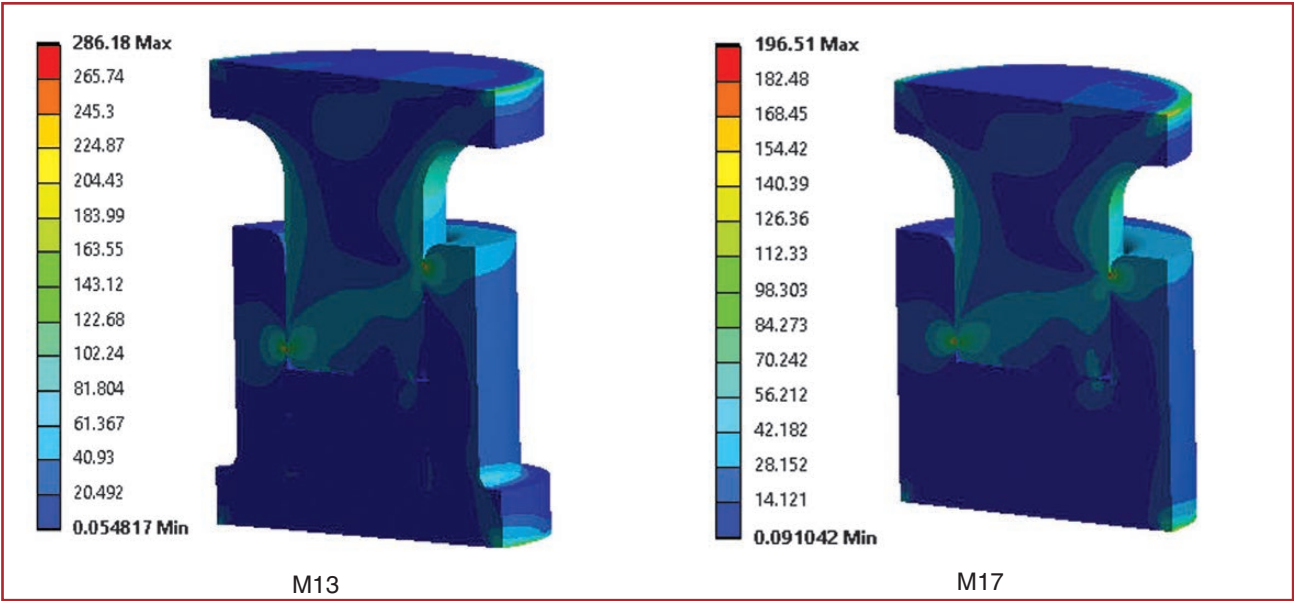


Рисунок 18. Еквівалентні напруження — ендопротез

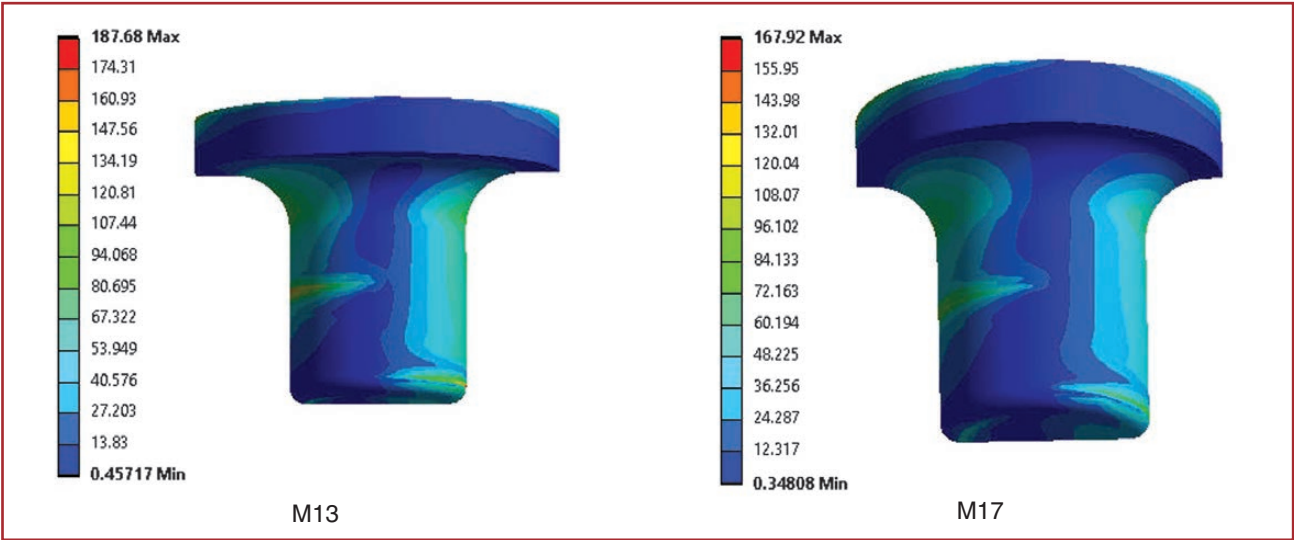


Рисунок 19. Еквівалентні напруження — ендопротез (елемент 1)

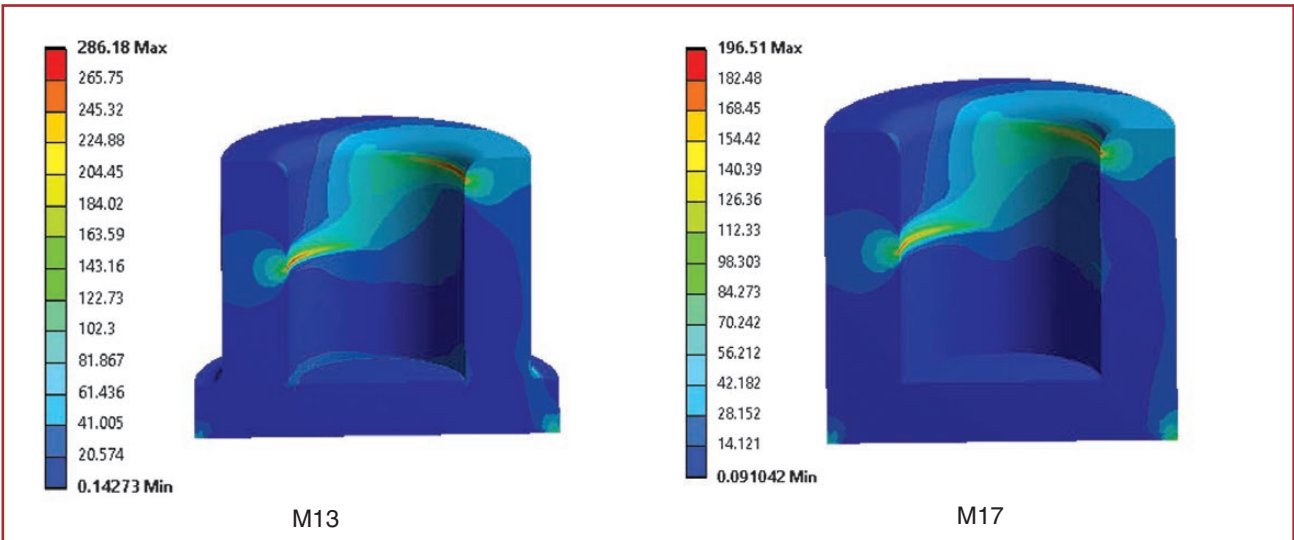


Рисунок 20. Еквівалентні напруження — ендопротез (елемент 2)

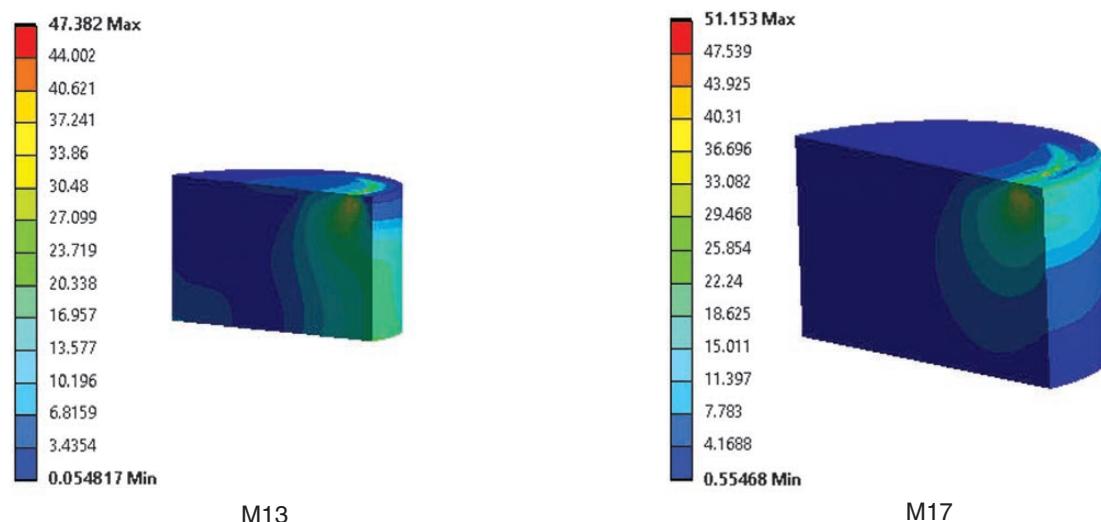


Рисунок 21. Еквівалентні напруження — ендопротез (елемент 3)

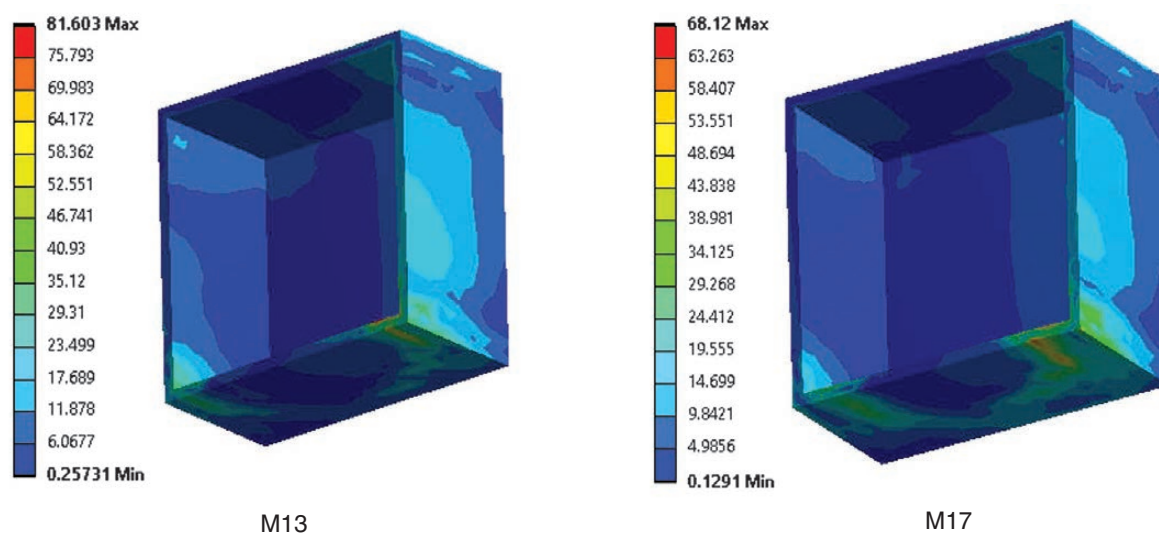


Рисунок 22. Еквівалентні напруження — кортикальна тканина (верхній елемент)

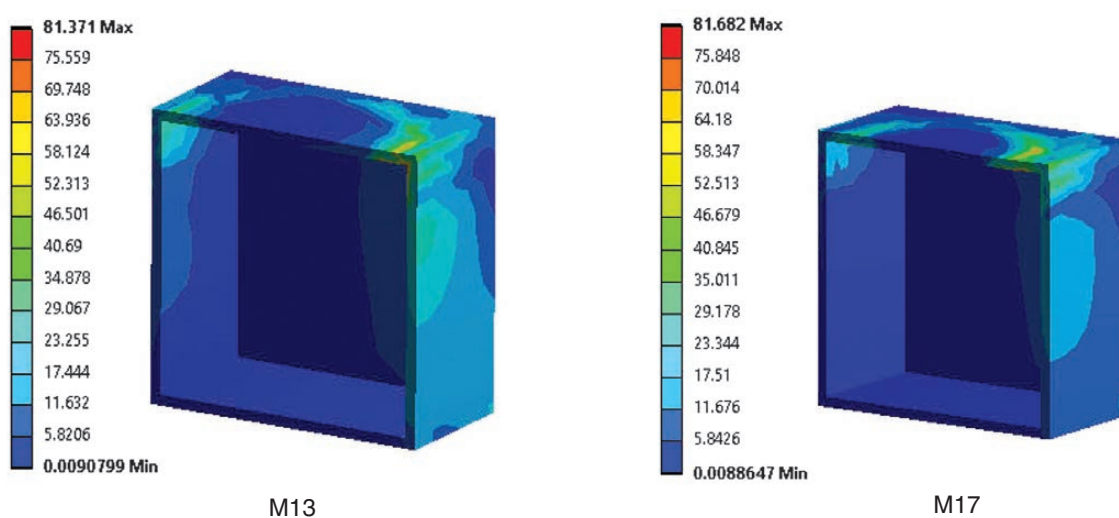


Рисунок 23. Еквівалентні напруження — кортикальна тканина (нижній елемент)

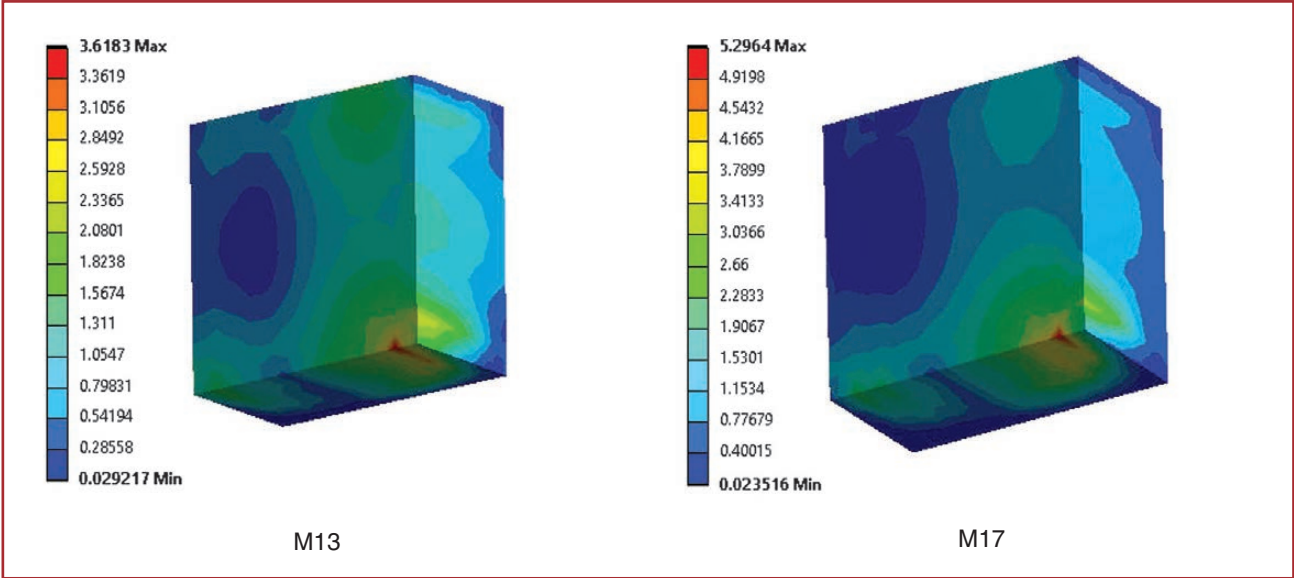


Рисунок 24. Еквівалентні напруження — губчаста тканина (верхній елемент)

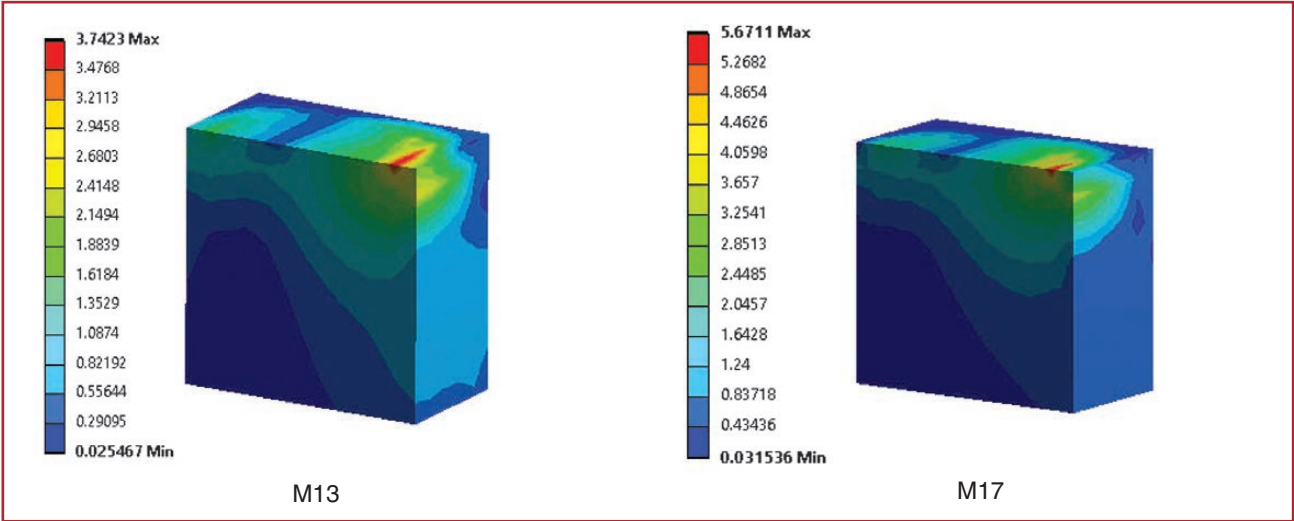


Рисунок 25. Еквівалентні напруження — губчаста тканина (нижній елемент)

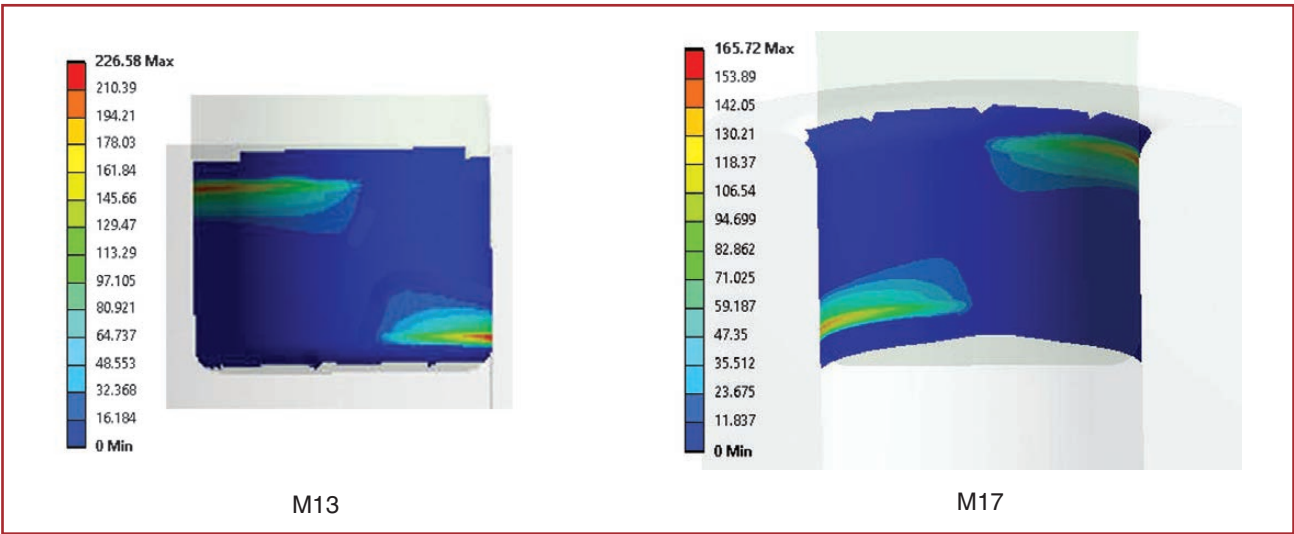


Рисунок 26. Контактний тиск — «елемент 1 — елемент 2»

Таблиця 1. Числові значення параметрів моделей (1-ша група)

№ розрахункової схеми	Параметри моделі, мм									
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
M_1.1	33	5	16	28	21	20	5	2	1,5	1,5
M_1.2	33	4	16	28	21	20	5	2	1,5	1,5
M_1.3	33	4	16	28	23	20	5	2	1,5	1,5
M_1.4	33	4	14	28	23	20	5	2	1,5	1,5
M_1.5	33	4	14	24	23	20	5	2	1,5	1,5
M_1.6	33	4	12	24	23	20	5	2	1,5	1,5
M_1.7	33	4	10	22	23	20	5	2	1,5	1,5
M_1.8	33	5	16	28	21	21	5	2	1,5	1,5
M_1.9	33	4	16	28	21	21	5	2	1,5	1,5
M_1.10	33	4	16	28	23	23	5	2	1,5	1,5
M_1.11	33	4	14	28	23	23	5	2	1,5	1,5
M_1.12	33	4	14	24	23	23	5	2	1,5	1,5
M_1.13	33	4	12	24	23	23	5	2	1,5	1,5
M_1.14	33	4	10	22	23	23	5	2	1,5	1,5

Таблиця 2. Числові значення параметрів моделей (2-га група)

№ розрахункової схеми	Параметри моделі, мм									
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
M_2.1	28	5	16	28	21	20	5	2	1,5	–
M_2.2	28	4	16	28	21	20	5	2	1,5	–
M_2.3	28	4	16	28	23	20	5	2	1,5	–
M_2.4	28	4	14	28	23	20	5	2	1,5	–
M_2.5	24	4	14	24	23	20	5	2	1,5	–
M_2.6	24	4	12	24	23	20	5	2	1,5	–
M_2.7	22	4	10	22	23	20	5	2	1,5	–
M_2.8	28	5	16	28	21	21	5	2	1,5	–
M_2.9	28	4	16	28	21	21	5	2	1,5	–
M_2.10	28	4	16	28	23	23	5	2	1,5	–
M_2.11	28	4	14	28	23	23	5	2	1,5	–
M_2.12	24	4	14	24	23	23	5	2	1,5	–
M_2.13	24	4	12	24	23	23	5	2	1,5	–
M_2.14	22	4	10	22	23	23	5	2	1,5	–

Таблиця 3. Фізико-механічні характеристики матеріалів

Матеріал	Модуль Юнга E, МПа	Коефіцієнт Пуассона, ν
Кортикальна кістка	10 000	0,3
Губчаста кістка	450	0,2
Вуглець	30 000	0
Наповнювач (цемент)	33 000	0,3



Рисунок 6. Максимальні еквівалентні напруження — повна модель (1-ша група)



Рисунок 7. Максимальні повні переміщення — повна модель (1-ша група)



Рисунок 8. Максимальні еквівалентні напруження — кортикальна тканина (1-ша група)



Рисунок 9. Максимальні еквівалентні напруження — губчаста тканина (1-ша група)

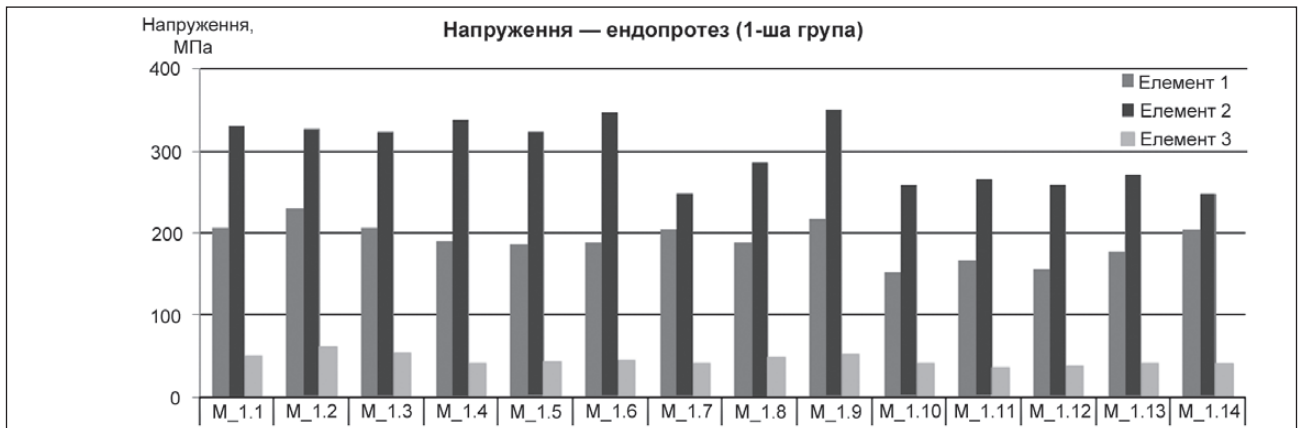


Рисунок 10. Максимальні еквівалентні напруження — ендопротез (1-ша група)

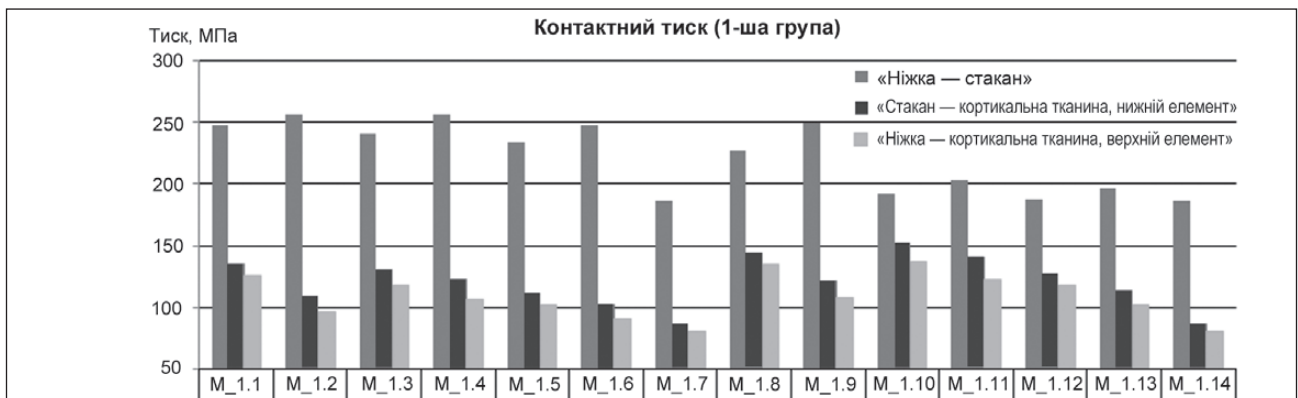


Рисунок 11. Контактний тиск (1-ша група)



Рисунок 12. Максимальні еквівалентні напруження — повна модель (2-га група)



Рисунок 13. Максимальні повні переміщення — повна модель (2-га група)



Рисунок 14. Максимальні еквівалентні напруження — кортикальна тканина (2-га група)

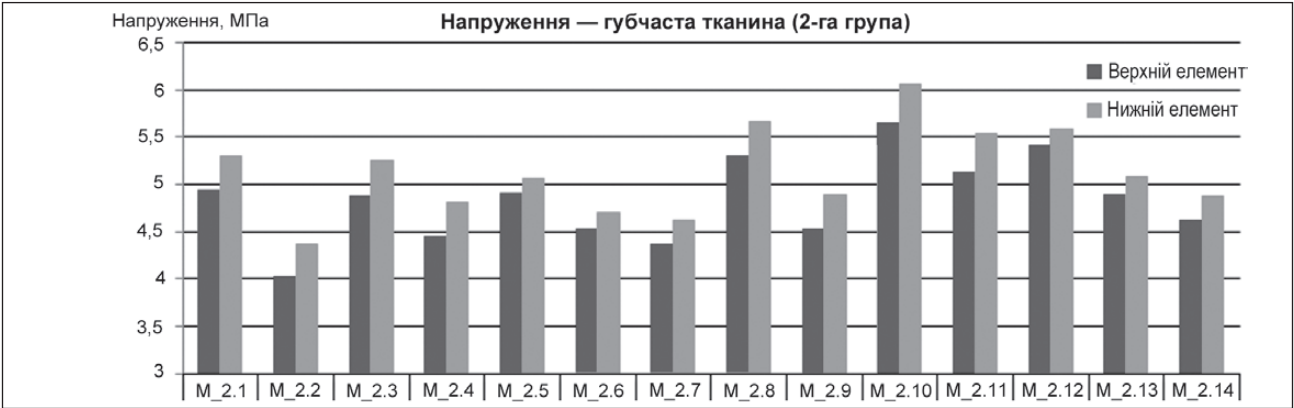


Рисунок 15. Максимальні еквівалентні напруження — губчаста тканина (2-га група)

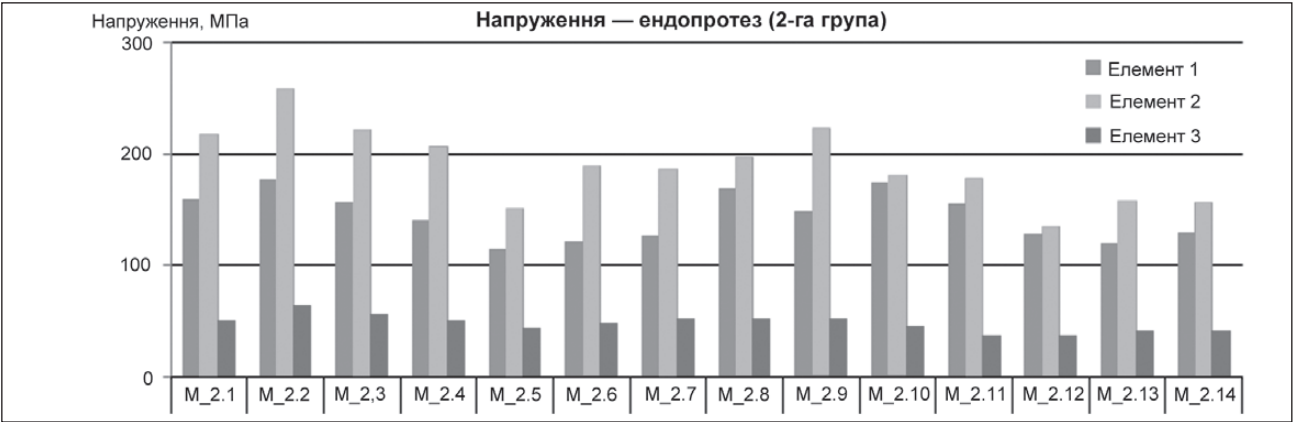


Рисунок 16. Максимальні еквівалентні напруження — ендопротез (2-га група)

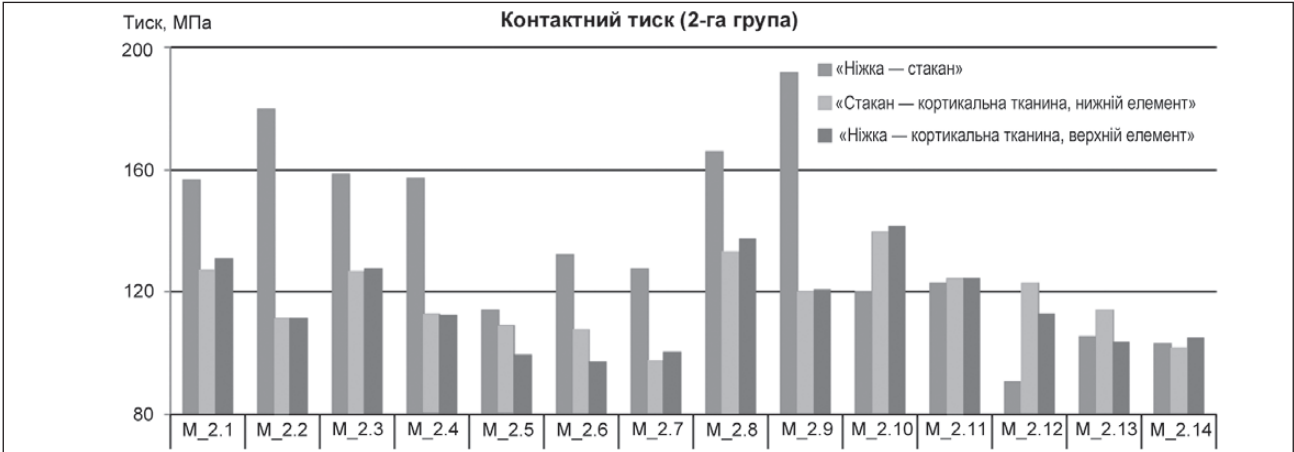


Рисунок 17. Контактний тиск (2-га група)

(нижній елемент)» («ніжка — кортикальна тканина, нижній елемент») та «елемент 1 — кортикальна тканина (верхній елемент)» («стакан — кортикальна тканина, верхній елемент») відповідно.

На рис. 12–17 наведені гістограми з отриманими результатами для другої групи моделей аналогічно першій групі.

Нижче наведені поля розподілу еквівалентних напружень в елементах досліджуваних систем для $M_{1.8}$ та $M_{2.8}$ розрахункових схем відповідно. Поданий розподіл є відповідним для всіх розрахункових схем.

На рис. 18 наведені поля розподілу еквівалентних напружень в ендопротезі. На рис. 19–25 подані поля розподілу еквівалентних напружень в елементах ендопротеза, кортикальних і губчастих тканинах для $M_{1.8}$ та $M_{2.8}$ розрахункових схем відповідно.

На рис. 26 наведені поля розподілу контактного тиску для контактної пари «елемент 1 — елемент 2» для $M_{1.8}$ та $M_{2.8}$ розрахункових схем відповідно.

Аналіз отриманих результатів характеристик напружено-деформованого стану досліджуваних моделей показав таке:

1. Найменші еквівалентні напруження в ендопротезі відповідають $M_{2.12}$ – $M_{2.14}$ розрахунковим схемам, при цьому найменші отримані показники не перевищують верхньої межі міцності для вуглецю, що становить 120–240 МПа, усі інші або наближаються до верхньої межі, як у $M_{2.10}$ та $M_{2.11}$ розрахункових схемах, або перевищують для всіх розрахункових схем обох розрахункових груп.

2. З розгляду повних переміщень видно, що всі розрахункові схеми близькі за своїми значеннями, розбіг не перевищує 3 %.

3. Отримані еквівалентні напруження у кортикальних і губчастих тканинах не перевищують граничних меж міцності, відповідно для кортикальної кістки 160 МПа [7], для губчастої — 18–22 МПа [8] для всіх розрахункових груп.

Висновки

Під час проведення дослідження була побудована параметрична модель біомеханічної системи грудного сегмента хребта. За результатами отриманих чисельних значень і полів розподілу компонент напружено-деформованого стану в елементах досліджуваних систем можна зробити висновок про використання запропонованого ендопротеза, виготовленого з вуглецю, геометричні параметри якого відповідають $M_{2.12}$ – $M_{2.14}$ розрахункової схеми.

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

Список літератури

1. Понсуїшанка К.О. Лікування переломів тіл хребців грудного та поперекового відділів хребта (клініко-експериментальне обґрунтування): Дис... д. мед. наук. Харків, 2019. 409 с.
2. Корж М.О., Радченко В.О., Куценко В.О., Попов А.І., Веретельник О.В., Тимченко І.Б., Ткачук М.А., Перфільєв О.В. Математичне та комп'ютерне моделювання нового ендопротеза з вуглець-вуглецевого композиту для міжтілового спондилолізу поперекового відділу хребта. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2020. № 1. С. 46–53.
3. ANSYS Workbench. <http://www.ansys.com/>.
4. Zienkiewicz O.C. *The Finite Element Method. Vol. 1: Basic Formulation and Linear Problems*. London, 1989. 648.
5. Зенкевич О. *Метод конечных элементов в технике*. М.: Мир, 1975. 541 с.
6. Веретельник О.В. Обзор конструктивных схем и решений по моделированию ШОП и ортезов. *Вестник НТУ «ХПИ» Тем. вып. «Машиностроение и САПР»*. 2008. № 42. С. 3–8.
7. Бойко И.В., Сабсай А.В., Макаров В.Б., Раджабов О.В. Математическое моделирование напряженно-деформированного состояния системы «кость — имплантат» при межвертельном переломе бедренной кости. *Вісник СевНТУ: зб. наук. пр. Вип. 133/2012. Серія: Механіка, енергетика, екологія. Севастополь, 2012. С. 355–360*.
8. Кукин И.А., Кирпичев И.В., Маслов Л.Б., Вихрев С.В. Особенности прочностных характеристик губчатой кости при заболеваниях тазобедренного сустава. *Fundamental research*. 2013. № 7. С. 328–333.

Отримано/Received 02.11.2020

Рецензовано/Revised 12.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.11.2020 ■

М.О. Корж¹, В.О. Радченко¹, В.О. Куценко¹, А.І. Попов¹, О.В. Веретельник², І.Б. Тимченко¹, М.А. Ткачук², О.В. Перфільєв¹
¹State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

Mathematical and computer modeling of carbon endoprosthesis for thoracic interbody fusion

Abstract. Based on mathematical modeling using the finite element method, the paper presents the results of modeling the stress-strain state of endoprosthesis made of carbon after surgical treatment with replacement of damaged tissues to restore the integrity of the thoracic spine.

Keywords: stress-strain state; endoprosthesis; biomechanical system; finite-element models; equivalent stresses; carbon-carbon composite

Корж Н.А.¹, Радченко В.А.¹, Куценко В.А.¹, Попов А.И.¹, Веретельник Ю.В.², Тимченко И.Б.¹, Ткачук Н.А.², Перфильев О.В.¹
¹ГП «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков, Украина
²Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», г. Харьков, Украина

Математическое и компьютерное моделирование эндопротеза для межтелового спондилодеза грудного отдела позвоночника, изготовленного из углерода

Резюме. На основе математического моделирования с использованием метода конечных элементов в работе представлены результаты моделирования напряженно-деформированного состояния эндопротеза, выполненного из углерода, после хирургического лечения по замещению поврежденных тканей для восстановления целостности грудного сегмента позвоночника.

Ключевые слова: напряженно-деформированное состояние; эндопротез; биомеханическая система; конечно-элементные модели; эквивалентные напряжения; углерод-углеродный композит

УДК 612.14.61.143.

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223704>

Тітов І.І., Прийма М.О., Лукашевський О.Я.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Порівняння артеріального тиску на плечовій і стегновій ділянках

Резюме. Вимушена відсутність можливості вимірювання артеріального тиску на плечовій артерії змушує шукати інші ділянки для отримання значень при неінвазивному визначенні кров'яного тиску. Стегнова ділянка може розцінюватись як така альтернатива. Тому встановлення вірогідності взаємозв'язку значень артеріального тиску, вимірюного на плечовій і стегновій ділянках, є перспективним напрямком пошуків. В даному дослідженні вимірювання артеріального тиску на плечовій і стегновій ділянках було проведено на 100 соматично здорових студентах віком $21,0 \pm 1,2$ року в стані спокою, вимірювання здійснювались за допомогою монітора пацієнта «УМ-300» (Україна) з використанням двох стандартних манжеток для вимірювання тиску на ділянці плеча (25–35 см) і на ділянці стегна (38–50 см), а статистична вірогідність взаємозв'язку даних була визначена за допомогою методу Бленда — Альтмана, а також були використані елементи регресійного аналізу. Результати дослідження показали відсутність істотного розходження в даних, особливо якщо йшлося про середній артеріальний тиск. Також була розроблена регресійна модель, що може слугувати цінною інформацією для алгоритмічного розроблення програм прогнозування артеріального тиску на плечовій артерії при його вимірюванні на стегновій ділянці. Таким чином, вимірювання артеріального тиску на стегновій ділянці можна вважати альтернативою вимірювання артеріального тиску на ділянці плеча.

Ключові слова: середній артеріальний тиск; плечова артерія; стегнова артерія

Вступ

Травми верхніх кінцівок становлять 35–42 % від загального числа усіх травм. В умовах війни, надзвичайних ситуацій, пожеж травми часто ускладнюються шокним станом і паралельно з хірургічною допомогою потребують інтенсивної терапії [1].

У подібних ситуаціях, особливо при ампутації або значному uszkodженні верхніх кінцівок, традиційне вимірювання та моніторування артеріального тиску (АТ) унеможливується. Тому даний факт змушує шукати альтернативні ділянки і методи контролю артеріального тиску [3].

Однією з альтернатив може слугувати вимірювання АТ на стегні, в тому числі через одяг. Це робить метод прийнятним для парамедиків, військових потреб і медицини катастроф [4].

В щоденній клінічній практиці нерідко виникає потреба надійного контролю АТ без залучення верхніх

кінцівок (специфічне операційне положення хворого, використання кінцівки для катетеризації при ангіографії, зона оперативного втручання, накладений турнікет, артеріовенозні анастомози для хроніодіалізу і т.ін.) [1, 2].

Мета роботи: встановити, чи існує взаємозв'язок між числовими даними артеріального тиску на стегновій та плечовій ділянках, яким є діапазон фізіологічних значень, та чи можуть бути дані артеріального тиску стегнової ділянки використаними для прогностичного визначення можливого артеріального тиску на плечовій артерії.

Матеріали та методи

Для отримання досліджуваної вибірки ми вимірювали артеріальний тиск у групі студентів обох статей чисельністю 100 осіб, середній вік яких становив $21,0 \pm 1,2$ року.

© «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: Прийма Маркіян Олегович, студент 6-го курсу, Івано-Франківський медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76000, Україна, e-mail: priyma1965@gmail.com; контактний тел.: +380505156031.

For correspondence: Markiyan Priima, 6th year student, Ivano-Frankivsk Medical University, Galitska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76000, Ukraine; e-mail: Priyma1965@gmail.com; contact phone: +380505156031.

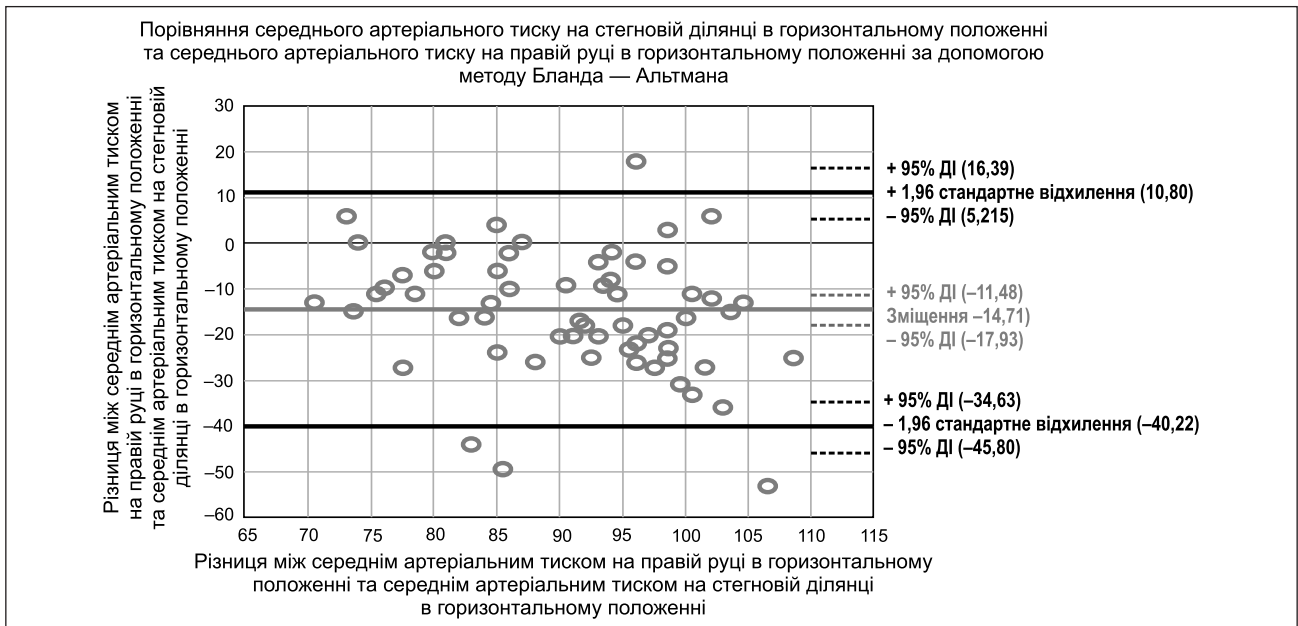


Рисунок 1. Вірогідність середньої різниці між вимірюваннями на плечовій і стегновій ділянках

Усі вимірювання були проведені в строго стандартизованих умовах за допомогою монітора пацієнта «УМ-300» (Україна) з використанням двох стандартних манжеток для вимірювання тиску на ділянці плеча (25–35 см) і ділянці стегна (38–50 см). Для статистичної обробки даних були використані елементи регресійного аналізу та метод Бланда — Альтмана.

Результати

Для високої вірогідності досліджень було визначено значення середнього артеріального тиску в кожному окремому випадку, за допомогою регресійного аналізу був визначений коефіцієнт кореляції, що становив 0,703, на основі якого була відхилена нульова гіпотеза, що свідчило про наявність лінійного зв'язку між значеннями вимірів на стегновій і плечовій ділянках.

Діапазон фізіологічних коливань АТ, вимірюваного на стегні, становив $113/65 \pm 31/25$ мм рт.ст., а на плечі — $126/80 \pm 24/17$ мм рт.ст. Оцінювання узгодженості даних, отриманих під час вимірювання АТ на обох ділянках, здійснювалось за допомогою методу Бланда — Альтмана (рис. 1), на основі якого лише 5,88 % значень середньої різниці між вимірами знаходились поза межами довірчих інтервалів (ДІ), що свідчить про відсутність систематичного розходження в отриманих даних. Цим була доведена узгодженість між вимірюваннями.

Для прогностичного визначення середнього артеріального тиску на основі регресійного аналізу було отримане рівняння: $y = 57,66351e^{0,00387x}$, де x — значення САТ, вимірюваного на стегновій ділянці, y — прогностично можливе значення САТ на плечовій ділянці, що може слугувати основою для створення комп'ютерної програми для автоматизованого перерахунку й індикації АТ на плечовій артерії згідно з виміряними даними АТ на стегновій артерії.

Обговорення

Надто обмежена кількість публікацій у науковій медичній літературі не дозволяє зробити всебічний порівняльний аналіз отриманих нами даних. Проте у вказаних публікаціях для вимірювання кров'яного тиску використовували ділянку гомілки [2, 3].

У наших дослідженнях проаналізовано використання ділянки стегна. При бойовій травмі та патологічних процесах (ендартеріїт облітеруючий, атеросклероз) здебільшого уражуються судини, що розміщені дистальніше. Тому застосування стегна для вимірювання кров'яного тиску є більш доцільним та презентабельним.

Дані кров'яного тиску, отримані на ділянці стегна, співставні з такими на плечі та адекватно відображають кров'яний тиск в організмі.

Ось чому у разі травматичної ампутації або значного пошкодження верхніх кінцівок, особливо в умовах бойової травми, кров'яний тиск, вимірюваний на стегні, адекватно відображає ці показники в організмі.

Висновки

Визначення АТ на ділянці стегна є високовалідним альтернативним методом вимірювання у випадках, коли верхня кінцівка не може використовуватися з цією метою (травматична ампутація, поширений опік, операційне поле, металоконструкція, прооперована ділянка, перев'язана магістральна судина тощо). Для вимірювання АТ на стегні необхідно використовувати спеціальні манжетки (тип XL, 38–50 см). Для автоматичного регулярного контролю АТ при проведенні інтенсивної терапії слід використовувати стандартні монітори пацієнта або класичну методику Короткова. Значення АТ, отримані на ділянці стегна, узгоджуються з даними АТ, отриманими на плечі, а для їх зіставлення оптимально користуватися запропонованим нами рівнянням.

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

Список літератури

1. Chung K.C., Yoneda H. Severe upper extremity injury in the adult patient. <https://www.uptodate.com/contents/severe-upper-extremity-injury-in-the-adult-patient>.

2. Goldstein L.N. Comparison of blood pressure in the arm and ankle in patients in the emergency department. Johannesburg, 2012. A research report submitted to the Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, in partial fulfilment of the

requirements for the degree of Master of Medicine in Emergency Medicine.

3. Moore C., Dobson A., Kinagi M., Dillon B. Comparison of blood pressure measured at the arm, ankle and calf. *Anaesthesia. Peri-operative medicine critical care and pain*. 2008 Nov 11. № 63. P. 1327-1331.

4. Sareen P., Saxena K., Sareen B., Taneja B. Comparison of arm and calf blood pressure. *Indian J. Anaesth.* 2012 Jan-Feb. № 56(1). P. 83-85.

Отримано/Received 24.10.2020

Рецензовано/Revised 02.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 06.11.2020 ■

I.I. Titov, M.O. Pryjma, O.Ya. Lukashevskyj

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Comparison of blood pressure in shoulder and femoral area

Abstract. Failure to measure blood pressure on the brachial artery forces us to look for other areas to obtain values with non-invasive blood pressure measurement. The femoral area can be regarded as such an alternative. Therefore, establishing the reliability of the relationship between blood pressure values measured in the shoulder and femoral areas is a promising area of research. In this study, blood pressure measurements were carried out at rest in 100 somatically healthy students aged 21.0 ± 1.2 years by means of a patient monitor UM-300 (Ukraine) using two standard cuffs for shoulder (25–35 cm) and femoral areas (38–50 cm). The statistical validity

of the relationship was determined using the Bland-Altman method, and elements of regression analysis were used. The results of the study showed no significant discrepancy in the data, especially when it came to average blood pressure. A regression model has also been developed, which can serve as valuable information for the algorithmic development of programs for predicting blood pressure in the brachial artery when measuring it in the femoral area. Thus, measuring blood pressure in the femoral artery can be considered an alternative to measuring blood pressure in the shoulder area.

Keywords: average blood pressure; brachial artery; femoral artery

Титов И.И., Прийма М.О., Лукашевский О.Я.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

Сравнение артериального давления на плечевом и бедренном участках

Резюме. Вынужденное отсутствие возможности измерения артериального давления на плечевой артерии заставляет искать другие участки для получения значений при неинвазивном определении кровяного давления. Бедренный участок может рассматриваться как такая альтернатива. Поэтому установление достоверности взаимосвязи значений артериального давления, измеренного на плечевом и бедренном участках, является перспективным направлением поисков. В данном исследовании измерение артериального давления на плечевом и бедренном участках было проведено на 100 соматически здоровых студентах в возрасте $21,0 \pm 1,2$ года в состоянии покоя, измерения осуществлялись с помощью монитора пациента «УМ-300» (Украина) с применением двух стандартных манжеток для измерения давления на участке плеча (25–35 см) и на участке бедра (38–50 см),

статистическая достоверность взаимосвязи данных была определена с помощью метода Бленда — Альтмана, а также были использованы элементы регрессионного анализа. Результаты исследования показали отсутствие существенного расхождения в данных, особенно если речь шла о среднем артериальном давлении. Также была разработана регрессионная модель, что может служить ценной информацией для алгоритмической разработки программ прогнозирования артериального давления на плечевой артерии при его измерении на бедренном участке. Таким образом, измерение артериального давления на бедренном участке можно считать альтернативой измерения артериального давления на участке плеча.

Ключевые слова: среднее артериальное давление; плечевая артерия; бедренная артерия

Демитер І.М., Воротинцев С.І., Доля О.С.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Післяопераційний делірій і когнітивні порушення при застосуванні регіонарних технік післяопераційного знеболювання

Резюме. Актуальність. Післяопераційний делірій (ПОД) — одне з найпоширеніших ускладнень після оперативних втручань у пацієнтів похилого віку. **Мета роботи:** оцінити вплив різних технік регіонарної аналгезії на інцидентність післяопераційного делірію та рівень когнітивних порушень у пацієнтів похилого віку. **Матеріали та методи.** Водноцентрове проспективне дослідження були послідовно включені 70 пацієнтів похилого віку, яким виконувалися оперативні втручання на органах черевної порожнини в ургентному порядку. Залежно від методу періопераційного знеболювання всі хворі були розподілені на 2 основні групи: контрольну ($n = 30$) та дослідницьку ($n = 40$), у якій періопераційно застосовували одну з технік регіонарної аналгезії — блокаду передньої черевної стінки (підгрупа РА, $n = 20$) або епідуральну аналгезію (підгрупа ЕА, $n = 20$). **Результати.** Вихідний когнітивний статус пацієнтів підгрупи ЕА вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника в групі контролю і становив $3,0 [3,0; 4,0]$ бала. У подальшому він поступово покращувався, досягнувши $4,0 [3,0; 5,0]$ бала ($p = 0,04$) на п'ятий післяопераційний день. Когнітивний статус пацієнтів підгрупи РА перед операцією був трохи кращий ($4,0 [3,0; 4,5]$ бала), проте теж вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника ні в групі контролю, ні в підгрупі ЕА. Як виявилось, у пацієнтів обох підгруп когнітивні здібності на 5-ту добу були навіть кращими, ніж перед операцією ($p < 0,05$). Таке поліпшення передусім пов'язано з припиненням дії важливого фактора впливу на когнітивний статус — болю. **Висновки.** У пацієнтів похилого віку після ургентних оперативних втручань при застосуванні епідуральної аналгезії інцидентність ПОД становить 5 % та при застосуванні блокад передньої черевної стінки — 10 %. Когнітивна функція пацієнтів при застосуванні регіонарних технік післяопераційного знеболювання відновлюється на третю добу після операції та поліпшується на п'яту післяопераційну добу ($p < 0,05$).

Ключові слова: післяопераційний делірій; пацієнти похилого віку; абдомінальна хірургія

Вступ

Післяопераційний делірій (ПОД) — гострий розлад пізнання та уваги, що проявляється коливанням симптомів неувважності, когнітивної дисфункції, пов'язаних з неорганізованим мисленням і зміненим рівнем свідомості [1]. До інших проявів ПОД належать дез-орієнтація, порушення пам'яті, циклу сон/неспанья, нестабільність сприйняття та змінена психомоторна активність [2].

За результатами метааналізу 11 досліджень [3], ПОД значно збільшує тривалість перебування в лікарнях і підвищує госпітальну летальність. Згідно з даними E.W. Ely та співавт. [4], пацієнти з ПОД знаходяться у стаціонарі на

10 днів довше, ніж пацієнти, у яких делірій не розвивається. ПОД впливає на пацієнта і після виписки зі стаціонара. За даними M.A. Pisani та співавт. [5], кожен додатковий день тривалості делірію після операції сприяє підвищенню ризику смерті на 10 % протягом наступних 6–12 місяців. Окрім того, тривалість ПОД визначена як сильний незалежний предиктор розвитку когнітивних порушень і деменції у хірургічних пацієнтів в подальшому [6].

Інцидентність ПОД неоднорідна залежно від віку, типу хірургії та ризику оперативного втручання і варіює в межах від 3 до 75 %. Післяопераційний делірій — одне з найпоширеніших ускладнень після оперативних втру-

чань саме у пацієнтів похилого віку [7]. За даними Freddi Segal-Gidan та співавт. [8], ургентність втручання збільшує частоту виникнення ПОД порівняно з плановими операціями. T.N. Robinson та співавт. [9] дійшли висновку, що ПОД виникає у 44 % пацієнтів віком понад 60 років в абдомінальній і торакальній хірургії, а вихідна когнітивна дисфункція є основним предиктором розвитку ПОД.

Основні принципи профілактики ПОД за допомогою різних методів і технік добре сформульовані в рекомендаціях Європейської спілки анестезіологів [22]. Проте дані авторів щодо вибору методу анестезії та післяопераційного знеболювання у пацієнтів похилого віку різняться та відносяться в основному до операцій у травматології. Так, згідно з висновками R. Morrison та співавт. [10], наркотичні анальгетики можуть зменшити інцидентність ПОД. Згідно з даними M.G. Zywiell та співавт. [11], регіонарні техніки в поєднанні з мульти-модальною аналгезією є найкращим методом профілактики ПОД. Враховуючи неоднозначність рекомендацій дослідників та невелику кількість даних щодо оптимального методу післяопераційного знеболювання у хворих похилого віку в ургентній абдомінальній хірургії, **метою нашого дослідження** було оцінити вплив різних технік регіонарної аналгезії на інцидентність ПОД і рівень когнітивних порушень саме у таких пацієнтів.

Матеріали та методи

Після проходження Комісії з питань біоетики в Запорізькому державному медичному університеті та отримання інформованої згоди в одноцентрове проспективне дослідження були послідовно включені 70 пацієнтів похилого віку, яким виконувалися оперативні втручання на органах черевної порожнини в ургентному порядку. Пацієнти, які мали в анамнезі черепно-мозкову травму або інсульт з неврологічними порушеннями у вигляді сенсомоторної афазії та геміплегії, були виключені з дослідження.

Залежно від методу періопераційного знеболювання всі хворі були розподілені на 2 основні групи: контрольну ($n = 30$), у якій з метою інтраопераційної аналгезії використовували фентаніл у стандартному дозуванні, а після операції — різні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) в рекомендованій середній дозі та бупренорфін у разовій дозі 0,3 мг внутрішньом'язово за потреби, але не частіше, ніж 4 рази на добу; дослідницьку ($n = 40$), у якій періопераційно застосовували одну з технік регіонарної аналгезії — блокаду передньої черевної стінки (підгрупа PA, $n = 20$) або епідуральну аналгезію (підгрупа EA, $n = 20$) на фоні системної аналгезії фентанілом інтраопераційно та знеболювання ацетамінофеном у стандартному дозуванні після операції.

Блокаду передньої черевної стінки виконували або до початку операції, або вже перед ушиванням лапаротомної рани. У післяопераційному періоді залежно від величини хірургічного розтину проводили або блокаду поперечного простору живота (TAP-блок) з субкостального чи традиційного доступів, або виконували блокаду піхви прямих м'язів живота (RSB) з обох боків. Використовували 0,25% розчин бупівакаїну об'ємом до 20,0 мл з кожного боку лапаротомної рани з додаванням 4 мг дексаметазону як

ад'юванту. Для періопераційного знеболювання пацієнтів підгрупи EA використовували 0,25% розчин бупівакаїну об'ємом до 10,0 мл епідурально кожні 4–6 годин.

Пацієнтам обох груп визначали рівень зношеності, ризик виникнення ПОД, когнітивних порушень, рівень седації та ажитації, проводили скринінг делірію. Рівень зношеності визначали за шкалою Frailty [12], де враховувалися такі показники: кількість супутніх захворювань, оцінка за шкалою Mini-Cog, рівень альбуміну або загального білка, гематокрит, необхідність в допомозі при виконанні звичних побутових дій (користування телефоном, здатність самостійно придбати товар в магазині, приготування обіду), падіння протягом останніх шести місяців. Для визначення ризику виникнення делірію користувалися шкалою Delphi [13], що включає: вік, фізичну активність, зловживання алкоголем, делірій в анамнезі, порушення слуху, невідкладність втручання, відкриту операцію, перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Для визначення когнітивних порушень використовували шкалу Mini-Cog [14], що базується на відтворенні слів (короткочасна пам'ять) та малюванні годинника (мислення та просторова координація). Оцінка рівня седації та ажитації проводилася за шкалою Річмонда [15], яка складається з 10 рівнів (від -5 до $+4$), де рівень $+4$ означає, що пацієнт агресивний, $+3$ — дуже збуджений, $+2$ — збуджений, $+1$ — схвилюваний, 0 — спокійний і бадьорий, -1 — сонливий, -2 — у легкій седації, -3 — у помірній седації, -4 — у глибокій седації, -5 — у стані непробудження. Скринінг післяопераційного делірію проводили за шкалою Confusion Assessment Method (CAM-ICU) [16], що визначає чотири показники, такі як гостроту та хвилюватість змін психічного статусу, порушення уваги, рівень свідомості та оцінку мислення. Визначення величин вищезазначених показників проводились на шести етапах дослідження: перед операцією (вихідний статус) та протягом перших п'яти діб після операції о дев'ятій годині ранку для створення ідентичних умов оцінки та дотримання добових біоритмів.

Рівень системної запальної реакції оцінювали за допомогою визначення кількості лейкоцитів в крові (Dasgupta M., 2006) [1].

Статистичний аналіз проведено за допомогою програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Кількісні змінні подані як медіана та квартилі. Для їх порівняння використовували U-тест Манна — Уїтні та критерій Вілкоксона.

Результати

Загальна характеристика пацієнтів наведена в табл. 1. До контрольної групи ввійшли 16 (53 %) жінок та 14 (47 %) чоловіків віком від 62 до 92 років, III–IV класу за ASA, яким виконувалися оперативні втручання в ургентному порядку з приводу пухлини кишечника ($n = 8$), жовчнокам'яної хвороби ($n = 7$), защемлення пахової або післяопераційної вентральної кістки ($n = 10$), перфорації шлунка або кишечника ($n = 5$). До групи дослідження ввійшли 22 (55 %) пацієнти жіночої статі та 18 (45 %) — чоловічої, віком від 60 років до 87 років, III–IV класу за ASA, яким виконувалися опера-

тивні втручання в ургентному порядку з приводу гострої кишкової непрохідності ($n = 21$), жовчнокам'яної хвороби ($n = 6$), защемлення пахової або післяопераційної вентральної кістки ($n = 9$), перфорації шлунка або кишечника ($n = 4$).

Пацієнти всіх груп не мали статистично значущої різниці за віком, вихідним рівнем когнітивних порушень, рівнем гемоглобіну, тривалістю оперативного

втручання та часом перебування на штучній вентиляції легень (ШВЛ). Пацієнти підгрупи ЕА мали більший рівень зношеності, ніж пацієнти контрольної групи ($p < 0,05$), та схожий статус за ASA відносно пацієнтів з підгрупи РА ($p = 0,88$) і пацієнтів з групи контролю ($p = 0,18$). Ризик виникнення делірію у пацієнтів контрольної групи був в середньому на 2,5 бала нижче, ніж у пацієнтів групи дослідження ($p < 0,05$). Пацієн-

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів та інцидентність ПОД

Показник	Група контролю ($n = 30$)	Група дослідження ($n = 40$)		p
		ЕА ($n = 20$)	РА ($n = 20$)	
Вік, роки	77 [69,0; 80,0]	72 [70,0; 80,0]	72 [65,0; 80,0]	$p_{1,2} = 0,7$ $p_{1,3} = 0,4$ $p_{2,3} = 0,6$
Оцінка за ASA, клас				
I (n)	0	0	0	$p_{1,2} = 0,03$
II (n)	5	0	0	$p_{1,3} = 0,18$
III (n)	20	14	17	$p_{2,3} = 0,88$
IV (n)	5	6	3	
Зношеність, бали	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [3,0; 4,0]	$p_{1,2} = 0,007$ $p_{1,3} = 0,11$ $p_{2,3} = 0,18$
Вихідний рівень когнітивного статусу, бали	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,5]	$p_{1,2} = 0,76$ $p_{1,3} = 0,28$ $p_{2,3} = 0,4$
Ризик виникнення делірію, бали	7,0 [5,0; 9,0]	9,0 [8,0; 11,0]	9,0 [7,0; 11,0]	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{1,3} = 0,001$ $p_{2,3} = 0,4$
Гемоглобін, г/л	115 ± 26	132 ± 24	118 ± 35	$p_{1,2} = 0,08$ $p_{1,3} = 0,83$ $p_{2,3} = 0,37$
Тривалість оперативного втручання, хв	103 ± 54	117 ± 60	102 ± 44	$p_{1,2} = 0,48$ $p_{1,3} = 0,85$ $p_{2,3} = 0,47$
Вид анестезіологічного забезпечення:				
ТВА + ШВЛ (n)	17	0	20	
СА (n)	6	0	0	
КЗЕА (n)	7	20	0	
Тривалість перебування на ШВЛ, хв	240 [120; 437]	202 [126; 300]	140 [115; 620]	$p_{1,2} = 0,66$ $p_{1,3} = 0,58$ $p_{2,3} = 0,79$
Тривалість перебування у ВАІТ, год	91 ± 77	61 ± 35	$15,6 \pm 5,0$	$p_{1,2} = 0,07$ $p_{1,3} = 0,02$ $p_{2,3} = 0,07$
Тривалість перебування в стаціонарі, доба	14,0 [11,0; 16,0]	16,0 [11,0; 21,0]	11,0 [9,0; 13,0]	$p_{1,2} = 0,26$ $p_{1,3} = 0,02$ $p_{2,3} = 0,01$
Релапаротомія, n	7	2	0	$p_{1,2} = 0,23$ $p_{1,3} = 0,02$ $p_{2,3} = 0,16$
Інцидентність ПОД, випадки	10	1	2	$p_{1,2} = 0,02$ $p_{1,3} = 0,06$ $p_{2,3} = 0,57$
Госпітальна летальність, випадки	4	2	1	$p_{1,2} = 0,73$ $p_{1,3} = 0,35$ $p_{2,3} = 0,16$

Примітки: ТВА + ШВЛ — тотальна внутрішньовенна анестезія зі штучною вентиляцією легень; СА — спінальна анестезія; КЗЕА — комбінована загальноепідуральна анестезія; ВАІТ — відділення анестезіології та інтенсивної терапії.

ти підгруп РА та ЕА мали високий та практично однаковий рівень ризику виникнення ПОД ($p = 0,44$). Два (10 %) пацієнти з підгрупи РА потребували додаткового знеболювання НПЗП та 1 (5 %) з них — наркотичними анальгетиками. У підгрупі ЕА додаткового післяопераційного знеболювання наркотиками потребували 2 (10 %) пацієнти з повторними хірургічними втручаннями та, на жаль, летальним кінцем.

Повторні оперативні втручання з приводу неспроможності анастомозу частіше проводилися пацієнтам контрольної групи порівняно з групою дослідження. Пацієнти підгрупи ЕА перебували в стаціонарі на п'ять діб довше, ніж пацієнти підгрупи РА ($p = 0,01$), а пацієнти контрольної групи — на три доби довше, ніж пацієнти підгрупи РА ($p = 0,02$). Післяопераційний делірій виник тільки в 1 (5 %) пацієнта підгрупи ЕА та у 2 (10 %) пацієнтів підгрупи РА, в той час як у пацієнтів контрольної групи ПОД було зафіксовано у 10 (33 %) пацієнтів. Госпітальна летальність також була найбільшою в групі контролю ($p = 0,04$).

Зміни когнітивного статусу пацієнтів усіх груп під час лікування наведено на рис. 1. У пацієнтів контрольної групи когнітивні порушення протягом дослідження залишались практично на вихідному рівні (3,0 [2,0; 4,0] бала), але статистично вірогідно погіршувались на другу післяопераційну добу — 3,0 [2,0; 4,0] бала ($p = 0,02$) та на третю добу після операції — 3,0 [1,0; 4,0] бала ($p = 0,01$). Когнітивний статус пацієнтів повернувся до вихідного рівня лише на п'яту добу після операції, що передусім пов'язано з більшою інцидентністю ПОД в групі.

Вихідний когнітивний статус пацієнтів підгрупи ЕА вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника в групі контролю і становив 3,0 [3,0; 4,0] бала. У подальшому він поступово покращувався, досягнувши 4,0 [3,0; 5,0] бала ($p = 0,04$) на п'ятий післяопераційний день. Когнітивний статус пацієнтів підгрупи РА перед операцією був трохи кращий (4,0 [3,0; 4,5] бала), проте теж вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника ні в групі контролю, ні в підгрупі ЕА. Позитивна тенденція у відновленні когнітивних функцій почала визначатися вже з другого дня після операції і досягла максимуму на п'яту добу — 4,0 [3,0; 5,0] бала ($p = 0,01$). Як виявилось, у пацієнтів обох підгруп когнітивні здібності на 5-ту добу були навіть кращими, ніж перед операцією ($p < 0,05$). Таке поліпшення передусім пов'язано з припиненням дії важливого фактора впливу на когнітивний статус — болю. Згідно з даними М.С. Rowbotham та співавт. [17], зниження рівня болю призводить до поліпшення когнітивної функції у пацієнтів з нейропатичним хронічним болем.

За рівнем лейкоцитозу всі пацієнти мали помірно-системне запалення, яке поступово зменшувалося до 5-ї доби після операції. Проте на етапах дослідження кількість лейкоцитів в групах вірогідно не змінювалася (табл. 2).

Обговорення

ПОД — часте ускладнення післяопераційного періоду, особливо у пацієнтів похилого віку, яке не має чіткого морфологічного субстрату або біомаркерів, це клінічний синдром, що потребує динамічної оцінки стану пацієнта.

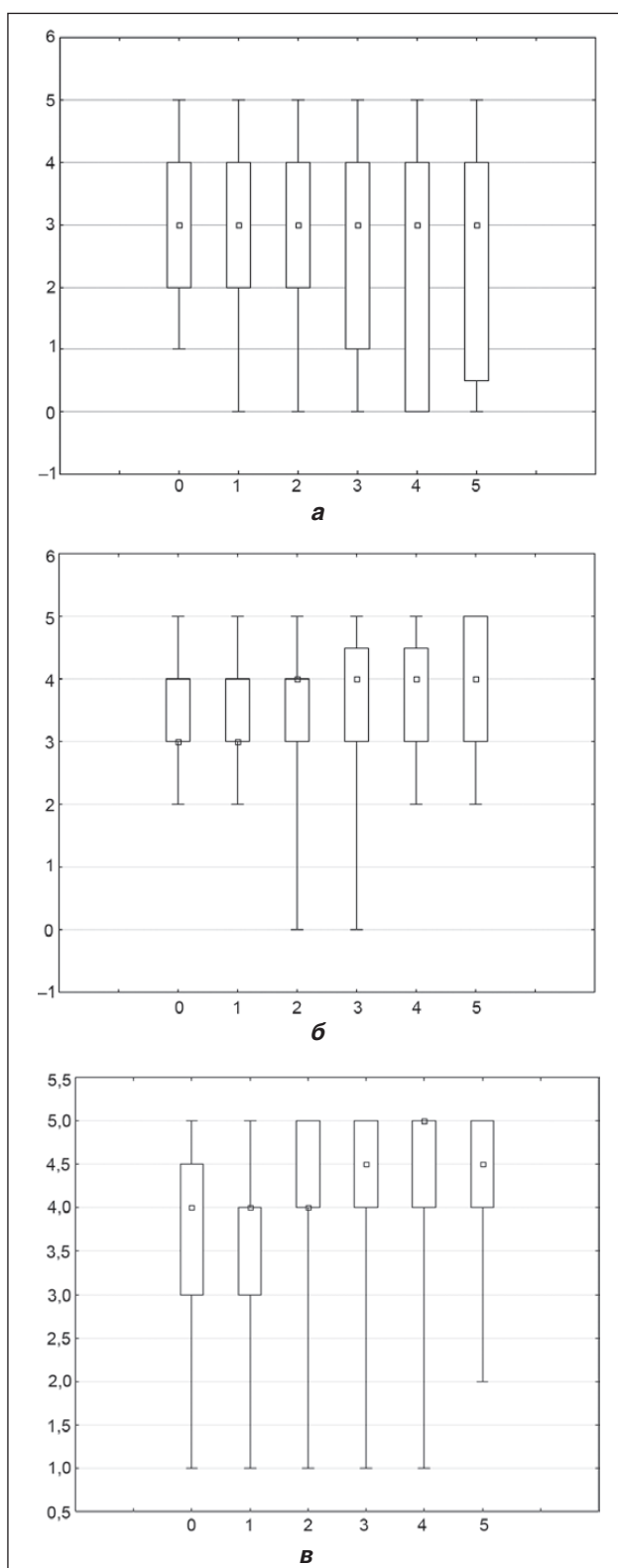


Рисунок 1. Когнітивний статус пацієнтів групи контролю (а), підгрупи ЕА (б) та підгрупи РА (в)

Примітки: по осі Y — числова оцінка когнітивного статусу; по осі X — день, в який проводилась оцінка; 0 — передопераційна оцінка когнітивного статусу; 1 — перша доба після операції; 2 — друга доба після операції; 3 — третя доба після операції; 4 — четверта доба після операції; 5 — п'ята післяопераційна доба. Дані наведені як медіана, 25–75% квартилі та мінімальне й максимальне значення.

Таблиця 2. Кількість лейкоцитів у пацієнтів досліджуваних груп

Показник/етап		Контрольна група (n = 30)	Група дослідження (n = 40)		p
			ЕА (n = 20)	РА (n = 20)	
Лейкоцити, $\times 10^9$	Перед операцією	9,8 [5,9; 12,7]	11,5 [10,0; 13,9]	11,7 [6,4; 14,4]	$p_{1,2} = 0,14$ $p_{1,3} = 0,23$ $p_{2,3} = 0,95$
	1-ша п/о доба	8,9 [5,0; 16,2]	12,2 [9,3; 15,8]	11,2 [7,9; 12,8]	$p_{1,2} = 0,19$ $p_{1,3} = 0,52$ $p_{2,3} = 0,3$
	3-тя п/о доба	11,4 [7,3; 14,0]	7,3 [5,2; 11,3]	9,8 [7,3; 12,5]	$p_{1,2} = 0,22$ $p_{1,3} = 0,56$ $p_{2,3} = 0,27$
	5-та п/о доба	8,0 [6,4; 9,7]	8,2 [7,3; 9,2]	8,8 [5,6; 10,0]	$p_{1,2} = 0,54$ $p_{1,3} = 0,8$ $p_{2,3} = 0,7$

Патофізіологія ПОД остаточно не з'ясована, вона складається з різноманітних патофізіологічних механізмів, що включають дисбаланс нейротрансмітерів, запальну реакцію організму, реакцію на стрес та порушення церебральної перфузії. У модель розвитку делірію закладено комбінацію сприятливих факторів, що пов'язані з пацієнтом та не піддаються модифікації, і провокуючих факторів, що можливо корегувати.

Пацієнти похилого віку мають більш високий ризик виникнення делірію тому, що такі сприятливі фактори, як когнітивні порушення, супутня патологія, сенсорний дефіцит, поліпрагмазія, порушення функціонального статусу та крихкість, накопичуються та перетинаються зі старінням. Ідентифікація ризику виникнення ПОД може допомогти клініцистам забезпечити індивідуалізований підхід до періопераційного ведення пацієнтів. За даними деяких досліджень, більше 50 % пацієнтів з делірієм після операції залишаються нерозпізнаними, що, скоріше за все, пов'язано з недооцінкою цього стану [18–20] та складністю у виявленні його гіпоактивної форми [21].

Провокуючі фактори ПОД, такі як біль, тип хірургії (серцево-судинна, ортопедична та невідкладна хірургія), вид анестезіологічного забезпечення, анемія, гіпоксія, вираженість запального процесу, метаболічні порушення, застосування антихолінергічних препаратів і бензодіазепінів [2, 7, 22], знаходження у ВАІТ, емоційний дискомфорт, порушення режиму сон/неспанья, наявність катетерів і дренажів, можливо модифікувати чи нівелювати.

Згідно з рекомендаціями Європейської спілки анестезіологів, скринінг післяопераційного делірію слід розпочинати ще з палати відновлення. Адже вчасно розпізнаний синдром та початок лікування призведе до зниження тривалості ПОД та зменшення когнітивного дефіциту в подальшому [23].

Єдиної думки щодо післяопераційного знеболювання пацієнтів похилого віку з метою профілактики ПОД немає. За даними низки досліджень, застосування безопіоїдного знеболювання в післяопераційному періоді зменшує час ШВЛ, депресію дихання, знаходження у відділенні інтенсивної терапії та прямо чи

опосередковано — розвиток післяопераційного делірію [24, 25]. Проте R.S. Morrison та співавт. [10], вивчаючи залежність ПОД від знеболювання наркотичними анальгетиками, дійшли висновку, що застосування низьких доз опіоїдів і, як наслідок, неадекватна аналгезія підвищують ризик виникнення делірію в дев'ять разів. Тобто необхідно забезпечити адекватну аналгезію, бажано без негативного впливу на центральну нервову систему, дихальну систему, для виключення з переліку провокуючих факторів одного з них — болю. Jacqueline M. Leung та співавт. [26], провівши дослідження, в якому брали участь 335 пацієнтів похилого віку після оперативних втручань, довели, що як післяопераційний біль, так і використання опіоїдів у перший день після операції впливають на виникнення ПОД ($p = 0,01$).

Y.-W. Li та співавт. дійшли висновку, що застосування комбінованої загальноєпідуральної анестезії та післяопераційного епідурального знеболювання в абдомінальній хірургії та торакальній хірургії у пацієнтів похилого віку призводить до зменшення тривалості перебування в стаціонарі, тридцятиденної летальності та післяопераційних когнітивних порушень (у тому числі післяопераційного делірію) [27]. Ми отримали аналогічні результати, застосовуючи епідуральне знеболювання в ургентній абдомінальній хірургії.

Ризик виникнення ПОД підвищується, коли наркотичні анальгетики застосовуються для седації пацієнтів на ШВЛ. Декілька рандомізованих досліджень (MENDS, SEDCOM, MIDEK, PRODEX) визначили вплив седації за допомогою бензодіазепінів, пропофолу та дексметомідину на виникнення ПОД [28]. Згідно з дослідженням MENDS, де порівнювали дію бензодіазепінів (лоразепаму) та дексметомідину на 106 пацієнтах, які перебували у ВІТ на ШВЛ, частота делірію майже в 2 рази менше при застосуванні дексметомідину, а рівень седації більш контрольований і прогнозований. За результатами дослідження PRODEX, в якому визначали ефективність седації дексметомідином на противагу мідазолamu та пропофолу, час перебування у ВІТ та госпітальна летальність не відрізнялися, проте контакт з пацієнтами був краще при використанні дексметомідину, що дозволяло медичному персоналу вчасно та якісно оцінювати біль. Але

й ускладнень у вигляді брадикардії та гіпотонії при використанні останнього було більше на 10 % ($p < 0,05$) [29].

Висновки

1. У пацієнтів похилого віку після ургентних оперативних втручань при застосуванні епідуральної аналгезії інцидентність ПОД становить 5 % та при застосуванні блокад передньої черевної стінки — 10 %.

2. Когнітивна функція пацієнтів при застосуванні регіонарних технік післяопераційного знеболювання відновлюється на третю добу після операції та поліпшується на п'яту післяопераційну добу ($p < 0,05$).

Перспектива подальших досліджень. Виходячи з отриманих результатів дослідження та маючи достатню доказову базу використання α_2 -агоністів для профілактики ПОД, перспектива подальших досліджень полягає в застосуванні дексметомедину в поєднанні з регіонарними техніками знеболювання у пацієнтів похилого віку в ургентній абдомінальній хірургії.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Запорізького державного медичного університету «Періопераційне лікування пацієнтів похилого та старечого віку», номер державної реєстрації 0117U006955.

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

Внесок авторів у роботу над статтею: *Воротинцев С.І.* — концепція та дизайн дослідження; *Демитер І.М.* — збір та оброблення матеріалу, аналіз отриманих даних, написання тексту; *Доля О.С.* — збір матеріалу

Список літератури

- Dasgupta M., Dumbrell A.C. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: A systematic review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006. 54. 1578-89. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00893.x.
- Yildizeli B., Ozyurtkan M.O., Batirel H.F., Kuscü K., Bekiroglu N., Yüksel M. Factors associated with postoperative delirium after thoracic surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2005. 79. 1004-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.022.
- Scholz A.F., Oldroyd C., McCarthy K., Quinn T.J., Hewitt J. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br. J. Surg.* 2016. 103. E21-28. doi: 10.1002/bjs.10062.
- Ely E.W., Gautam S., Margolin R., Francis J., May L., Speroff T. et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001. 27. 1892-900. doi: 10.1007/s00134-001-1132-2.
- McNicoll L., Pisani M.A., Zhang Y., Ely E.W., Siegel M.D., Inouye S.K. Delirium in the Intensive Care Unit: Occurrence and Clinical Course in Older Patients. *Journal of the American Geriatrics Society.* 01 May 2003. 51(5). 591-598. doi: 10.1034/j.1600-0579.2003.00201.x.
- Wacker P., Nunes P.V., Cabrita H. et al. Postoperative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006. 21. 221-227. doi: 10.1159/000091022.
- Marcantonio E.R. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA.* 2012. 308. 73-81. doi: 10.1001/jama.2012.6857.

- Segal-Gidan Freddi P.A. Postoperative confusion in older adults. *Journal of the American Academy of Pas.* 2017. 30(4). 12-6. doi: 10.1097/01.JAA.0000513345.29384.39.
- Robinson T.N., Raeburn C.D., Tran Z.V., Angles E.M., Brenner L.A., Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann. Surg.* 2009 Jan. 249(1). 173-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818e4776.
- Morrison R.S., Magaziner J., Gilbert M., Koval K.J., McLaughlin M.A., Orosz G., Strauss E., Siu A.L. Relationship Between Pain and Opioid Analgesics on the Development of Delirium Following Hip Fracture. *The Journals of Gerontology.* Jan 2003. Series A. 58(1). M76-M81. https://doi.org/10.1093/gerona/58.1.M76.
- Zywił M.D., Prabhu A., Anthony V. Perruccio, Rajiv Gandhi. The Influence of Anesthesia and Pain Management on Cognitive Dysfunction After Joint Arthroplasty MG. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2014. 472. 1453-1466. doi: 10.1007/s11999-013-3363-2.
- Hubbard R.E., Peel N.M., Samanta M., Gray L.C., Mitnitski A., Rockwood K. Frailty status at admission to hospital predicts multiple adverse outcomes. *Age Ageing.* 2017. 22. 1-6. doi: 10.1093/ageing/afx081.
- Kim M.Y., Park U.J., Kim H.T., Cho W.H. Delirium Prediction based on Hospital Information (Delphi) in general surgery patients. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar. 95(12). E3072. doi: 10.1097/MD.0000000000003072.
- Solovyova A.P., Goryachev D.V., Arkhipov V.V. Criteria for Assessment of Cognitive Impairment in Clinical Trials. *The Bulletin of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2018. 8. 4. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230.
- Annachiara Marra, E. Wesley Ely, Pratik P. Pandharipande, and Mayur B. Patel. The ABCDEF Bundle in Critical Care. *Crit. Care Clin.* 2017 Apr. 33(2). 225-243. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.005.
- Ely E.W., Margolin R., Francis J., May L., Truman B., Dittus R. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001. 29. 1370-1379. doi: 10.1097/00003246-200107000-00012.
- Rowbotham M.C., Twilling L., Davies P.S., Reisner L., Taylor K., Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 2003. 348. 1223-32. doi: 10.1056/NEJMoa021420.
- Han J.H., Zimmerman E.E., Cutler N., Schnelle J., Morandi A., Dittus R.S. et al. Delirium in older emergency department patients: recognition, risk factors, and psychomotor subtypes. *Acad. Emerg. Med.* 2009. 16(3). 193-200. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00339.x.
- Ritter S.R.F., Cardoso A.F., Lins M.M.P., Zoccoli T.L.V., Freitas M.P.D., Camargos E.F. Underdiagnosis of delirium in the elderly in acute care hospital settings: lessons not learned. *Psychogeriatrics.* 2018. 18(4). 268-75. doi: 10.1111/psyg.12324.
- Bellelli G., Nobili A., Annoni G., Morandi A., Djade C.D., Meagher D.J. et al. Under-detection of delirium and impact of neurocognitive deficits on in-hospital mortality among acute geriatric and medical wards. *Eur. J. Intern. Med.* 2015. 26(9). 696-704. doi: 10.1016/j.ejim.2015.08.006.
- Safavynia S.A., Arora S., Pryor K.O., García P.S. An update on postoperative delirium: clinical features, neuropathogenesis, and perioperative management. *Curr. Anesthesiol. Rep.* 2018. 8(3). 252-62. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290904/.
- Weiss B., Spies C.D. et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017. 34. 192-214. doi: 10.1097/EJA.0000000000000594.
- Saczynski J.S., Marcantonio E.R., Quach L., Fong T.G., Gross A., Inouye S.K., Jones R.N. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N. Engl. J. Med.* 2012 Jul 5. 367(1). 30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1112923.

24. Van Rompaey B., Elseviers M.M., Schuurmans M.J., Shorridge-Baggett L.M., Truijen S., Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit. Care.* 2009. 13(3). R77. doi: 10.1186/cc7892.
25. Pisani M.A., Murphy T.E., Araujo K.L., Slattum P., Van Ness P.H., Inouye S.K. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit. Care Med.* 2009. 37(1). 177-183. doi: 10.1097/CCM.0b013e318192fcf9.
26. Jacqueline M. Leung, Laura P. Sands, Sudeshna Paul, Tim Joseph, Sakura Kinjo et al. Does Postoperative Delirium Limit the Use of Patient-controlled Analgesia in Older Surgical Patients? *Anesthesiology.* 2009. 111. 625-631. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ac7e6>.
27. Li Y.-W., Li H.J. et al. Effects of two different anesthesia-analgesia methods on incidence of postoperative delirium in elderly patients undergoing major thoracic and abdominal surgery: study rationale and protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2015. 15. 144. PMID: 26459347. PMCID: PMC4603291. doi: 10.1186/s12871-015-0118-5.
28. Pandharipande P.P., Pun B.T., Herr D.L., Maze M., Girard T.D., Miller R.R., Shintani A.K., Thompson J.L., Jackson J.C., Deppen S.A., Stiles R.A., Dittus R.S., Ely E.W. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007. 298(22). 2644-53. doi: 10.1001/jama.298.22.2644.
29. Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M., Sarapohja T., Garratt C., Pocock S.J., Bratty J.R., Takala J. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012. 307(11). 1151-1160. doi: 10.1001/jama.2012.304.

Отримано/Received 17.09.2020

Рецензовано/Revised 01.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.10.2020 ■

I.N. Demiter, S.I. Vorotintsev, O.S. Dolya
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Postoperative delirium and cognitive impairment when using the regional postoperative analgesia

Abstract. Background. Postoperative delirium is one of the most common complications after surgery in elderly patients. The aim of the study was to evaluate the impact of different techniques of regional analgesia on the incidence of postoperative delirium and the level of cognitive impairment in elderly patients. **Materials and methods.** A single-center prospective study consistently included 70 elderly patients who underwent emergency abdominal surgery. Depending on the method of perioperative anesthesia, all patients were divided into two basic groups: control (n = 30) and research (n = 40), where one of the perioperative techniques of regional analgesia was used — blockade of the anterior abdominal wall (subgroup AA, n = 20) or epidural analgesia (subgroup EA, n = 20). **Results.** The initial cognitive status of patients in subgroup EA did not differ significantly from the same indicator in the control group and amounted to 3.0 [3.0; 4.0] points. Subsequently, it gradually improved, reaching 4.0

[3.0; 5.0] (p = 0.04) points on the fifth postoperative day. The cognitive status of patients in the AA subgroup before surgery was slightly better (4.0 [3.0; 4.5] points), but also did not differ significantly from that either in the control group or the EA subgroup. As it turned out, the patients of both subgroups had even better cognitive functioning on the 5th day than before surgery (p < 0.05). This improvement is mostly due to the cessation of an important factor influencing cognitive status — pain. **Conclusions.** In elderly patients after emergency surgery with epidural analgesia, the incidence of postoperative delirium is 5 %, and when using the anterior abdominal wall blockade — 10 %. The cognitive function of patients received regional postoperative analgesia is restored on the third day after surgery and improves on the fifth postoperative day (p < 0.05).

Keywords: postoperative delirium; elderly patients; abdominal surgery

Демитер І.Н., Воротинцев С.І., Доля О.С.

Запорізький державний медичний університет, г. Запоріжжє, Україна

Послеоперационный делирий и когнитивные нарушения при применении регионарных техник послеоперационного обезболивания

Резюме. Актуальность. Послеоперационный делирий (ПОД) — одно из самых распространенных осложнений после оперативных вмешательств у пациентов пожилого возраста. **Цель работы:** оценить влияние различных техник регионарной анальгезии на инцидентность послеоперационного делирия и уровень когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста. **Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное исследование были последовательно включены 70 пациентов пожилого возраста, которым выполнялись оперативные вмешательства на органах брюшной полости в ургентном порядке. В зависимости от метода периоперационной анальгезии все больные были разделены на 2 основные группы: контрольную (n = 30) и исследовательскую (n = 40), в которой периоперационно применяли одну из техник регионарной анальгезии — блокаду передней брюшной стенки (подгруппа РА, n = 20) или эпидуральную анальгезию (подгруппа ЭА, n = 20). **Результаты.** Исходный когнитивный статус пациентов подгруппы ЭА достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе контроля и составил 3,0 [3,0; 4,0] балла. В дальнейшем он по-

степенно улучшался, достигнув 4,0 [3,0; 5,0] балла (p = 0,04) на пятый послеоперационный день. Когнитивный статус пациентов подгруппы РА перед операцией был лучше (4,0 [3,0; 4,5] балла), однако тоже достоверно не отличался от аналогичного показателя ни в группе контроля, ни в подгруппе ЭА. Как оказалось, у пациентов обеих подгрупп когнитивные способности на 5-е сутки были даже лучше, чем перед операцией (p < 0,05). Такое улучшение прежде всего связано с прекращением действия важного фактора влияния на когнитивный статус — боли. **Выводы.** У пациентов пожилого возраста после ургентных оперативных вмешательств при применении эпидуральной анальгезии инцидентность ПОД составляет 5 % и при применении блокад передней брюшной стенки — 10 %. Когнитивная функция пациентов при применении регионарных техник послеоперационного обезболивания восстанавливается на третьи сутки после операции и улучшается на пятые послеоперационные сутки (p < 0,05).

Ключевые слова: послеоперационный делирий; пациенты пожилого возраста; абдоминальная хирургия

УДК 616.711-006.03.04-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223706>

Радченко В.О., Попсуйшапка К.О., Попов А.І., Перфільєв О.В.

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків, Україна

Хірургічне лікування первинних пухлин хребта

Резюме. З метою аналізу результатів тактики хірургічного лікування первинних пухлин хребта з огляду на відповідні шкали (ASIA, SINS, Bilsky) і з урахуванням розташування пухлин у різних сегментах хребтового стовпа був проведений ретроспективний аналіз 43 хворих із первинними доброякісними та злоякісними пухлинами хребта. Вивчені результати лікування залежно від гістологічного типу новоутворень та можливості радикалізму видалення пухлин у межах здорових тканин. Установлено, що в разі своєчасного радикального хірургічного лікування можливо запобігти неврологічним ускладненням, покращити стан хворих з існуючими неврологічними розладами, відновити нормальні анатомічні взаємозв'язки в ураженому хребтовому сегменті та створити надійну, жорстку стабілізацію хребта, що, як наслідок, дає можливість пацієнтам продовжити життя і покращити його якість.

Ключові слова: пухлини хребта; новоутворення; хірургічне лікування

Вступ

За даними різних авторів, первинні пухлини хребта становлять усього від 3,1 до 16 % від усіх пухлин скелета людини, але вони є причиною суттєвого порушення якості життя таких пацієнтів та нерідко призводять до летальних випадків у зв'язку із запізненою діагностикою та неясністю тактики хірургічного лікування [1].

Первинні пухлини хребта дуже різні за своєю морфологічною структурою, що пов'язано насамперед з їх походженням як із кісткової тканини, так і з окістя, судин, нервів, хрящової тканини, зв'язок [2].

Невеликі розміри тіла хребця і дуги, близькість нервових і судинних структур, великий ступінь осьового навантаження, що несе на собі хребет, створюють цілу низку особливостей діагностики та складності для хірургічного лікування. У зв'язку з труднощами діагностики, особливо на початкових стадіях росту пухлини, хворих лікують від інших захворювань, базуючись на симптоматичних проявах, як у разі дегенеративних захворювань хребта, із застосуванням методів консервативного та фізіофункціонального лікування. Правильний діагноз нерідко встановлюють лише тоді, коли деструктивні процеси призводять до деформації хребта, розвитку неврологічної симптоматики. На жаль, як наслідок пізнє розпізнавання пухлини ускладнює хірургічне лікування, а радикальне видалення пухлини в багатьох випадках взагалі стає неможливим [3].

Первинні пухлини хребта, як і в інших відділах скелета, розподіляються на доброякісні та злоякісні.

З доброякісних пухлин найбільш часто зустрічаються гемангіоми, потім гігантоклітинна пухлина, остеод-остеома та остеобластома. З первинно-злоякісних пухлин — мієломна хвороба, злоякісна лімфома кістки, рідше — остеогенна саркома, фібросаркома [4].

Говорячи про доброякісність пухлин хребта, ми маємо на увазі лише морфологічні їх особливості. Щодо клінічних проявів, більшість доброякісних пухлин перебігають зазвичай тяжко, викликаючи деструкцію хребця з наступною деформацією і розвитком неврологічної симптоматики [5].

Взагалі лікування пухлин хребта становить складну проблему. Воно залежить від характеру пухлинного процесу, локалізації, поширення та гістогенезу пухлини.

Сучасні дослідження та власний досвід вказують, що основним методом лікування при доброякісних пухлинах є саме хірургічний, а при злоякісних процесах застосовують комбіновані методи лікування: хірургічний у поєднанні з променевою та хіміотерапією [6].

З урахуванням стрімкого розвитку спінальної хірургії та великої кількості сучасних досліджень із приводу різноманітних оперативних доступів, на наш погляд, найбільш актуальними питаннями хірургічного лікування пухлин залишається онкологічний радикалізм

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

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

Для кореспонденції: Радченко Володимир Олександрович, доктор медичних наук, професор, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», вул. Пушкінська, 80, м. Харків, 61024, Україна; e-mail: volod56@hotmail.com

For correspondence: V. Radchenko, MD, PhD, Professor, State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Pushkinskaya st., 80, Kharkiv, 61024, Ukraine; e-mail: volod56@hotmail.com

(обсяг оперативного лікування) та тактика щодо відновлення опорної функції хребта.

Мета роботи: проаналізувати результати тактики хірургічного лікування пацієнтів з первинними пухлинами хребта з огляду на відповідні оціночні шкали.

Матеріали та методи

Проведені клінічні спостереження 43 пацієнтів із доброякісними та злоякісними первинними пухлинами і пухлиноподібними ураженнями хребта, які лікувалися у відділенні вертебрології Інституту патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України.

За локалізацією ураження хворих розподілили так: шийний відділ хребта — 5 пацієнтів, грудний — 17, поперековий — 19, крижі — 2. Серед них були 22 жінки і 21 чоловік віком від 18 до 72 років.

Приводом для звернення у пацієнтів був больовий синдром, що поєднувався з компресійною радикулопатією. У 16 хворих відзначалася груба неврологічна симптоматика у вигляді парезів і паралічів.

Для діагностики ми використовували такий алгоритм обстеження пацієнтів:

I. Клінічна діагностика: загальні дані пацієнта, анамнез життя та хвороби, клінічний симптомокомплекс.

II. Рентгенометрична діагностика: рентгенографія в різних проекціях, КТ-томографія, ЯМР-томографія, ангіографія, сцинтиграфія.

III. Лабораторна діагностика: клінічні аналізи, біохімічні аналізи.

IV. Патоморфологічна діагностика: передопераційна біопсія, інтраопераційна біопсія, післяопераційне дослідження препарату.

Контрастну ангіографію ми використовували в 5 пацієнтів. Даний метод дослідження дозволив нам судити

про характер пухлини (судинне походження пухлини), її васкуляризацію, архітекtonіку судин, взаємозв'язок із магістральними судинами і навколишніми тканинами (рис. 1).

Необхідно відзначити, що ми використовували контрастну ангіографію не тільки як діагностичний, але і як лікувальний метод. У даних хворих для зменшення інтраопераційної крововтрати ми застосовували тимчасову емболізацію судин, що живлять пухлину.

На підставі МРТ установлювався ступінь епідуральної компресії спинного мозку за 6-бальною шкалою відповідно до класифікації ESCC Bilsky [7] (рис. 2) та розташування пухлин в аксіальній проекції (рис. 3).

Неврологічний статус визначався за шкалою ASIA (табл. 1) [8, 9].

Нестабільність хребта оцінювалась за шкалою Spine Instability Neoplastic Score (SINS) [10].

Локалізація:

— 3 бали — перехідний рівень (C0–C2, C7–T2, T11–L1, L5–S1);

— 2 бали — мобільний сегмент (C3–C6, L2–L4);

— 1 бал — полуригідний (T3–T10);

— 0 балів — ригідний (S2–S5).

Біль під час навантаження/при зміні положення:

— 3 бали — так;

— 2 бали — немає (періодично при натисканні);

— 1 бал — безболісно.

Руйнування кістки:

— 2 бали — літичне;

— 1 бал — змішане (літичне/бластичне);

— 0 балів — бластичне.

Зміни виявлені радіологічно:

— 4 бали — підвивих/нестабільність;

— 2 бали — *de novo* деформація (кіфоз/сколіоз);

— 0 балів — збережена кривизна.

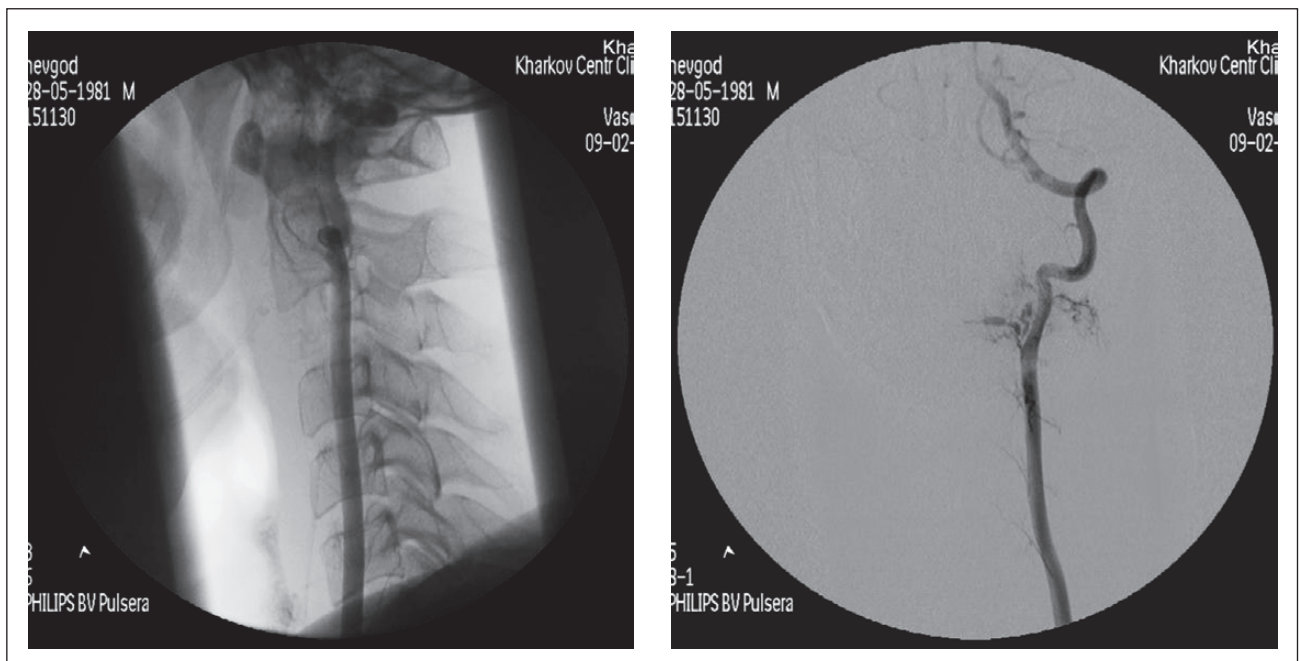


Рисунок 1. Фотовідбиток ангіограми шийного відділу хребта, хребтових артерій і судин, що живлять пухлину

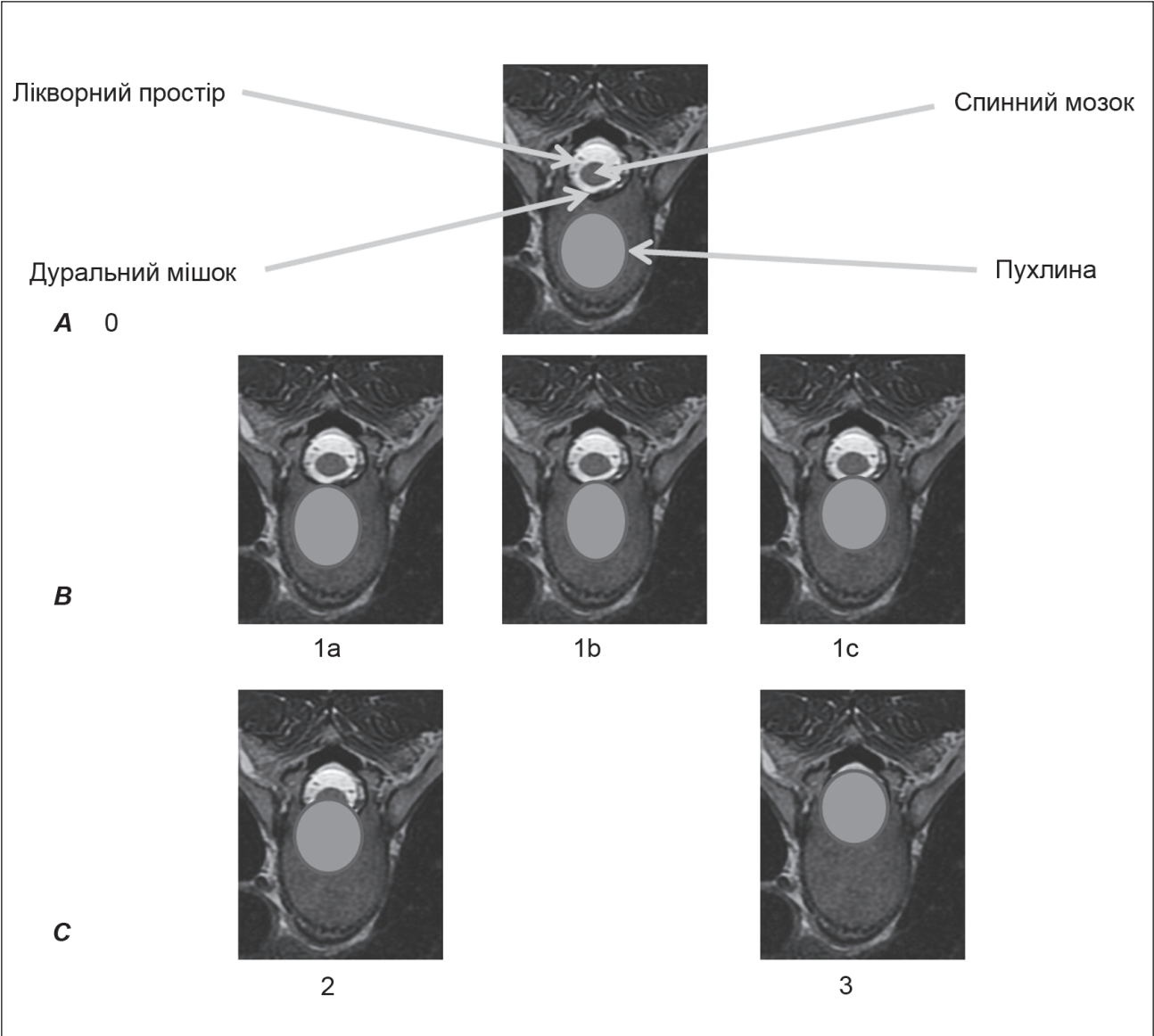


Рисунок 2. А: оцінка 0 вказує тільки на ураження кісткової тканини; В: 1а — епідуральний тиск без деформації дурального мішка; 1b — деформація дурального мішка без залучення спинного мозку; 1с — деформація дурального мішка із залученням спинного мозку, але без стиску спинного мозку; С: 2 — компресія спинного мозку, але з видимою навколоспинномозковою рідиною; і 3 — компресія спинного мозку без видимої навколоспинномозкової рідини

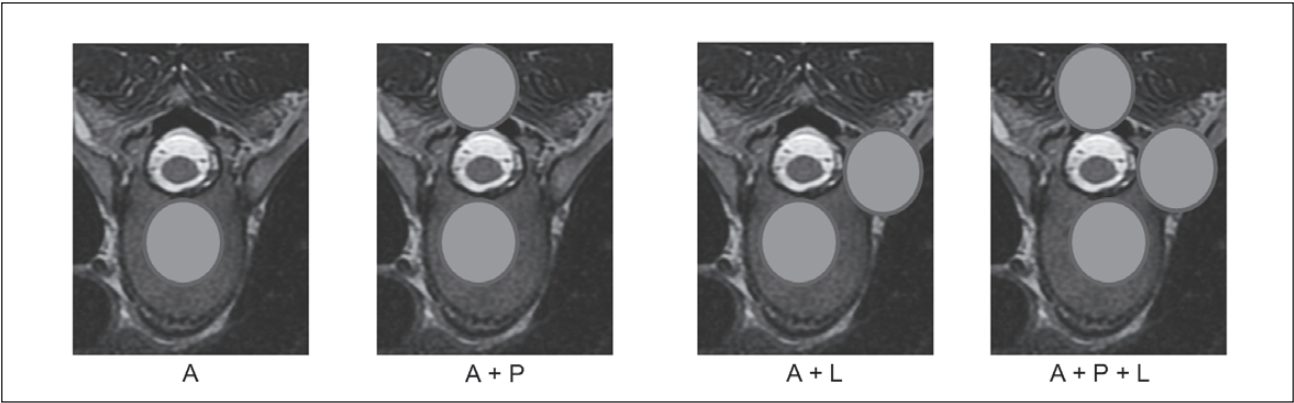


Рисунок 3. На аксіальних проєкціях хребців наведено розташування пухлин: А — передня локалізація; А + Р — передня та задня локалізації; А + L — передня та латеральна локалізації; А + Р + L — передня, задня та латеральна локалізації

Зниження висоти тіл хребців:

- 3 бали — > 50 % колапс;
- 2 бали — < 50 % колапс;
- 1 бал — без колапсу > 50 % тіла хребців залучено;
- 0 балів — нічого із вищеперерахованого.

Залучення задніх елементів (фасетки, ніжки або реберно-хребтові суглоби):

- 3 бали — двобічне;
- 1 бал — однобічне;
- 0 балів — нічого з перерахованого вище.

Інтерпретація:

- сума 1–6 — стабільне ураження (СУ);
- сума 7–12 — помірна нестабільність (ПН);
- сума 13–18 — виражена нестабільність (ВН).

Після ретельного клініко-лабораторного, рентгенологічного, КТ-, МРТ-обстеження далеко не завжди вдавалося встановити точний діагноз. Тоді наступним діагностичним прийомом є пункційна біопсія.

Пункційна біопсія проведена нами на різних рівнях хребта в 41 пацієнта. Ускладнень при пункційній біопсії ми не мали. Пункційну та відкриту біопсію не слід протиставляти одну одній. У 2 пацієнтів у зв'язку з наростанням неврологічної симптоматики була проведена відкрита біопсія з експрес-діагностикою матеріалу з наступним продовженням оперативного втручання.

За патоморфологічною класифікацією первинних пухлин та пухлиноподібних уражень Всесвітньої організації охорони здоров'я пацієнтів розподілили так:

А. Доброякісні — 26 пацієнтів.

1. Остеоїд-остеома та остеобластома — 10.

2. Кавернозна гемангіома — 3.

3. Гігантоклітинна пухлина — 6.

4. Хордома — 4.

5. Еозинофільна гранульома — 1.

6. Аневризмальна кісткова кіста — 2.

Б. Злоякісні — 17 пацієнтів.

1. Остеогенна саркома — 2.

2. Хондросаркома — 3.

3. Мієломна хвороба — 2.

4. Плазмоцитома — 6.

5. Фібросаркома — 3.

6. Ангіопірацетома — 1.

Розподіл пацієнтів за рівнем, поперечним розташуванням наведений у табл. 2 (бали за шкалами ASIA, Bilsky, SINS).

Тактика лікування всіх пухлин наведена в табл. 3, 4.

Хірургічне втручання з переднього доступу було виконано в 7 пацієнтів, із заднього доступу — у 23, комбінований передньозадній доступ було виконано в 13 пацієнтів, причому у 8 хворих використовувалося одноетапне хірургічне втручання, а в 5 — двохетапне.

Залежно від виду пухлини проводили максимально широку резекцію пухлини в межах здорових тканин за показаннями.

Стабілізація хребтових сегментів досягалась шляхом використання різних конструкцій. Вибір методу стабілізації та вибір конструкції ми базували на двох основних принципах: 1-й — можливість відновлення нормальних анатомічних взаємозв'язків у хребтовому сегменті, 2-й — створення надійної та жорсткої стабілізації хребта.

Таблиця 1. Шкала тяжкості порушення ASIA (American Spinal Injury Association)

А (повне)	Немає ні рухової, ні чутливої функції в крижових сегментах S4–S5
В (неповне)	Збережена чутливість, але відсутня рухова функція в сегментах нижче неврологічного рівня, включаючи S4–S5
С (неповне)	Рухова функція нижче неврологічного рівня збережена, але більше половини ключових м'язів нижче неврологічного рівня мають силу менше 3 балів
Д (неповне)	Рухова функція нижче неврологічного рівня збережена, і принаймні половина ключових м'язів нижче неврологічного рівня має силу 3 бали і більше
Е (норма)	Рухова і чутлива функції нормальні

Таблиця 2

Пацієнти та рівень ушкодження	Поперечне розташування				ASIA					Bilsky						SINS		
	А	А+ Р	А+ L	А+ Р+ L	А	В	С	Д	Е	0	1a	1b	1c	2	3	СУ	ПН	ВН
C3–C7 (4)	1	2	–	1	–	1	–	2	1	–	1	2	–	1	–	2	1	1
C8–Th2 (1)	–	–	–	1	–	–	1	–	–	–	–	–	1	–	–	–	1	–
Th3–Th10 (15)	6	2	5	2	–	2	3	4	6	1	3	6	3	2	–	6	6	3
Th11–L1 (2)	–	1	1	–	–	1	–	1	–	–	–	1	1	–	–	–	1	–
L2–L5 (19)	7	2	5	5	1	4	6	2	6	5	2	2	3	4	2	7	6	6
S1–S3 (2)	1	–	1	–	–	1	1	–	–	–	–	1	1	–	–	2	–	–
Усього 43 пацієнти	15	7	12	9	1	9	11	9	13	6	6	12	9	7	2	17	15	10

Клінічний випадок

Пацієнтка К., 18 років, надійшла в клініку патології хребта Інституту патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка НАМН України з діагнозом «аневризмальна кісткова кіста L₂-хребця».

Такий діагноз було встановлено на основі патоморфологічного висновку лікувальної установи, де пацієнтка перебувала на лікуванні до надходження в інститут, де пацієнтці було виконано пункційну біопсію.

При надходженні пацієнтка скаржилась на стійкий біль у верхньопоперековому відділі хребта, обмеження його функції.

З даних анамнезу: пацієнтка вважає себе хворою протягом 2 місяців, коли вперше виникли вищезазначені скарги.

При надходженні в інститут пацієнтці було виконано МРТ всіх відділів хребта, КТ, онкоскринінг та клініко-лабораторне дослідження.

За даними променевих методів дослідження (рентгенологічного та комп'ютерно-томографічного), визначалась крупновогнищева деструкція тіла L₂-хребця з руйнуванням правої дужки й основи правого верхнього

суглобового відростка. Замикальні пластинки тіла хребця збережені. Установлено попередній діагноз: літична деструкція L₂-хребця, сколіотична деформація поперекового відділу хребта.

З урахуванням даних клініко-рентгенологічного обстеження пацієнтці визначене двохетапне хірургічне лікування.

I етап: відкрита біопсія, тотальна корпорекомія L₂-хребця, передній міжтіловий кістковопластичний спондилодез із використанням телескопічного кейджа і передньої конструкції фірми Stryker.

II етап: видалення пухлини в ділянці дуги суглобового відростка. Задній спондилодез L₁–L₃ апаратом транспедикулярної фіксації.

III етап. Положення пацієнтки на лівому боці. Проведено правосторонній передньобоківий доступ по лінії X ребра до передньоверхньої ості клубової кістки, видалення пухлини тіла хребця в межах здорових тканин, тобто проведено тотальну корпорекомію. Тканини пошарово розсічено. Розсічено діафрагму. Мобілізовано черевину і легені. Оголоено передню поверхню тіл хребців. Мобілізовано судини. Виділе-

Таблиця 3. Тактика лікування при злоякісних пухлинах хребта

Вид пухлини	Види лікування		
	Хіміотерапія	Променева терапія	Хірургічне лікування
Множинна мієлома	+	+	За наявності неврологічного дефіциту або нестабільності хребта — декомпресивно-стабілізуюча операція. При патологічному переломі — вертебропластика або кіфопластика
Плазмоцитома	+	+	
Саркома Юїнга	+	Можливо, в післяопераційному періоді	Резекція пухлини
Хондросаркома	—	—	Радикальна резекція пухлини єдиним блоком
Остеосаркома	У післяопераційному періоді +	У післяопераційному періоді +	Резекція пухлини єдиним блоком
Хондрома	—	При Mts та рецидивах	Резекція пухлини єдиним блоком

Таблиця 4. Тактика лікування при доброякісних пухлинах хребта

Вид пухлини	Види лікування			
	Променева терапія	Хіміотерапія	Емболізація	Хірургічне лікування
Гемангіома	+	—	+	1. Вертебропластика 2. Декомпресивно-стабілізуюча операція при компресії нервових структур
Остеоїд-остеома й остеобластома	—	—	—	1. Хірургічний кюретаж або радіочастотне опромінення 2. Декомпресивно-стабілізуюча операція при компресії нервових структур
Гігантклітинна пухлина	—	—	Передопераційна	Широка резекція пухлини єдиним блоком
Хондрома	—	—	—	Хірургічна резекція пухлини
Енхондрома	—	—	—	Хірургічна резекція пухлини
Аневризмальна кісткова кіста	—	—	Передопераційна	Кюретаж або резекція пухлини

но міжхребцеві диски L_1-L_2 , L_2-L_3 . У тілі L_2 -хребця визначається значний кістковий дефект, заповнений патологічною сіро-коричневою тканиною. Здійснено відкриту біопсію. Експрес-цитологія: діагноз: гігантоклітинна пухлина. Видалено пухлину тіла хребця в межах здорових тканин, тобто проведено тотальну корпоректомію. У міжтіловий проміжок L_1-L_3 встановлено телескопічний кейдж фірми Stryker. По перенесенні операції хребтового стовпа на рівні L_1-L_3 встановлено передню конструкцію виробництва Stryker. Дренування. Тканини пошарово ушиті.

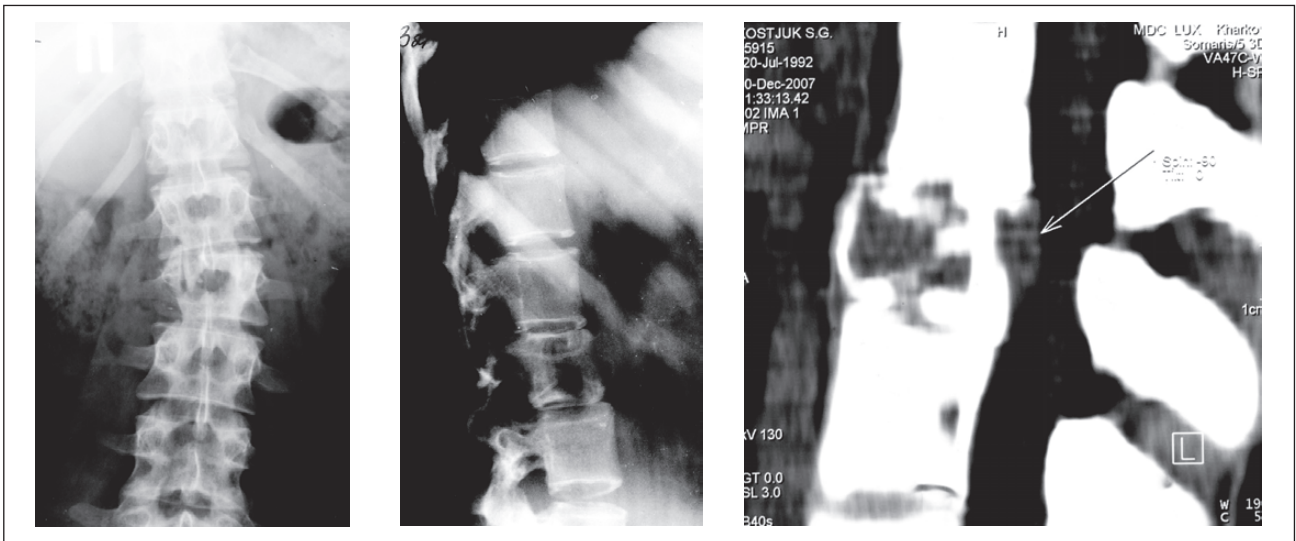
Післяопераційний період стабільний, без ускладнень. На 5-ту добу пацієнтка пересувається самостійно.

II етап. На 14-ту добу після I етапу хірургічного втручання визначено показання до II етапу.

Хід операції: положення пацієнтки на животі. Проведено розріз шкіри по лінії остистих відростків

L₁–L₃. Скелетовано задні структури хребтового стовпа. Після попереднього формування кісткових майданчиків транспедикулярно проведені гвинти в тіла L₁–L₃-хребців. Інтраопераційно в ділянці верхнього суглобового відростка і дуги L₂-хребця визначається утворення сіро-коричневого кольору. Утворення видалено в межах здорових тканин. Монтаж транспедикулярної конструкції фірми Stryker. Дренування. Тканини пошарово ушиті.

Після патоморфологічного висновку пацієнтці встановлено остаточний діагноз: гігантоклітинна пухлина L₂-хребця. Післяопераційний період стабільний, без ускладнень. Пацієнтка отримала симптоматичне лікування (антибактеріальна, протизапальна терапія і т.ін.). На 2-гу добу після операції пересувається самостійно. У післяопераційний період у пацієнтки відзначається значне зменшення



**Рисунок 4. Фотовідбиток рентгенограм і комп'ютерних томограм пацієнтки К. при надходженні.
Діагноз «деструкція L₅-хребця»**

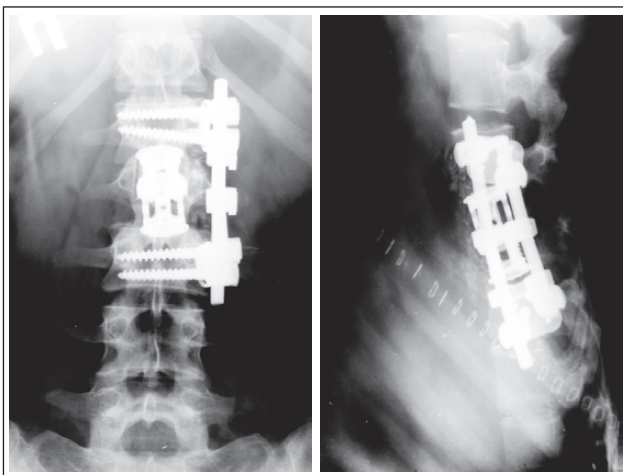


Рисунок 5. Фотовідбиток із рентгенограм пацієнтки К., операція (I етап) — тотальна корпоректомія L₂-хребця, передній міжтіловий спондилодез із використанням телескопічного кейджа і передньої конструкції фірми Stryker

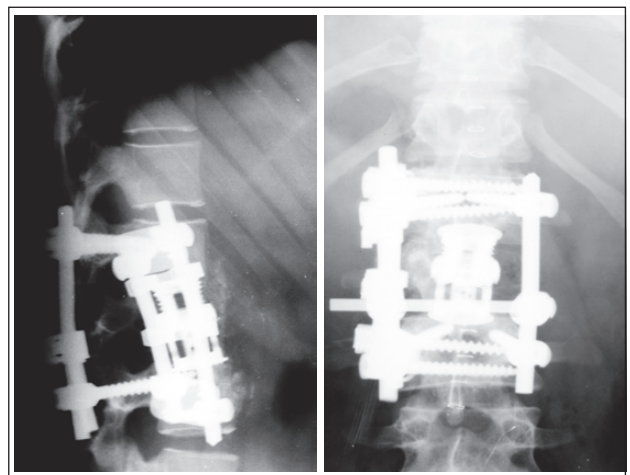


Рисунок 6. Фотовідбиток із рентгенограми пацієнтки К., операція — видалення пухлини в ділянці дуги і суглобового відростка L₂-хребця справа. Задній спондилоз L₁-L₃ апаратом транспедикулярної фіксації Stryker



Рисунок 7. Пацієтка К.; клінічний результат через 6 місяців після операції

інтенсивності больового синдрому. На 12-ту добу після зняття швів пацієнтку в задовільному стані виписали.

Результати лікування

Оцінку результатів хірургічного лікування пухлин хребта ми проводили за такими показниками: радикальне втручання, наявність ускладнень, динаміка неврологічних і ортопедичних порушень, наявність рецидивів пухлин і тривалість життя пацієнтів.

За даними неврологічних проявів за шкалою ASIA до лікування, із групи А 1 пацієнт залишився без змін, у групі В 5 пацієнтів із 9 перейшли до групи С, 4 залишилися без змін, у групі С 7 пацієнтів із 11 перейшли до групи D, 2 — до групи Е, 2 — без змін, у групі D 8 пацієнтів із 9 залишилися без змін, 1 перейшов до групи Е, у групі Е всі 13 пацієнтів залишилися без неврологічних розладів.

До початку лікування за шкалою SINS було 17 пацієнтів у групі зі стабільним ураженням, 15 — із помірною нестабільністю, 10 — із вираженою нестабільністю. Стабілізувати та відновити опорну функцію хребта вдалося досягти у 23 пацієнтів із помірною та вираженою нестабільністю, у 17 пацієнтів зі стабільним ураженням змін не спостерігалось.

Радикальне видалення пухлини в межах здорових тканин, що було використано за показаннями, було досягнуто в 17 з 19 пацієнтів (табл. 3, 4), а у 24 пацієнтів провели оперативне лікування у вигляді декомпресії хребтового каналу та відновлення опорної функції хребта і часткову резекцію пухлини. У 2 випадках досягти абластичності не вдалося у зв'язку з вираженим проростанням пухлини у тверду мозкову оболонку спинного мозку в пацієнта з фібросаркомою T₁₂-хребця, а також у зв'язку з проростанням пухлини нижньої порожнистої вени, та в одного пацієнта розвилася масивна кровотеча, що призвело до інтраопераційної загибелі хворого.

Це підтверджує необхідність вдосконалення і подальшої розробки методів радикального видалення пухлин хребта.

Після операції позитивний ефект неврологічних порушень був відзначений у всіх пацієнтів з явищами компресійної радикулопатії та із синдромом парапарезу. Загальний стан хворих після операцій покращився. Життєдіяльність пацієнтів значно підвищилася після зняття больового синдрому і поліпшення опорної функції хребта.

У 3 пацієнтів із компресійно-ішемічною мієлопатією із синдромом параплегії в неврологічному статусі в ранньому післяопераційному періоді стан залишився без динаміки.

Ускладнення, що виникли при радикальному видаленні пухлини хребта, ми розподілили на дві групи: ускладнення, що виникли під час оперативного втручання, та післяопераційні ускладнення. Із інтраопераційних ускладнень відмічалась кровотеча із судин, що живлять пухлину при видаленні ангіосаркоми C₅-хребця. Застосовувалися механічні методи гемостазу: тампонада, коагуляція судин, віск, гемостатична губка; проводилось ретельне відшкодування крововтрати. У післяопераційному періоді в наших пацієнтів відзначалися затримка сечовипускання, парез кишечника, які після проведення відповідного лікування відновились.

Терміни спостереження хворих становили від 3 до 18 місяців. Прогресування захворювання після видалення пухлини зазначалося в однієї хворої з остеосаркомою L₁-хребця. Рецидив пухлини, а саме хордоми L₄-хребця, відзначався також в одного пацієнта, який у подальшому був вдало прооперований повторно.

Тривалість життя в наведеній групі пацієнтів буде проаналізована в подальшому. Пацієнтам за показаннями проводилася додаткова протипухлинна терапія з використанням променевих та медикаментозних методів лікування.

Висновки

1. У всіх пацієнтів із пухлинами хребта необхідно проводити ранню та повноцінну передопераційну діагностику, що включає клінічне, рентгенологічне, комп'ютерно-томографічне, магнітно-резонансне, остеосцинтиграфічне й ультразвукове обстеження, ангіографічне обстеження з можливою тимчасовою емболізацією судин, що живлять пухлину, лабораторне та патоморфологічне обстеження.

2. За даними шкал ASIA, SINS, Birsky встановлено, що оперативне втручання з метою видалення первинних пухлин хребта є виправданим, дозволяє запобігти неврологічним ускладненням, покращити існуючі неврологічні розлади, а також продовжити життя пацієнтів.

3. Хірургічне лікування пухлин хребта має включати радикальне видалення атипичних тканин у межах здорових тканин, відновлення нормальних анатомічних взаємозв'язків в ураженому хребтовому сегменті та створення надійної, жорсткої стабілізації хребта.

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

Список літератури

1. Zhenhua Zhou, Xudong Wang, Zhipeng Wu, Wending Huang, Jianru Xiao. Epidemiological characteristics of primary spinal osseous tumors in Eastern China. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017. 15. 73. Apr 4. doi: 10.1186/s12957-017-1136-1, PMID: PMC5379532, PMID: 28376922.
2. Ciftedemir M., Kaya M., Selcuk E., Yalniz E. Tumors of the spine. *World J. Orthop.* 2016. 7. 109-116. doi: 10.5312/wjo.v7.i2.109.

3. Richard Williams, Matthew Foote, Hamish Deverall. *Strategy in the Surgical Treatment of Primary Spinal Tumors*. *Global Spine J.* 2012 Dec. 2(4). 249-266. Published online 2012, Nov 27. doi: 10.1055/s-0032-1329886. PMID: PMC3864485. PMID: 24353976.

4. Попов А.І. Пункційна біопсія в діагностиці новоутворень грудного та поперекового відділів хребта. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2018. № 2(611). С. 44-48.

5. Корж Н.А., Попов А.И. Основные принципы диагностики и лечения опухолей позвоночника. *Здоровье Украины*. 2010. № 3. С. 41-42.

6. Mert Ciftedemir, Murat Kaya, Esref Selcuk, and Erol Yalniz. Tumors of the spine. *World J. Orthop.* 2016, Feb 18. 7(2). 109-116. Published online 2016, Feb 18. doi: 10.5312/wjo.v7.i2.109. PMID: PMC4757655. PMID: 26925382.

7. Bilsky M.H., Laufer I., Fourny D.R. et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J. Neurosurg. Spine*. 2010. 13. 324-328.

8. American Spinal Injury Association. *Reference Manual for the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury*. Chicago, IL: American Spinal Injury Association, 2003.

9. International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI). Available from <http://www.asiaspinalinjury.org/elearning/ISNCSCI.php>.

10. Fisher C.G., Dipaola C.P., Ryken T.C. et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine*. 2010. 35(22). 1221-1229.

Отримано/Received 20.07.2020

Рецензовано/Revised 04.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 13.08.2020 ■

V.O. Radchenko, K.O. Posuishapka, A.I. Popov, O.V. Perfiliev

SI "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Surgical treatment of primary spinal tumors

Abstract. To analyze the results of the surgical treatment of primary spinal tumors, based on the appropriate ASIA scales, SINS, Bilsky, considering the location of tumors in various segments of the vertebral column, a retrospective analysis of 43 patients with primary benign and malignant spinal tumours was performed. The results of treatment depending on the histological type of tumors and the possibility of radical removal of tumors within healthy tis-

suess have been studied. It has been established that with timely radical surgical treatment it is possible to prevent neurological complications, improve existing neurological disorders, restore normal anatomical relationships in the affected spinal segment, and create a reliable, rigid stabilization of the spine, which in turn allows prolonging patients' lives.

Keywords: spinal tumors; tumors; surgical treatment

Радченко В.А., Попсуйшاپка К.А., Попов А.И., Перфильев А.В.

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

Хирургическое лечение первичных опухолей позвоночника

Резюме. С целью анализа результатов тактики хирургического лечения первичных опухолей позвоночника на основе соответствующих шкал (ASIA, SINS, Bilsky) и с учетом расположения опухолей в различных сегментах позвоночного столба был проведен ретроспективный анализ 43 больных с первичными доброкачественными и злокачественными опухолями позвоночника. Изучены результаты лечения в зависимости от гистологического типа новообразований и возможности радикализма удаления опухолей в пределах здоровых тканей. Установлено, что в случае своевре-

менного радикального хирургического лечения возможно предотвратить неврологические осложнения, улучшить состояние больных с существующими неврологическими расстройствами, восстановить нормальные анатомические взаимосвязи в пораженном позвоночном сегменте и создать надежную, жесткую стабилизацию позвоночника, что впоследствии дает возможность пациентам продлить жизнь и улучшить ее качество.

Ключевые слова: опухоли позвоночника; новообразования; хирургическое лечение

УДК 616.21-089.5036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223707>

Тинлань Цзо, Глумчер Ф.С., Дубров С.А.

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

Выбор источника забора крови для измерения уровня лактата у пациентов с септическим шоком

Резюме. Исходный уровень лактата используется как один из предикторов смертности пациентов с септическим шоком. В опубликованных исследованиях измерялся уровень лактата крови, забранной из различных сосудов, в некоторых ретроспективных исследованиях приводились данные об уровне лактата крови из гетерогенных источников (артерия, центральная вена и периферическая вена). Вопрос, стоящий перед практическими врачами: какие данные имеют лучшую прогностическую ценность, могут ли они заменить друг друга? В наших наблюдениях высокая положительная линейная корреляция обнаружилась между концентрациями лактата артериальной крови и центральной венозной крови ($R = 0,895$; $P < 0,001$). Оба показателя имеют удовлетворительную ценность для прогноза исхода лечения. Концентрация лактата в артериальной крови имела несколько лучшую прогностическую ценность по сравнению с его концентрацией в центральной венозной крови.

Ключевые слова: лактат; септический шок; артериальная кровь; венозная кровь

Введение

В «International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016» [1] авторы рекомендуют: реанимационные мероприятия должны быть направлены на нормализацию уровня лактата у пациентов с сепсисом/септическим шоком (СШ) как основного маркера гипоперфузии тканей. Поскольку лактат является стандартным лабораторным тестом, он может служить в качестве более объективного сурrogата перфузии тканей по сравнению с физикальным осмотром или скоростью диуреза. При концентрации лактата более 4 ммоль/л смертность от септического шока превышает 50 % [2], уровень лактата и клиренс лактата широко используются в качестве прогностического критерия смертности [3–8]. Стоит отметить, что авторы в разных исследованиях измеряли уровень лактата крови, забранной из различных сосудов: артериальной крови или смешанной венозной крови. Однако соотношение уровней лактата артериальной крови и смешанной венозной крови еще мало изучено.

Цель: сравнить корреляцию уровней лактата артериальной и смешанной венозной крови и их прогностическую ценность.

Материалы и методы

Проведено проспективное клиническое исследование на базе отделения анестезиологии и интенсивной терапии коммунального неприбыльного предприятия «Киевская городская клиническая больница № 4» (КНП «КГКБ № 4»). На проведение исследования получено разрешение от локальной этической комиссии при КНП «КГКБ № 4».

К исследованию привлекались пациенты старше 18 лет, госпитализированные в отделение анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ), имеющие активную инфекцию (пневмония, перитонит разного происхождения, нагноение раны и т.д.), с подтвержденным диагнозом септического шока. Септический шок определялся согласно критериям The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [9] как сепсис (рост оценки по шкале

© «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: Тинлань Цзо, аспирант кафедры анестезиологии и интенсивной терапии, Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, ул. Дорогожичская, 9, г. Киев, 04112, Украина; e-mail: zuotinglan@hotmail.com; телефон: +380930569388

For correspondence: Tinglan Zuo, PhD student, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: zuotinglan@hotmail.com; phone: +380930569388

Таблица 1. Характеристики пациентов (n = 52)

Возраст (годы)	Средний ± стандартное отклонение	63,79 ± 17,19
Пол	В том числе количество мужчин, n (%)	25 (48,1)
	В том числе количество женщин, n (%)	27 (51,9)
Вес (кг)	Медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)	65 (60; 80)
Рост (см)	Средний ± стандартное отклонение	167,98 ± 8,54
ИМТ (кг/м²)	Медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)	23,44 (21,22; 26,12)
Оценка по шкале SOFA (баллы)	Средний ± стандартное отклонение	8,33 ± 3,45
СрАД (мм рт.ст.)	Средний ± стандартное отклонение (95% ДИ)	64,89 ± 9,21 (61,52–67,33)
Скорость введения норадреналина (мкг/кг/мин)	Медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)	0,15 (0,04; 0,32)

SOFA на 2 и более балла) с уровнем лактата в крови более 2 ммоль/л и потребностью в вазопрессорах для поддержания среднего артериального давления на уровне ≥ 65 мм рт.ст.

Измерение уровня лактата в артериальной крови применялось для скрининга пациентов. В течение 5 мин уровень лактата центральной венозной крови был измерен у пациентов с повышенным уровнем лактата артериальной крови. Содержание лактата крови определяли с помощью фотометрической экспресс-системы Accutrend Plus (Roche, Германия).

Статистическую обработку данных проводили в программной среде SPSS Statistics 25.0.0 (IBM Corporation, 2018). Для проверки нормальности распределения применялись критерий Колмогорова — Смирнова и критерий Шапиро — Уилка. В зависимости от типа распределения данных применяли методы параметрической (критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий хи-квадрат, U-тест Манна — Уитни) статистики. Корреляция была рассчитана по коэффициенту Пирсона. В работе статистически достоверной считалась разница при вероятности ложного опровержения нулевой гипотезы меньше 5 % ($P < 0,05$).

Результаты

В исследование были включены 52 больных, характеристики которых представлены в табл. 1.

Медиана уровня центрального венозного лактата была 4,25 (3,20; 5,50) ммоль/л, она статистически значимо выше, чем уровень артериального лактата — 3,80 (2,93; 4,65) ммоль/л, $p < 0,001$ (рис. 1). Высокая положительная линейная корреляция обнаружена между концентрациями лактата артериальной крови и центральной венозной крови ($R = 0,895$; $P < 0,001$) (рис. 2). Для оценки силы корреляционной связи использовалась таблица Чеддока.

ROC-кривые прогностической ценности артериальной концентрации лактата и центральной венозной концентрации лактата для внутрибольничной летальности указаны на рис. 3. Оба показателя можно применить для прогноза исхода лечения пациентов с септическим шоком ($AUC = 0,695 \pm 0,74$ и $0,688 \pm 0,75$). Пороговое значение для концентрации артериального лактата составляло 4,25 ммоль/л (чувствительность 85,2 %, специфичность 52,0 %), для концентрации центрального венозного лактата — 4,55 ммоль/л (чувствительность 74,1 %, специфичность 60,0 %).

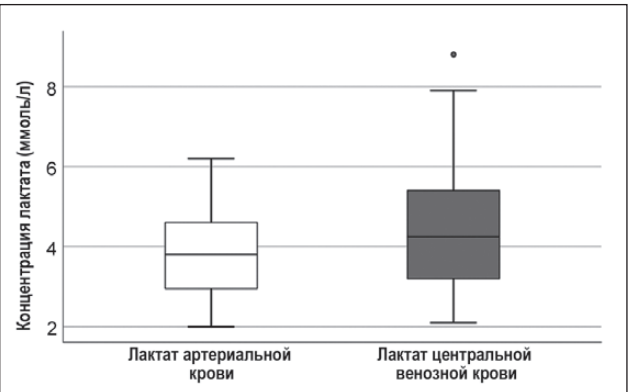


Рисунок 1. Сравнение концентрации лактата в артериальной крови и в центральной венозной крови (ммоль/л)

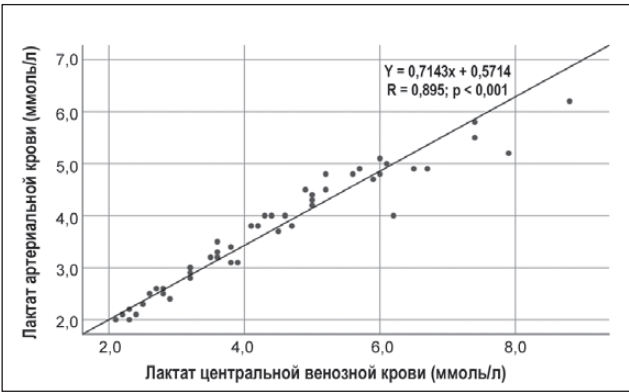


Рисунок 2. Корреляция между концентрациями лактата в артериальной крови и в центральной венозной крови

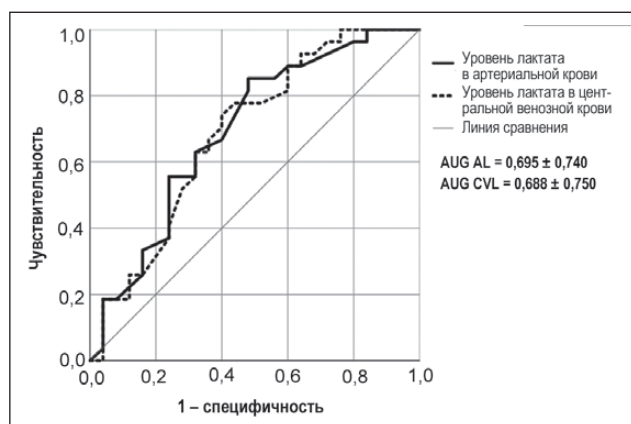


Рисунок 3. ROC-кривые для прогноза летального исхода у пациентов с септическим шоком

Обсуждение

Полученные данные подтверждают, что концентрация лактата в центральной венозной крови статистически значимо выше, чем в артериальной крови, эти результаты согласуются с данными, полученными другими авторами [10]. В этом исследовании также оценивалась корреляция между уровнями лактата в артериальной и центральной венозной крови во время диагностики пациентов с септическим шоком, поступивших в отделение интенсивной терапии. Результаты исследования показали, что образцы центральной венозной крови можно использовать вместо образцов артериальной крови для определения концентрации лактата у пациентов с септическим шоком. Поскольку с целью проведения инфузионной терапии, контроля центрального венозного давления и для парентерального питания у многих пациентов в ОАИТ был установлен центральный венозный катетер, при получении образца крови из него можно избежать дополнительной инвазивной манипуляции. Артериальная катетеризация или множественные артериальные пункции вызывают у пациента дискомфорт или боль и связаны с некоторыми осложнениями: повреждением артерии, кровотечением, гематомами, инфекцией, артериальным тромбозом с ишемией и пр. [11–13]. Кроме того, пункция и катетеризация артерии обычно требуют больше времени, что задерживает процесс диагностики и лечения. Однако стоит отметить, что концентрация лактата в артериальной крови имеет несколько лучшую прогностическую ценность по сравнению с его концентрацией в центральной венозной крови.

Выводы

Концентрация лактата в артериальной крови, которая впервые измерялась для диагностики септического шока, имеет удовлетворительную ценность для прогноза исхода лечения. Также, учитывая наличие высокой положительной корреляции, можно применить концентрацию лактата центральной венозной крови как альтернативу артериальной концентрации лактата для диагностики и своевременной целенаправленной терапии септического шока.

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

Список литературы

1. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R. et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock*: 2016. *Intensive Care Med.* 2017. 43 (3). 304–77. Epub. 2017/01/20. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. PubMed PMID: 28101605.
2. Casserly B., Phillips G.S., Schorr C., Dellinger R.P., Townsend S.R., Osborn T.M. et al. *Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database*. *Crit. Care Med.* 2015. 43 (3). 567–73. Epub. 2014/12/06. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742. PubMed PMID: 25479113.
3. Ferreruela M., Raurich J.M., Ayestaran I., Llompart-Pou J.A. *Hyperlactatemia in ICU patients: Incidence, causes and associated mortality*. *J. Crit. Care.* 2017. 42. 200–5. Epub. 2017/08/05. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.039. PubMed PMID: 28772222.
4. Sabat J., Gould S., Gillego E., Hariprasad A., Wiest C., Almonte S. et al. *The use of finger-stick blood to assess lactate in critically ill surgical patients*. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2016. 10. 41–8. Epub. 2016/08/23. doi: 10.1016/j.amsu.2016.07.021. PubMed PMID: 27547397; PubMed Central PMCID: PMC4978218.
5. Ryoo S.M., Lee J., Lee Y.S., Lee J.H., Lim K.S., Huh J.W. et al. *Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3*. *Crit. Care Med.* 2018. 46 (6). e489–e95. Epub. 2018/02/13. doi: 10.1097/CCM.0000000000003030. PubMed PMID: 29432347.
6. Choudhary R., Sitaraman S., Choudhary A. *Lactate clearance as the predictor of outcome in pediatric septic shock*. *J. Emerg. Trauma Shock.* 2017. 10 (2). 55–9. Epub. 2017/04/04. doi: 10.4103/JETS.JETS_103_16. PubMed PMID: 28367008; PubMed Central PMCID: PMC49535782.
7. Bolvardi E., Malmir J., Reihani H., Hashemian A.M., Bahramian M., Khademhosseini P. et al. *The Role of Lactate Clearance as a Predictor of Organ Dysfunction and Mortality in Patients with Severe Sepsis*. *Mater Sociomed.* 2016. 28 (1). 57–60. Epub. 2016/04/06. doi: 10.5455/msm.2016.28.57–60. PubMed PMID: 27047270; PubMed Central PMCID: PMC4789646.
8. Lee S.M., Kim S.E., Kim E.B., Jeong H.J., Son Y.K., An W.S. *Lactate Clearance and Vasopressor Seem to Be Predictors for Mortality in Severe Sepsis Patients with Lactic Acidosis Supplementing Sodium Bicarbonate: A Retrospective Analysis*. *PLoS One.* 2015. 10 (12). e0145181. Epub. 2015/12/23. doi: 10.1371/journal.pone.0145181. PubMed PMID: 26692209; PubMed Central PMCID: PMC4686961.
9. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. *JAMA.* 2016. 315 (8). 801–10. Epub. 2016/02/24. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PubMed PMID: 26903338; PubMed Central PMCID: PMC4968574.
10. Phumeetham S., Kaowchaweerattanachart N., Law S., Chanthong P., Pratumvinit B. *Close correlation between arterial and central venous lactate concentrations of children in shock: A cross-sectional study*. *Clin. Chim. Acta.* 2017. 472. 86–9. Epub. 2017/07/25. doi: 10.1016/j.cca.2017.07.023. PubMed PMID: 28736119.

11. Schellenberg M., Hawley L., Biswas S., Clark D.H., Cobb J.P. Complications Following Brachial Arterial Catheterization in the Surgical Intensive Care Unit. *Am. Surg.* 2020. 86 (10). 1260-3. Epub. 2020/10/28. doi: 10.1177/0003134820964211. PubMed PMID: 33106000.

12. Deindl P., Waldhor T., Unterasinger L., Berger A., Keck M. Arterial catheterisation in neonates can result in severe ischaemic complications but does not impair long-term extremity function. *Acta Paediatr.* 2018. 107 (2). 240-8. Epub. 2017/09/30. doi: 10.1111/apa.14100. PubMed PMID: 28960442.

13. Salmon A.A., Galhotra S., Rao V., DeVita M.A., Darby J., Hilmi I. et al. Analysis of major complications associated with arterial catheterisation. *Qual. Saf. Health Care.* 2010. 19 (3). 208-12. Epub. 2010/03/03. doi: 10.1136/qshc.2008.028597. PubMed PMID: 20194221.

Получено/Received 02.11.2020

Рецензировано/Revised 16.11.2020

Принято в печать/Accepted 18.11.2020 ■

Tinglan Zuo, F.S. Glumcher, S.O. Dubrov
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Selection of blood sampling source to measure lactate levels in patients with septic shock

Abstract. The initial lactate level has been used as one of mortality predictors in patients with septic shock. Different studies measured the concentrations of blood lactate obtained from different vessels. Even in some retrospective studies, blood lactate levels from heterogeneous sources (artery, central vein, and peripheral vein) have been used. Practicing physicians face following questions: what data have the best predictive value, can they replace each other?

In our observations, a high positive linear correlation was found between lactate concentrations in arterial and central venous blood ($R = 0.895$; $P < 0.001$). Both indicators have satisfactory values for predicting treatment outcome. Lactate level in arterial blood had a slightly better predictive value compared to its concentration in central venous blood.

Keywords: lactate; septic shock; arterial blood; venous blood

Тінлань Цзо, Глумчер Ф.С., Дубров С.О.

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

Вибір джерела забору крові для вимірювання рівня лактату в пацієнтів із септичним шоком

Резюме. Вихідний рівень лактату використовується як один із предикторів смертності пацієнтів із септичним шоком. В опублікованих дослідженнях вимірювався рівень лактату крові, забраної з різних судин, в деяких ретроспективних дослідженнях наводилися дані про рівень лактату крові з гетерогенних джерел (артерія, центральна вена і периферична вена). Питання, що стоїть перед практичними лікарями: які дані мають кращу прогностичну цінність, чи можуть вони замінити один одного? У наших спостереженнях висока по-

зитивна лінійна кореляція виявилася між концентраціями лактату артеріальної крові й центральної венозної крові ($R = 0,895$; $P < 0,001$). Обидва показники мають задовільну цінність для прогнозу результату лікування. Концентрація лактату в артеріальній крові мала трохи кращу прогностичну цінність порівняно з його концентрацією в центральній венозній крові.

Ключові слова: лактат; септичний шок; артеріальна кров; венозна кров

УДК 616.12-008.46-092(127-005.4)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223708>

Годлевська О.М., Більченко О.В., Самбург Я.Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Сучасний погляд на патофізіологічні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі ішемічної хвороби серця

Резюме. У керівництві Європейського товариства кардіологів із серцевої недостатності 2016 року було введено термін «серцева недостатність із проміжною фракцією викиду» для позначення пацієнтів із серцевою недостатністю і незначно зниженою фракцією викиду 40–49 %. На сьогодні встановлено, що близько 20 % пацієнтів із серцевою недостатністю потрапляють у цю категорію. Доведено, що ішемічна хвороба серця є одним із провідних чинників формування та прогресування діастолічних порушень лівого шлуночка. Більше ніж у 90 % пацієнтів з ішемічною хворобою серця різною мірою виявляється діастолічна дисфункція, в основі якої можуть лежати порушення активної релаксації та фібротичні процеси в міокарді, які виникають унаслідок прогресуючого атеросклеротичного кардіосклерозу або перенесеного гострого інфаркту міокарда. У зв'язку з чим актуальним є аналіз останніх даних про механізми формування міокардіального фіброзу ішемічного генезу та його роль в патогенезі серцевої недостатності. Було доведено, що хронічне гіпоксично-ішемічне ушкодження міокарда супроводжується некрозом кардіоміоцитів, на місці яких розвивається репаративний фіброз, при цьому колагенові волокна, що з'явилися, заповнюють місце кардіоміоцитів. У прикордонній зоні між рубцем, який сформовано за рахунок репаративного фіброзу, і зоною гібернованого міокарда, меншою мірою в інтактному міокарді, розвивається реактивний фіброз (периваскулярний та інтерстиціальний). Його утворення побічно обумовлене перевантаженням тиском й перерозтяганням волокон кардіоміоцитів. Міофіброласти експресують скорочувальні білки, подібні актину гладких м'язів, що забезпечують механічний натяг у ремодельованому матриксі, тим самим зменшуючи зону рубця. У будь-якому випадку розвиток фіброзу в позаклітинному матриксі є невід'ємною частиною ремодельовання міокарда й вимагає продовження досліджень, спрямованих на розв'язання проблеми участі всіх механізмів у патогенезі хронічної серцевої недостатності на тлі ішемічної хвороби серця залежно від її типів.

Ключові слова: серцева недостатність із проміжною фракцією викиду; ішемічна хвороба серця; фіброз; діастолічна дисфункція; огляд

У керівництві Європейського товариства кардіологів (ЄТК) із серцевої недостатності 2016 року був уведений термін «серцева недостатність із проміжною фракцією викиду» (ХСНпФВ) для позначення пацієнтів з серцевою недостатністю і незначно зниженою фракцією викиду (ФВ) 40–49 %. На сьогодні встановлено, що близько 20 % пацієнтів із серцевою недостатністю потрапляють у цю категорію.

Ще до введення терміна «хронічна серцева недостатність із проміжною фракцією викиду» як окремої категорії було поставлене питання про те, чи є

серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (ХСНзнФВ) і збереженою ФВ (ХСНзбФВ) лівого шлуночка (ЛШ) двома абсолютно різними синдромами чи тільки двома варіантами одного й того ж спектра захворювань, або ж ХСНпФВ є закономірним проявом старіння і пов'язана з віком хворих, а також супутніми захворюваннями [1]. Однозначно можна відзначити, що введення категорії ХСНпФВ підсилює контраст між ХСНзнФВ і ХСНзбФВ, бо з патогенетичної точки зору між ними існують помітні відмінності [2].

© «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: Годлевська Ольга Михайлівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, нефрології та загальної практики — сімейної медицини, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна, e-mail: ogodlevska7@gmail.com, контактний тел.: +38095 301-76-15

For correspondence: Godlevska Olga Mykhailivna, PhD, Associate Professor of Department Therapy, Nephrology and General Practice — Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine, e-mail: ogodlevska7@gmail.com, phone: +38095 301-76-15

Важливим і значущим відкриттям було те, що відносно ішемічної етіології ХСНпФВ більше нагадує ХСНзнФВ. У пацієнтів із ХСНпФВ, як і з ХСНзнФВ, установлений більш високий відсоток ішемічної хвороби серця (ІХС) (65 %) й ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії (40 %), тоді як гіпертонічна хвороба серця та пороки серця є більш поширеними причинами виникнення ХСНзбФВ (57 %). У шведському реєстрі серцевої недостатності в структурі захворюваності частка ІХС становила 60 % для ХСНзнФВ, 61 % — для ХСНпФВ і 52 % — для ХСНзбФВ [3].

У довгостроковому реєстрі серцевої недостатності ЄТК [4] ішемічна етіологія встановлена у 48,6 % пацієнтів із ХСНзнФВ, 41,8 % — із ХСНпФВ і тільки у 23,7 % пацієнтів — із ХСНзбФВ. В аналізі дослідження TIME-CHF, у якому брали участь літні пацієнти із симптомами серцевої недостатності, частка ішемічної етіології становила 58,2; 56,5 і 31,3 % відповідно для ХСНзнФВ, ХСНпФВ і ХСНзбФВ [5]. Отже, з етіологічної точки зору пацієнти з ХСНпФВ більше схожі на таких із ХСНзнФВ, ніж із ХСНзбФВ.

Ішемічна хвороба серця визнана основним патогенетичним фактором при формуванні серцевої недостатності, підвищуючим ризик виникнення серцевої недостатності у 8 разів [6]. Так, зі збільшенням віку населення і дедалі більш ефективним лікуванням гострого коронарного синдрому, що призводить до меншого пошкодження міокарда і хронічного ремоделювання, ІХС справляє значущий вплив на формування серцевої недостатності та її підтипів. Це було підтверджено недавніми результатами, які вказують на зміну типів ХСН на тлі ІХС, постінфарктного кардіосклерозу, що більше впливає на ХСНпФВ і ХСНзбФВ порівняно зі ХСНзнФВ [6]. Проте на сьогодні фактичні дані включають поодинокі та вельми суперечливі дані про механізми формування і маркери прогресування ХСНпФВ на тлі ІХС [7–11], а також є невизначеними щодо ролі встановленої ІХС у виявленні ризику нових ішемічних подій залежно від змін ФВ у хворих із ХСНпФВ порівняно з ХСНзнФВ і ХСНзбФВ [9, 12, 13].

Доведено, що ІХС є одним із провідних чинників формування та прогресування діастолічних порушень ЛШ. Більше ніж у 90 % пацієнтів з ІХС різною мірою виявляється діастолічна дисфункція [14], в основі якої можуть лежати порушення активної релаксації та фібротичні процеси в міокарді, що виникають внаслідок прогресуючого атеросклеротичного кардіосклерозу або перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ). У зв'язку з чим актуальним є аналіз останніх даних про механізми формування міокардіального фіброзу ішемічного генезу та його роль у патогенезі серцевої недостатності.

Фіброз є підвищенням відкладенням колагену в тканині. Порушення суворо регульованого балансу між синтезом і деградацією колагену призводить до структурних та функціональних порушень серця. Фіброз порушує координацію хвилі збудження по тканині міокарда, що в подальшому впливає на скорочення міокарда в систолу і призводить до глибокого порушення як систолічної, так і діастолічної функції ЛШ [15]. Під-

вищене відкладення інтерстиціального колагену в перимізіальному просторі спочатку пов'язане із зміною якості міокарда, зокрема більш жорстким лівим шлуночком та появою діастолічної дисфункції. При цьому активне фіброзне ремоделювання інтерстицію серця викликає деградацію позаклітинного матриксу (ПМ), що приводить до розвитку дилатації ЛШ і систолічної дисфункції [16].

Ламінарна архітектура міокарда визначається складною мережею білків позаклітинного матриксу, що складаються в основному з фібрилярного колагену. За морфологічними характеристиками мережа міокардіальної матриці може бути розділена на три складові: епі-, пери- і ендомізій [17]. Заснована на колагені мережа міокарда не тільки служить каркасом для клітинних компонентів, а і важлива для передачі скорочувальної функції. Приблизно 85 % загального колагену міокарда відноситься до І типу, в основному він пов'язаний із товстими волокнами, які надають міцність тканині. Колаген ІІІ типу представлений 11 % загального білка колагену в серці, зазвичай утворює тонкі волокна та підтримує еластичність матричної мережі [18]. На додаток до колагенів позаклітинний матрикс серця також містить глікозаміноглікани, глікопротеїни та протеоглікани; значні запаси прихованих факторів росту і протеаз, активація яких після пошкодження міокарда викликає фіброзну відповідь. Серцевий інтерстицій містить кілька різних типів клітин, проте основну роль у патогенезі ХСН відіграють фібробласти. Так, серцеві фібробласти укладені в ендомізіальному інтерстиціальному матриксі, який оточує кардіоміоцити, і являють собою найбільш поширені інтерстиціальні клітини в серці. Будучи переважаючими матрикс-продукуючими клітинами в міокарді [19], фібробласти мають ключове значення у збереженні цілісності матричної мережі. Через аутокринну й паракринну регуляцію секретованих факторів, а також через пряму міжклітинну взаємодію вони формують тривимірну структуру серця. Підтримка тривимірної мережі серця за рахунок синтезу й деградації позаклітинного матриксу є однією з основних функцій серцевих фібробластів [20].

Порушення ПМ у фіброзному серці може викликати систолічну дисфункцію через кілька різних механізмів. По-перше, втрата фібрилярного колагену порушує функцію скорочення кардіоміоцитів у певній зоні міокарда, що призводить до неузгодженого скорочення пучків кардіоміоцитів [21]. По-друге, взаємодії між ендомізіальними компонентами (ламелінін і колаген) та їх рецепторами відіграють важливу роль у гомеостазі кардіоміоцитів. По-третє, фіброз призводить до ковальючого зменшення (прослизання) кардіоміоцитів, викликаючи зменшення кількості м'язових шарів стінки шлуночка, і подальшої дилатації лівого шлуночка [22]. Незалежно від патофізіологічних механізмів, відповідальних за розвиток фіброзної відповіді, загибель кардіоміоцитів часто є вихідною подією, відповідальною за активацію фіброгенних сигналів у міокарді, що проявляється зниженням інотропної функції міокарда.

Значний внесок у формування фіброзу серця роблять міофібробласти. Міофібробласти — це феноти-

пово модульовані фібробласти, що накопичуються в місцях пошкодження й поєднують ультраструктурні та фенотипові характеристики клітин гладких м'язів. У спокої серцеві фібробласти не мають актинасоційованих міжклітинних і клітинно-матричних контактів [23] і не секретують значну кількість матричних білків [24]. Після пошкодження міокарда, зміни в матричному середовищі індукція та вивільнення факторів росту, цитокінів і посилення механічного стресу динамічно модулюють фенотип фібробластів. Незалежно від етіології фіброзу трансдиференціювання міофібробластів є відмінною рисою серцевої фіброзної відповіді. Для трансдиференціювання міофібробластів у пошкоджене серце необхідно кілька ключових факторів. По-перше, активація трансформуючого ростового фактора бета (TGF- β) до інтерстицію серця, що сприяє транскрипції гладком'язового α -актину (α -SMA) у фібробластах [25]. По-друге, зміни у складі та механічних властивостях позаклітинного матриксу полегшують трансдиференціювання міофібробластів, змінюючи відповіді на механічне напруження або модулюючи передачу сигналів факторів зростання. Індукція білків спеціалізованого матриксу (таких як фібронектин ED-A), підвищене відкладення нефібрілярних колагенів (таких як колаген VI) і включення матрицелюлярних білків у серцевий матрикс (таких як потужний активатор TGF- β тромбоспондин-1) беруть участь у диференціюванні α -SMA-позитивних міофібробластів у пошкоджене серце. По-третє, експресія рецепторів клітинної поверхні (таких як інтегрини і синдекани) може бути важлива для трансдукції сигналів, опосередкованих фактором росту у фібробластах серця, що ведуть до трансдиференціювання міофібробластів. Механочутлива або індукована цитокінами активація інтегринів клітинної поверхні [26] і синдеканів [27] може посилювати передачу сигналів фактора росту, призводячи до трансдиференціювання міофібробластів і сприяючи фіброзному ремоделюванню серця. Нарешті, механічний стрес безпосередньо стимулює синтез мРНК α -SMA у фібробластах за допомогою передачі сигналів Rho/Rho-кінази [28], але може бути недостатнім для запуску трансдиференціювання міофібробластів за відсутності TGF- β .

Участь ендотеліальної системи у фіброзі серця, зокрема дія ендотеліальних клітин, підтверджується частим поєднанням фіброзних і ангіогенних станів, що призводять до виникнення периваскулярного фіброзу. Ендотеліальні клітини ендокарда й ендотеліальні клітини внутрішньоміокардіальних капілярів регулюють скорочувальний стан кардіоміоцитів за допомогою автотоксинного стану кардіоміоцитів за допомогою оксиду азоту (NO) і ендотеліну-1 (ET-1).

Ендотеліальні клітини сприяють фіброзному ремоделюванню серця за допомогою трьох різних механізмів. Перший механізм — шлях експресії профіброзних медіаторів, таких як TGF- β 1, FGFs або ендотеліну-1, виділених із судинних ендотеліальних клітин [29].

Другий шлях обумовлений тим, що ендотеліальні клітини можуть спричинювати фіброз через вивільнення прозапальних цитокінів та хемокинів, сприяючи

тим самим рекрутуванню макрофагів і лімфоцитів із фіброгенною дією.

Третій механізм полягає в тому, що ендотеліальні клітини можуть піддаватися переходу ендотелію в мезенхіму [30], що безпосередньо сприяє розширенню пулу фібробластів у фіброзному серці.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* встановили, що ET-1 є потужним фіброгенним медіатором, який діє паралельно з TGF- β й ангіотензином [31], а також є сполучною ланкою між запаленням і фіброзом [32]. Як TGF- β , так і ангіотензин здатні індукувати ET-1 у клітинах різних типів [33]. Відомо, що ET-1 додатково секретується в серці із порушенням функції [34]. ET-1 посилює проліферацію серцевих фібробластів, стимулює синтез матричного білка, знижує активність колагенази [35] й індукує стійкий до апоптозу фенотип фібробластів [36]. Специфічна для серця надекспресія ET-1 індукує фіброз міокарда, пов'язаний із бівентрикулярною систолічною та діастолічною дисфункцією [37].

Окиснювальний стрес залучений у патогенез фіброзу серця за рахунок прямої дії, а також через його участь в активації цитокінів і факторів росту. Окиснювальний стрес і активні форми кисню (АФК) безпосередньо регулюють кількість і якість позаклітинного матриксу шляхом модулювання експресії матричного білка й метаболізму. Посилення окиснювального стресу активує матриксні металопротеїнази (ММП) і знижує синтез фібрилярного колагену серцевими фібробластами [38].

Матричні металопротеїнази, які секретуються в основному запальними клітинами, є членами родини цинкзалежних ендопептидаз [39], які в сукупності здатні розщеплювати практично всі субстрати позаклітинного матриксу та відіграють важливу роль у патологічних процесах. Так, ММП-2 та ММП-9 розщеплюють еластин, колаген IV типу і деякі інші молекули ПМ, а ММП-2 розщеплює інтерстиціальний колаген типів I, II і III. Внутрішньоклітинна ММП-2, виявлена в кардіоміоцитах, розщеплює легкий ланцюг міозину [40] і сприяє прогресуванню серцевої діяльності. Недавні дослідження стабільності атеросклеротичних бляшок показали, що ММП-3 і ММП-9 виконують захисні функції, обмежуючи зростання бляшок і підвищуючи їх стабільність, однак ММП-12 сприяє розширенню й дестабілізації ушкоджень міокарда [41]. Підвищення активності металопротеїнази пов'язане, принаймні частково, із підвищеною транскрипцією. Установлено, що такі цитокіни, як інтерлейкін-1 β (IL-1 β) і фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), зменшують синтез колагену й активують ММП, які руйнують колаген [42]. Особливий інтерес викликає ММП-9, що відіграє важливу роль у виникненні атеросклеротичної бляшки і прогнозі розвитку інфаркту міокарда [43]. ММП-9 є одним з потенційних біомаркерів кардіального ремоделювання, про що свідчать роботи на тваринних моделях і клінічні дослідження. У моделях тварин експресія ММП-9 значно зростає і пов'язана із запаленням, діабетичними мікросудинними ускладненнями, деградацією й синтезом позаклітинного матриксу, а також серцевою дисфункцією. ММП-9 експресується в міоцитах, фібробластах, судинних гладком'язових клі-

тинах, ендотеліальних клітинах, нейтрофілах, макрофагах і фібробластах [44]. Численні дослідження пацієнтів зі стабільною стенокардією продемонстрували підвищені рівні ММП-9 порівняно зі здоровими індивідуумами [45, 46]. Доведено, що ММП-9 є значущим предиктором серцевих подій у пацієнтів із ХСН [44].

Проте їх роль у патогенезі ХСН та її типів залишається не вивченою. Активність ММП контролюється регуляцією експресії та протеолітичної активації проферментів і тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП). Дисбаланс активності ММП і ТІМП відіграє важливу роль у ремоделюванні шлуночків і корелює з патологічними станами в пацієнтів із ХСН. ТІМП-1 зв'язується з неактивним про-ММП-9, утворюючи комплекс, у якому ТІМП-1 зберігає здатність інгібувати активність іншої активної ММП. ММПs і ТІМПs — це ферменти, які руйнують матрицю. Вони активуються при серцевій недостатності і впливають на ремоделювання лівого шлуночка [47–49].

Установлено, що після хронічної активації нейрогормональної системи відбувається посилення вироблення і вивільнення ММП до позаклітинного матриксу лівого шлуночка [50]. Отже, симпатична нервова система може модулювати продукцію ММП у пацієнтів із ХСН. Доведена значущість циркулюючих рівнів ММП, ТІМП і комплексних нейрогормональних профілів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Визначена вища ймовірність виникнення серцевої недостатності в пацієнтів із високими значеннями ММП-9.

Крім прямої дії, АФК є ключовими медіаторами цитокін- і ангіотензин-ІІ-індукованого впливу на фібробласти [51] і впливають на посилення транскрипції ММП [52].

Ангіотензин ІІ активує АФК-чутливі кінази, які мають вирішальне значення для медіації фіброзного ремоделювання серця [53]. Додатково у фібробластах серця ангіотензин ІІ стимулює вироблення колагену за допомогою активації синтезу АФК [54].

При цьому відбувається експресія прозапальних цитокінів, як-от: $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ та IL-6 , послідовно індукуються у фіброзному серці [55]. Установлено, що циркулюючі рівні $\text{TNF-}\alpha$ і IL-6 корелюють з маркерами синтезу й деградації колагену в пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією [56], що вказує на зв'язок між активацією цитокінів і ремоделюванням позаклітинного матриксу. *In vitro* прозапальні цитокіни є потужними регуляторами метаболізму колагену і значно впливають на фенотип фібробластів і експресію генів. Так, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ і IL-6 зменшують синтез колагену в ізолюваних серцевих фібробластах і збільшують експресію і активність ММП [57] при одночасному зниженні синтезу інгібіторів металопротеїназ [58]. Ці дії сприяють деградації матриксу [42]. При цьому $\text{IL-1}\beta$ чинить потужну антипроліферативну дію на фібробласти серця, змінюючи експресію фібробластних циклінів, циклінозалежних кіназ та їх інгібіторів, а також посилює активність фібробластної сфінгозинкінази [59]. На додаток до свого прямого впливу на фібробласти серця проза-

пальні цитокіни викликають експресію та вивільнення широкого спектра медіаторів, які можуть модулювати фіброзний процес.

Значні дані вказують на нейрогормональні шляхи в патогенезі серцевого фіброзу. Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) відіграє ключову роль у патогенезі фіброзу незалежно від етіології. Макрофаги та фібробласти, проникаючи в пошкоджене серце, продукують ренін і ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), молекули, необхідні для генерації ангіотензину (АТ-ІІ) [60].

Ефекти АТ-ІІ обумовлюють активацію фібробластів і тим самим детермінують розвиток та прогресування серцевої недостатності. АТ-ІІ синтезується переважно під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту з біологічно неактивного попередника — АТ-І. АПФ і АТ-ІІ створюють типовий союз регулювання РААС. Діючи одночасно як тканинний фактор росту і як вазоконстриктор, АТ-ІІ детермінує розвиток АТ-ІІ-індукованого фіброзу. Реалізація стимулювання фіброзоутворення АТ-ІІ здійснюється декількома шляхами: провокування вазоконстрикції у вогнищі ішемії, де він посилює перебіг клітинного апоптозу, що чинить пряму дію на кардіоміоцити (КМЦ); а також стимулюючи активацію $\text{TGF-}\beta$, АТ-ІІ включає посилення проліферації фібробластів. Безпосередня дія АТ-ІІ реалізується через АТ1-рецептори, що викликають вазоконстрикцію, збільшення реабсорбції натрію, води та погіршення оксидативного стресу. АТ1-рецептори провокують ендотеліальну дисфункцію та ініціюють синтез прозапальних цитокінів, тим самим формуючи базу для клітинної і тканинної гіпертрофії.

Місцево вивільнюваний ангіотензин ІІ служить потужним стимулятором для серцевих фібробластів як при безпосередньому впливі, так і при впливі $\text{TGF-}\beta$. Дослідження *in vitro* показали, що ангіотензин ІІ стимулює проліферацію серцевих фібробластів і підвищує їх колаген-синтетичну активність за допомогою залежних від АТ1-рецептора взаємодій [61].

Навпаки, передача сигналів рецептора АТ-ІІ може інгібувати дії, опосередковані АТ1-рецептором, пригнічувати проліферацію фібробластів і синтез матриксу [62] і, таким чином, служити негативним регулятором профіброзних відповідей, опосередкованих ангіотензином ІІ. *In vivo* значущі дані підтверджують профіброзні дії передачі сигналів АТ1-рецепторами. Блокада АТ1-рецепторів значно знижує інтерстиціальний фіброз у моделях інфаркту міокарда [63] і фіброзу [63]. Помітні позитивні ефекти інгібування АПФ і блокади АТ1-рецепторів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю або гострим інфарктом міокарда можуть бути пов'язані, щонайменше частково, з пригніченням ангіотензиніндукованої фіброгенної дії.

Існує так званий альтернативний шлях синтезу АТ-ІІ. У результаті блокади РААС і АПФ збільшується активність хімази, а саме серинової протеази, що є компонентом внутрішньоклітинної РААС. Серинова протеаза утримує ступінь підвищеного АТ-ІІ, синтез ендотеліну-1, а також про-ММП-9 та про-ММП-3,

які потенціюють розвиток запалення і подальше ремоделювання міокарда. АТ-II і ET-1 діють спільно і одночасно беруть участь в утворенні міокардіального фіброзу.

Вважається доведеним, що АТ-II не тільки стимулює клітинне зростання за рахунок синтезу протеїну в КМЦ, а й за допомогою активації секреції альдостерону (Ал) у тканинах серця впливає на темпи розвитку інтерстиціального фіброзу.

Альдостерон — мінералокортикоїдний гормон, що секретується наднирковими залозами. Цікаво, що підвищений окиснювальний стрес і запалення судин є першими ефектами альдостерону в судинах. Альдостерон активує пошкодження мікроциркуляторного русла, опосередковує розвиток запальної реакції, а також прямо впливає на електролітний склад ендотеліальних клітин і на функцію ендотеліальних прогеніторних клітин і подальше формування навколосудинного інтерстиціального некрозу.

Слід зазначити, що Ал служить медіатором міокардіального і периваскулярного фіброзу за рахунок посилення синтезу колагену I типу, шляхом прямого впливу на рецептори в цитозолі судинних фібробластів, які стимулюють експресію матричної РНК синтезу колагену I типу. При цьому доведено, що Ал сприяє фіброгенезу в органах-мішенях, включаючи міокард і нирки, впливаючи на систему фібринолізу через вплив на інгібітори й активатори плазміногену [64].

Додатково альдостерон впливає через геномні та негеномні шляхи на мінералокортикоїдні рецептори. Існує тісний зв'язок між альдостероновим і ангіотензин-II-шляхами, а також зв'язок із системою ендотеліну-1. Установлено високий кореляційний зв'язок між плазмовим рівнем альдостерону і серцево-судинним ризиком. Доведено, що Ал і ангіотензин II чинять синергічну дію на проліферацію та міграцію фібробластів, при цьому альдостерон збільшує експресію рецепторів ангіотензину [65]. Навпаки, ангіотензин II стимулює синтез альдостерону наднирковими залозами.

Останнім часом дедалі більше доказів підкреслюють важливість альдостерону в серцево-судинних ускладненнях, пов'язаних із метаболічним синдромом, таких як артеріальне ремоделювання та ендотеліальна дисфункція. Хронічна активація системи ренін — ангіотензин — альдостерон відіграє важливу роль в ініціації та прогресуванні ХСН. Ця хронічна активація призводить до підвищення рівня альдостерону, що, у свою чергу, стимулює накопичення колагену і призводить до проліферації позаклітинного матриксу, дисфункції ендотелію [66–68] і активації факторів росту.

Можливо, найбільш добре вивчений і охарактеризований фіброгенний фактор росту — TGF- β [69]. TGF- β помітно і послідовно активується на експериментальних моделях фіброзу серця й у фіброзних серцях людини [70]. Вплив TGF- β на фібробласти серця може забезпечити клітинну біологічну основу для TGF- β -індукованого фіброзу серця [71]. Одночасно стимуляція TGF- β індукує трансдиференціювання міофібробластів [72] і підсилює синтез білка позаклітин-

ного матриксу. Більше того, зберігаючи матрикс ефекти TGF- β обумовлені індукцією експресії інгібіторів протеаз, як-от: інгібітора активатора плазміногену 1 і тканинних інгібіторів металопротеїназ.

Слід зазначити, що особливо значущим відкриттям, що змінило уявлення про механізми розвитку ремоделювання міокарда при ХСН, було виявлення участі активації колагенолітичних ферментів (матриксних металопротеїназ). Установлено, що руйнування позаклітинного матриксу викликає дилатацію й витончення стінки ЛШ внаслідок інтрамурального перегрупування пучків КМЦ і/або окремих клітин всередині стінки ЛШ, а також призводить до роз'єднаності скорочень камер і сегментів міокарда (дисинхронії) і зниження насосної функції серця.

З точки зору загальної патології стан після ГІМ визначається як загибель міокардіальних клітин (коагуляційний некроз), пов'язана із пролонгованою ішемією. В умовах зниження або припинення доставки кисню відбувається швидке руйнування і фрагментація серцевого ПМ. Установлено, що через десять хвилин після оклюзії коронарної артерії відзначається активація ММП у серцевому інтерстиції. Результатом активації протеаз є деградація білків матриці і зниження вмісту колагену в міокарді. Прозапальні цитокіни, як-от: фактор некрозу пухлини альфа і ІЛ-1 — значно стимулюють експресію й активацію колагеназ у серцевих капілярних ендотеліоцитах і фібробластах: ММП-2, ММП-8, ММП-9.

Порушення функції ендотелію судин, що маніфестують при ГІМ, супроводжується регіонарними розладами гемодинаміки, тягнуть за собою порушення синтезу й вивільнення оксиду азоту. Останній, включаючись до ланцюга негативних реакцій, стимулює утворення активних форм кисню, які індукують, у свою чергу, збільшення синтезу адгезивних молекул, різного роду факторів зростання, підвищення агрегації тромбоцитів і тромбоутворення. АФК, справляючи цитотоксичний ефект, беруть участь у руйнуванні колагену і клітин ПМ, у тому числі і макрофагів, активізуючи процеси апоптозу. Руйнуванню також піддаються глікозаміноглікани, що призводить до генерації низькомолекулярних фрагментів із прозапальними властивостями.

Хронічне гіпоксичне ішемічне ушкодження міокарда супроводжується некрозом кардіоміоцитів, на місці яких розвивається репаративний фіброз, при цьому колагенові волокна, що з'явилися, заповнюють місце кардіоміоцитів. У прикордонній зоні між рубцем, який сформовано за рахунок репаративного фіброзу, і зоною гібернованого міокарда, меншою мірою в інтактному міокарді, розвивається реактивний фіброз (периваскулярний та інтерстиціальний). Його утворення побічно обумовлене перевантаженням тиску і перерозтяганням волокон кардіоміоцитів. Міофібробласти експресують скорочувальні білки, подібні до актину гладких м'язів, що забезпечують механічний натяг у ремодельованому матриксі, тим самим зменшуючи зону рубця. У будь-якому випадку розвиток фіброзу в ПМ є невід'ємною

частиною ремоделювання міокарда і вимагає продовження досліджень, спрямованих на розв'язання проблеми участі всіх механізмів у патогенезі ХСН на тлі ІХС залежно від її типів.

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

Список літератури

1. Komajda M., Lam C.S. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur. Heart J.* 2014. 35. 1022-1032.
2. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. 62. 263-271.
3. Vedin O., Lam C.S., Koh A.S. et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ. Heart Fail.* 2017. 10. e003875.
4. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017. 19. 1574-1585.
5. Rickenbacher P., Kaufmann B.A., Maeder M.T. et al.; TIME-CHF Investigators. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur. J. Heart Fail.* 2017. 19. 1586-1596.
6. Lund L.H., Mancini D. Heart failure in women. *Med. Clin. North Am.* 2004. 88. 1321-1345.
7. Lam C.S., Solomon S.D. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50 %). *Eur. J. Heart Fail.* 2014. 16. 1049-1055.
8. Badar A.A., Perez-Moreno A.C., Hawkins N.M., Jhund P.S., Brunton A.P. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronary artery disease and angina: analysis of the irbesartan in patients with heart failure and preserved systolic function trial. *Circ. Heart Fail.* 2015. 8. 717-724.
9. Coles A.H., Fisher K., Darling C., Yarzebski J., McManus D.D. Long-term survival for patients with acute decompensated heart failure according to ejection fraction findings. *Am. J. Cardiol.* 2014. 114. 862-868.
10. Solomon S.D., Anavekar N., Skali H., McMurray J.J., Swedberg K. Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation.* 2005. 112. 3738-3744.
11. Gottdiener J.S., McClelland R.L., Marshall R., Shemanski L., Furberg C.D. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. *The Cardiovascular Health Study. Ann. Intern. Med.* 2002. 137. 631-639.
12. Lee D.S., Gona P., Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation.* 2009. 119. 3070-3077.
13. Badar A.A., Perez-Moreno A.C., Hawkins N.M. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with angina and heart failure in the CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) Programme. *Eur. J. Heart Fail.* 2015. 17. 196-204.
14. Rusinaru D., Houpe D., Szymanski C. et al. Coronary artery disease and 10-year outcome after hospital for admission with heart failure preserved and with reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2014. 16. 967-976.
15. Janicki J.S., Brower G.L. The role of myocardial fibrillar collagen in ventricular remodeling and function. *J. Card. Fail.* 2002. 8(6). S319-25.
16. Iwanaga Y., Aoyama T., Kihara Y. et al. Excessive activation of matrix metalloproteinases coincides with left ventricular remodeling during transition from hypertrophy to heart failure in hypertensive rats. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. 39(8). 1384-91.
17. Weber K.T. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989. 13(7). 1637-52.
18. Jugdutt B.I. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when enough is enough. *Circulation.* 2003. 108(11). 1395-403.
19. Eghbali M., Blumenfeld O.O., Seifert S. et al. Localization of types I, III and collagen IV mRNAs in rat heart cells by in situ hybridization. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1989. 21(1). 103-13.
20. Brown R.D., Ambler S.K., Mitchell M.D., Long C.S. The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005. 45. 657-87.
21. Brower G.L., Gardner J.D., Forman M.F. et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2006. 30(4). 604-10.
22. Anversa P., Olivetti G., Capasso J.M. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1991. 68(14). 7D-16D.
23. Tomasek J.J., Gabbiani G., Hinz B. et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002. 3(5). 349-63.
24. Hinz B. The myofibroblast: paradigm for a mechanically active cell. *J. Biomech.* 2010. 43(1). 146-55.
25. Dobaczewski M., Gonzalez-Quesada C., Frangogiannis N.G. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2010. 48(3). 504-11.
26. Carracedo S., Lu N., Popova S.N. et al. The fibroblast integrin $\alpha 11\beta 1$ is induced in a mechanosensitive manner involving activin A and regulates myofibroblast differentiation. *J. Biol. Chem.* 2010. 285(14). 10434-45.
27. Herum K.M., Lunde I.G., Skrbic B. et al. Syndecan-4 signaling via NFAT regulates extracellular matrix production and cardiac myofibroblast differentiation in response to mechanical stress. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013. 54. 73-81.
28. Wang J., Zohar R., McCulloch C.A. Multiple roles of alpha-smooth muscle actin in mechanotransduction. *Exp. Cell Res.* 2006. 312(3). 205-14.
29. Adiarto S., Heiden S., Vignon-Zellweger N. et al. ET-1 from endothelial cells is required for complete angiotensin II-induced cardiac fibrosis and hypertrophy. *Life Sci.* 2012. 91(13-14). 651-657.
30. Zeisberg E.M., Tarnavski O., Zeisberg M. et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat. Med.* 2007. 13(8). 952-61.
31. Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGF β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ. Res.* 2010. 106(11). 1675-80.

32. Alvarez D., Briassouli P., Clancy R.M. et al. A novel role of endothelin-1 in linking Toll-like receptor 7-mediated inflammation to fibrosis in congenital heart block. *J. Biol. Chem.* 2011. 286(35). 30444-54.
33. Shi-wen X., Kennedy L., Renzoni E.A. et al. Endothelin is a downstream mediator of profibrotic responses to transforming growth factor beta in human lung fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2007. 56(12). 4189-94.
34. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Transcardiac extraction of circulating endothelin-1 across the failing heart. *Am. J. Cardiol.* 2000. 86(5). 524-528.
35. Guarda E., Katwa L.C., Myers P.R., Tyagi S.C., Weber K.T. Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc. Res.* 1993. 27(12). 2130-2134.
36. Kulasekaran P., Scavone C.A., Rogers D.S. et al. Endothelin-1 and transforming growth factor-beta1 independently induce fibroblast resistance to apoptosis via AKT activation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009. 41(4). 484-493.
37. Mueller E.E., Momen A., Massé S. et al. Electrical remodeling precedes heart failure in an endothelin-1-induced model of cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2011. 89(3). 623-33.
38. Siwik D.A., Pagano P.J., Colucci W.S. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001 Jan. 280(1). 53-60.
39. Arakaki P.A., Marques M.R., Santos M.C. MMP-1 polymorphism and its relationship to pathological processes. *J. Biosci.* 2009. 34. 313-20.
40. Sawicki G., Leon H., Sawicka J. et al. Degradation of myosin light chain in isolated rat hearts subjected to ischemia-reperfusion injury: a new intracellular target for matrix metalloproteinase-2. *Circulation.* 2005. 112(4). 544-52.
41. Johnson J.L., George S.J., Newby A.C., Jackson C.L. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, 12 on and atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005. 102(43). 15575-80.
42. Siwik D.A., Chang D.L., Colucci W.S. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. *Circ. Res.* 2000. 86. 1259-1265.
43. Amalinei C., Caruntu I.D., Giusca S.E., Balan R.A. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2010. 51. 215-28.
44. Morishita T., Uzui H., Mitsuke Y. et al. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2017. 4(3). 321-330.
45. Kai H., Ikeda H., Yasukawa H. et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. 32(2). 368-372.
46. Tayebjee M.H., Lip G.Y.H., Tan K.T. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and CD40 ligand levels in patients with stable coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2005. 96(3). 339-345.
47. Ahmed S.H., Clark L.L., Pennington W.R. et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2006. 113. 2089-2096.
48. Kelly D., Cockerill G., Ng L.L. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur. Heart J.* 2007. 28. 711-718.
49. Li Y.Y., Feldman A.M., Sun Y., McTiernan C.F. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart. *Circulation.* 1998. 98. 1728-1734.
50. Coker M.L., Jolly J.R., Joffs C. et al. Matrix metalloproteinase expression and activity in isolated myocytes after neurohormonal stimulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. 281. 543-551.
51. Cheng T.H., Cheng P.Y., Shih N.L. et al. Involvement of reactive oxygen species in angiotensin II-induced endothelin-1 gene expression in rat cardiac fibroblasts. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. 42(10). 1845-54.
52. Siwik D.A., Colucci W.S. Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium. *Heart Fail. Rev.* 2004. 9(1). 43-51.
53. Ohtsu H., Frank G.D., Utsunomiya H., Eguchi S. Redox-dependent protein kinase regulation by angiotensin II: mechanistic insights and its pathophysiology. *Antioxid. Redox Signal.* 2005 Sep-Oct. 7(9-10). 1315-26.
54. Lijnen P., Papparella I., Petrov V., Semplicini A., Fagard R.J. Angiotensin II-stimulated collagen production in cardiac fibroblasts is mediated by reactive oxygen species. *Hypertens.* 2006. 24(4). 757-66.
55. Segiet O.A., Piecuch A., Mielanczyk L. et al. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction. *Anatol. J. Cardiol.* 2019. 22(6). 287-299.
56. Timonen P., Magga J., Risteli J. et al. Cytokines, interstitial collagen and ventricular remodelling in dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2008. 124(3). 293-300.
57. Bujak M., Dobaczewski M., Chatila K. et al. Interleukin-1 receptor type I signaling critically regulates infarct healing and cardiac remodeling. *Am. J. Pathol.* 2008. 173(1). 57-67.
58. Li J., Schwimmbeck P.L., Tschope C. et al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. *Cardiovasc. Res.* 2002. 56(2). 235-47.
59. Kacimi R., Vessey D.A., Honbo N., Karliner J.S. Adult cardiac fibroblasts null for sphingosine kinase-1 exhibit growth dysregulation and an enhanced proinflammatory response. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2007. 43(1). 85-91.
60. Weber K.T., Sun Y., Bhattacharya S.K. et al. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. *Nat. Rev. Cardiol.* 2012. 10. 15-26.
61. Sadoshima J., Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the peptidomimetic AT1 subtype. *Circ. Res.* 1993. 73. 413-423.
62. Ohkubo N., Matsubara H., Nozawa Y. et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation.* 1997. 96. 3954-3962.
63. Schieffer B., Wirger A., Meybrunn M. et al. Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat. *Circulation.* 1994. 89. 2273-2282.
64. Mann D.L. The role of emerging innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls. *Circ. Res.* 2011. 108(9). 1133-45.
65. Briet M., Schiffrin E.L. Vascular Actions of Aldosterone. *J. Vasc. Res.* 2013. 50. 89-99.

66. Nair A., Deswal A. Aldosterone Receptor Blockade in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin.* 2018. 14. 525-35.

67. Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur. Heart J.* 2011. 32. 670-679.

68. Edelmann F., Tomaschitz A., Wachter R. et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2012. 33. 203-212.

69. Biernacka A., Dobaczewski M., Frangogiannis N.G. TGF-beta signaling in fibrosis. *Growth Factors.* 2011. 29. 196-202.

70. Dobaczewski M., Chen W., Frangogiannis N.G. Transforming growth factor (TGF)-beta signaling in cardiac remodeling. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2011. 51. 600-606.

71. Leask A., Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004. 18. 816-827.

72. Desmouliere A., Geinoz A., Gabbiani F., Gabbiani G. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J. Cell Biol.* 1993. 122. 103-111.

Отримано/Received 20.08.2020

Рецензовано/Revised 02.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.09.2020 ■

O.M. Godlevska, O.V. Bilchenko, Ya.Yu. Samburg
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

A modern view of the pathophysiological aspects of the development of chronic heart failure on the background of ischemic heart disease

Abstract. In the guidelines of the European Society of Cardiology for heart failure in 2016, the term “heart failure with mid-range ejection fraction” was introduced to refer to the patients with heart failure and a slightly reduced ejection fraction of 40–49 %. Today, it was found that about 20 % of people with heart failure fall into this category. It is proved that ischemic heart disease is one of the leading factors for the formation and progression of diastolic disorders of the left ventricle. More than 90 % of patients with ischemic heart disease have varying degrees of diastolic dysfunction, which may be based on disorders of active relaxation and fibrotic processes in the myocardium, which occur due to progressive atherosclerotic cardiosclerosis or acute myocardial infarction. In this regard, it is important to analyze recent data on the mechanisms involved in the formation of myocardial fibrosis of ischemic origin and its role in the pathogenesis of heart failure. It has been proved that chronic hypoxic ischemic myocardial damage is accompanied by necrosis of cardiomyocytes, in the

place of which reparative fibrosis develops, and the collagen fibers that appeared fill the place of cardiomyocytes. Reactive fibrosis (perivascular and interstitial) develops in the border zone between the scar, which is formed due to reparative fibrosis, and the zone of hibernating myocardium, to a lesser extent in the intact myocardium. Its formation is indirectly caused by the pressure overload and overstretching of cardiomyocyte fibers. Myofibroblasts express contractile proteins, similar to smooth muscle actin that provide mechanical tension in the remodeled matrix, thereby reducing the scar area. In any case, the development of fibrosis in the extracellular matrix is an integral part of myocardial remodeling and requires continuing researches aimed at addressing the problem of participation of all mechanisms in the pathogenesis of chronic heart failure on the background of ischemic heart disease depending on its types.

Keywords: heart failure with mid-range ejection fraction; ischemic heart disease; fibrosis; diastolic dysfunction; review

Годлевская О.М., Бильченко А.В., Самбург Я.Ю.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Современный взгляд на патофизиологические аспекты развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца

Резюме. В руководстве Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности 2016 года был введен термин «сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса» для обозначения пациентов с сердечной недостаточностью и незначительно сниженной фракцией выброса 40–49 %. Сегодня установлено, что около 20 % пациентов с сердечной недостаточностью попадают в эту категорию. Доказано, что ишемическая болезнь сердца является одним из ведущих факторов формирования и прогрессирования диастолического нарушения левого желудочка. Более чем у 90 % пациентов с ишемической болезнью сердца разной степени проявляется диастолическая дисфункция, в основе которой могут лежать нарушения активной релаксации и фибротические процессы в миокарде, которые возникают вследствие прогрессирующего атеросклеротического кардиосклероза или перенесенного острого инфаркта миокарда. В связи с этим актуальным является анализ последних данных о механизмах формирования миокардиального фиброза ишемического генеза и его роли в патогенезе сердечной недостаточности. Было доказано, что хроническое гипоксическо-ишемическое повреждение миокарда сопровождается

некрозом кардиомиоцитов, на месте которых развивается репаративный фиброз, при этом появившиеся коллагеновые волокна заполняют место кардиомиоцитов. В пограничной зоне между рубцом, который сформирован за счет репаративного фиброза, и зоной гибернированного миокарда, в меньшей степени в интактном миокарде, развивается реактивный фиброз (периваскулярный и интерстициальный). Его образование косвенно обусловлено перегрузкой давлением и перерастяжением волокон кардиомиоцитов. Миофибробласты экспрессируют сократительные белки, подобные актину гладких мышц, обеспечивающих механическое натяжение в ремоделированном матриксе, тем самым уменьшая зону рубца. В любом случае развитие фиброза во внеклеточном матриксе является неотъемлемой частью ремоделирования миокарда и требует продолжения исследований, направленных на решение проблемы участия всех механизмов в патогенезе хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца в зависимости от ее типа.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ишемическая болезнь сердца; фиброз; диастолическая дисфункция; обзор

УДК 614.8-004.312(045)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223708>

Мирошніченко В.П.

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

Чрезвычайная ситуация и катастрофа глазами нематематика

Резюме. *Цель работы* — наше личное желание и заинтересованность в более подробном изучении с помощью компетентных источников данной темы в связи с частыми природными и техногенными чрезвычайными ситуациями, приносящими большие материальные потери и человеческие жертвы. В соответствии с поставленной целью определены задачи: рассмотреть смысловое значение известных формулировок чрезвычайных ситуаций и стадий их развития; на основе анализа сформулировать обобщенное понятие чрезвычайной ситуации; определить механизм развития чрезвычайной ситуации и катастрофы (катастрофного процесса); сделать выводы о роли чрезвычайной ситуации в развитии катастроф. **Результаты.** Общепринятого определения чрезвычайной ситуации не существует. В работе представлено обобщенное понятие чрезвычайной ситуации, приближенное к наиболее распространенным западным формулировкам. Предложенная модель механизма развития катастроф позволила сформулировать ее определение. Чрезвычайная ситуация и катастрофы взаимосвязаны, и в этой взаимосвязи ведущую роль играет чрезвычайная ситуация, которая определяет катастрофу как функцию ее потенциальной стадии. Эта стадия существует всегда, поэтому возникновение катастроф является нормой для нашей природной и антропогенной среды. Предлагается привести формулировку чрезвычайной ситуации в соответствие с ее определением, ввести в общую характеристику стадии ее развития, которые имеют место при всех классификационных вариантах. Целесообразность такого предложения объясняется широкой информативностью понятия «стадия», в которой заложены объективность развития процесса и вытекающие отсюда многообразные организационные мероприятия. Представленный механизм развития катастроф применим для предотвращения и остановки развития катастроф всех типов.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация; катастрофа; стадии; определение; механизм развития

Введение

Чрезвычайные ситуации и катастрофы постоянно сопровождают природу и социум. За последние 20 лет за счет экстремальных погодных явлений во всем мире погибло почти 500 тысяч человек. Экономический ущерб составил приблизительно \$3,54 трлн. Только в 2020 году, с 1 января по 17 июля, зафиксировано 18 природных катаклизмов, среди которых — эпидемия коронавирусной инфекции, которая уже унесла из жизни более 800 тысяч человек, к концу года — более 1 млн. Вероятный ущерб от природных и техногенных катастроф за текущий год эксперты подсчитали и оценили в \$584 млрд [1, 2].

Для написания данной работы использовались самые разные источники: научные статьи, учебные посо-

бия, современные энциклопедии и материалы сети Интернет. Были проанализированы работы таких авторов, как В.И. Арнольд [3], Е.М. Бабосов [4], Ю.И. Нечаев [5], А.М. Гришин [6], А.А. Корчуков [7] и другие.

Анализ и обсуждение

Катастрофы как явление можно рассматривать с точки зрения содержания, механизма развития, моделирования. Но в любом случае в материальном мире любое событие, в том числе и катастрофа, как и постоянно присутствующая и связанная с ней чрезвычайная ситуация (ЧС), связано с наличием энергии.

Все разновидности энергии нашей планеты являются производными двух ее видов — природной и антропогенной.

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

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

Для корреспонденции: Мирошніченко Валентин Павлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры гражданской защиты и медицины катастроф, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», бул. Винтера, 20, г. Запорожье, 69096, Украина; e-mail: valent.mirosh@gmail.com; контакт. тел.: +38 (095) 333 25 69.

For correspondence: Valentyn Miroshnichenko, Doctor of Medical Sciences, Professor Head of the Department of Civil Protection and Disaster Medicine, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Vintera boulevard, 20, Zaporizhzhia, 69096, Ukraine; e-mail: valent.mirosh@gmail.com; contact phone: +38 (095) 333 25 69.

Природная энергия представлена энергией солнца и внутренней планетарной энергией.

Солнечная энергия (активность) на Земле находит свое внешнее отражение в виде различных природных явлений (температурные колебания, дождь, снег, тайфуны, смерчи, наводнения, засухи, активация биологических процессов и т.д.), которые при определенных обстоятельствах не только создают благоприятные жизненные условия, но и порождают различные природные катаклизмы (катастрофы).

Внутренняя планетарная энергия, внешне представленная активностью вулканов, землетрясений, не всегда проявляется автономно, может зависеть от солнечной активности [8] и также является источником природных катаклизмов.

Антропогенная энергия — это внутренняя энергия человека разумного (*homo sapiens*). Внешне она представлена многочисленными продуктами его деятельности, которые могут привести к развитию катастроф: ошибки, дефекты в расчетах, планировании и строительстве предприятий и устройств; несоблюдение техники безопасности, правил хранения, эксплуатации; наличие социальных и военных конфликтов, террористических организаций и т.д. и т.п.

Все вышеперечисленные внешние проявления природной и антропогенной активности обеспечивают формирование и нормальное функционирование внешней среды и социума. Те же самые внешние проявления природной и антропогенной активности (табл. 1) одновременно могут представлять такое опасное явление, как чрезвычайная ситуация.

Таблица 1. Классификация чрезвычайных ситуаций

Типы ЧС	Подтипы и проявления
Природные	Метеорологические (циклоны, ураганы, тайфуны, смерчи, засухи, жара); тектонические (землетрясение/цунами); теллурические (извержение вулканов); топологические (наводнения, сели, снежные лавины)
Техногенные	Пожары и взрывы, химические, радиационные, биологические и т.д.
Экологические	В атмосфере, гидросфере, биосфере, литосфере — внешние проявления природной и антропогенной активности
Биолого-социальные	Эпидемии, эпизоотии, эпифитотии, голод, терроризм, военные действия — внешние проявления природной и антропогенной активности

Из данных табл. 1 следует, что по содержанию все чрезвычайные ситуации можно трактовать не как территорию, возникшую в результате аварии, катастрофы и т.д., а как внешние проявления природной и антропогенной энергии, которые в определенных условиях могут привести к нарушению нормального функционирования внешней среды и социума.

Такая трактовка не совпадает с определением ЧС в постановлении Кабинета Министров Украины «О порядке классификации чрезвычайных ситуаций» от 15.07.1998 № 1099, где говорится, что «чрезвычайная ситуация — нарушение нормальных условий жизни и деятельности

людей на объекте или территории, вызванное аварией, катастрофой, стихийным бедствием или другим опасным событием, которое привело (может привести) к гибели людей и/или значительным материальным потерям».

Любые динамические процессы (в том числе и ЧС) имеют последовательные этапы своего развития — от начала к максимуму и окончанию. В официальной формулировке динамичность развития ЧС начинается с максимального уровня (аварий и катастроф), а заканчивается начальным («могут повлечь» или «повлекли»). Содержание — последовательная динамичность развития от меньшего к большему, чему не соответствует данная формулировка.

Такое определение ЧС представлено сегодня практически в большинстве бывших республик Советского Союза.

В западных странах понятие ЧС ассоциируется с непосредственным риском, сложившейся ситуацией или опасностью для здоровья, собственности, окружающей среды [9, 10]. Представленные разнообразные данные касательно формулировки ЧС в конечном итоге не определяют единого понятия ЧС.

Оксфордская научная энциклопедия вообще делает категорическое заключение, что не существует общепринятого определения чрезвычайной ситуации ни в теории, ни в законодательстве. В то же время существует настоятельная необходимость в едином определении ЧС, так как чрезвычайная ситуация как явление — это понятие не локальное, а глобальное. Встречается во всех странах и на всех континентах независимо от национальности, религии и государственного устройства.

Соответственно, содержание единых базовых понятий ЧС, единое их понимание имеет исключительное значение для организации определяемых ими действий, формирования структур управления, разделения функций субъектов, качества принимаемых решений.

Нами представлено обобщенное понятие ЧС, приближенное к наиболее распространенным западным формулировкам [9, 10].

Чрезвычайная ситуация — это обстановка на определенной территории, которая представляет непосредственную угрозу для здоровья, жизни, имущества, окружающей среды или уже начинает приводить к этим последствиям и имеет высокую вероятность развития аварий и катастроф.

Если привести определение ЧС не к обстановке, а к действующему началу — энергии, то оно будет выглядеть несколько иначе.

ЧС — это территория, на которой природная и антропогенная активность может или уже ведет к нарушению нормального состояния внешней среды и социума. Эта формулировка больше соответствует содержанию, так как чрезвычайную ситуацию вызывает не сама территория, а энергия территории.

Одной из характеристик ЧС являются стадии развития, мнения о количестве и значимости которых, так же как и формулировки ЧС, различны.

«Энциклопедия гражданской защиты» [11] характеризует развитие ЧС четырьмя стадиями (предварительная, первая, вторая и третья). В начальной, предварительной стадии образуются и нарастают предпосылки к возникновению природного или техногенного бедствия, нака-

пливаются отклонения от нормального состояния или процесса. Последующие три стадии описывают иницирование природного или техногенного бедствия с последующим развитием процесса чрезвычайного события, во время которого оказывается негативное воздействие на людей, объекты экономики, инфраструктуры и природную среду (первая стадия), заканчивающееся процессами ликвидации последствий природного или техногенного бедствия (вторая и третья стадии).

Целесообразность разделения стадии ликвидации (вторая и третья стадии) на два этапа не обоснована, так как стадия затухания, продолжающаяся многие годы, организационно может порождать их неограниченное количество.

Такое название стадий ЧС — предварительная, первая, вторая и третья — не несет в себе никакой информативности.

В другой работе [12] в динамике развития ЧС выделяют три стадии: зарождения, кульминации и затухания.

В первой — *стадии зарождения*, так же как и в предыдущем описании, происходит накопление отклонений от нормального состояния, создаются предпосылки для возникновения ЧС (усиление природной активности, накопление деформаций, дефектов и т.п.). Этот процесс может длиться сутки, месяцы, иногда годы и десятилетия. Название «стадия зарождения» характерно для развития биологических объектов, и поэтому к ней больше приемлема такая формулировка, как «стадия формирования».

В *стадии кульминации* происходит высвобождение факторов риска (энергии или вещества), оказывающих наибольшее негативное, неблагоприятное воздействие на население, объекты и природную среду, аналогично первой стадии в предыдущей работе.

Стадия затухания включает локализацию ЧС и устранение действия ее остаточных факторов. Она длится до полной ликвидации прямых и косвенных последствий ЧС. Продолжительность этой стадии может составлять годы и десятилетия и полностью соответствует второй и третьей стадиям, описанным в «Энциклопедии гражданской защиты».

Приведенные варианты развития ЧС свидетельствуют о том, что в обеих работах описывается абсолютно одинаковая последовательность развития ЧС (накопление, инициализация, негативное воздействие, ликвидация), которая при этом имеет разное оформление. В современную эпоху постоянного возникновения ЧС такая ее оценка совершенно неприемлема, так как наличие единых базовых понятий ЧС и их единое понимание имеют определяющее значение для организации качества принимаемых решений.

На основе представленного выше описания развития ЧС сделана попытка представить обобщенное понятие развития и названия стадий.

1-я стадия — потенциальная (potentialitat; от лат. potentia — «способность, сила, действенность, возможность превращаться во что-либо») (вместо «предварительной» и «стадии зарождения»). Предложение объясняется тем, что в большинстве случаев «зарождающие» факторы ЧС скрыты (ошибки расчетов, дефекты устройств, природные угрозы и т.д.) или в своей функциональности практически незаметны.

Именно это название — «стадия потенциальности» — имеет свое отражение в конце официальной формулировки ЧС как обстановки, которая «может вызвать...». Составляющие факторы этой стадии представлены многочисленными природными (угрозы метеорологических и экологических катаклизмов, землетрясений, неиммуности населения) и антропогенными процессами (дефекты в планировании, строительстве предприятий и устройств; нарушения транспортного движения, техники безопасности, правил хранения, эксплуатации; наличие террористических организаций и социальных конфликтов).

В обобщенном варианте потенциальная ЧС представляет собой природную и антропогенную активность, не выходящую за пределы нормального функционирования внешней среды и социума. Эта стадия никогда не исчезает, существует вечно вместе с нашей планетой и присутствующей на ней природной и антропогенной активностью.

2-я стадия — начальная. Эта стадия ЧС представляет собой дальнейший этап развития потенциальной стадии, когда ее природная и антропогенная активность начинает выходить за пределы нормального функционирования внешней среды и социума.

На этой стадии наступает момент количественного нарастания составляющих факторов потенциальности, которые в официальной формулировке уже начинают приводить к потере здоровья, жизни, повреждению имущества, ущербу окружающей среде. На этой стадии возможно возвращение к исходной стадии потенциальности, а при его отсутствии наступает переход в следующую стадию.

3-я стадия — стадия кульминации. Является неизбежной при нарастании составляющих факторов потенциальной ЧС. По содержанию это человеческие жертвы, разрушение окружающей среды и других материальных ценностей в значительных размерах, что отражает диалектический переход количества в качество — катастрофу.

4-я стадия — стадия рецессии. Представляет собой затухание предыдущей стадии.

5-я стадия — стадия последствий. На этой стадии происходит локализация и ликвидация прямых и косвенных последствий кульминационного процесса. Может продолжаться годы и десятилетия (чернобыльская катастрофа).

Таким образом, ЧС в своем развитии проходит 5 основных взаимосвязанных стадий: потенциальную, начальную, стадии кульминации, рецессии и последствий.

Представленная динамика развития кульминационной стадии позволяет утверждать, что эта стадия без предшествующей потенциальной стадии реализоваться не может, так как она является следствием ее развития, содержит в себе все ее многогранные характеристики и по описанию представляет собой стандартное проявление катастрофы (крупное неблагоприятное событие, влекущее за собой гибель людей, животных, растительного мира).

Отсюда следует, что *не катастрофа вызывает ЧС, как определено в официальных документах, а наоборот, ЧС вызывает катастрофу в результате динамического развития ее потенциальной стадии.*

Соответственно, все составляющие факторы потенциальной ЧС одновременно являются источниками катастрофического процесса:

— метеорологические катаклизмы;

- землетрясения;
- поломки и дефекты устройств;
- нарушения транспортного движения, техники эксплуатации, безопасности, хранения, строительства предприятий и устройств;
- неиммунность населения;
- угрозы терроризма;
- нарастание социальных кризисных процессов;
- ошибочные действия операторов технических систем;
- технологическая отсталость производства;
- просчеты в процессе проектировки;
- ядерная, химическая, горнодобывающая, металлургическая промышленность;
- уникальные инженерные системы и сооружения: плотины, нефтяные или газовые хранилища и др.;
- транспортные сети: наземные, подземные, водные, аэродинамические;
- газовые, нефтяные магистрали и трубопроводы и т.д.

Объединение значительного количества возможных вариантов развития катастроф в один общий механизм представляет значительные трудности и, на первый взгляд, малореально.

В то же время в природе существует такое же большое многообразие инфекционных болезней. Эта проблема была решена академиком Л.В. Громашевским путем создания общего механизма развития эпидемического процесса, приемлемого для всех нозологических единиц болезни [13].

По Л.В. Громашевскому, развитие любого эпидемического процесса осуществляется при наличии трех условий: источника инфекции, механизма передачи инфекции и восприимчивого организма. Отсутствие какого-либо одного из вышеперечисленных условий предотвращает или прекращает развитие эпидемического процесса. Этот закон принят во всем мире для борьбы с любыми инфекционными заболеваниями.

Разработанный Л.В. Громашевским механизм развития эпидемического процесса фактически представляет собой механизм развития эпидемической катастрофы. Если предполагать, что законы развития катастроф одинаковы как для одного катастрофического процесса, так и для многочисленного семейства катастроф, использование такого же принципа по отношению к многочисленным катастрофам вполне обосновано.

По аналогии с эпидемическим процессом, для развития любой катастрофы также необходимо наличие трех звеньев.

Первое звено — источник катастрофы. Таким источником является потенциальная чрезвычайная ситуация со своими многочисленными энергетическими составляющими: активность природных явлений (дождь, снег, тайфуны, землетрясения, неиммунность населения) и активность антропогенной деятельности (дефекты в расчетах, планировании и строительстве предприятий и устройств; несоблюдение техники безопасности, правил хранения, эксплуатации; наличие социальных и военных конфликтов, террористических организаций и т.д.).

На этой стадии энергия природной и антропогенной активности не выходит за пределы нормального функционирования внешней среды и социума.

Второе звено — механизм активации потенциальной чрезвычайной ситуации. Этот механизм возникает только при нарастании активности природных и антропогенных процессов с появлением критической величины энергетических составляющих потенциальной ЧС, в результате которой происходит неизбежный диалектический переход потенциальной ЧС в новое качество — катастрофу. Примером являются различные по интенсивности потенциальные ЧС: землетрясения, наводнения, температурные колебания погоды, нарушения техники безопасности, хранения, ошибочные действия операторов и т.д. Все они при наличии невысокой интенсивности могут продолжаться бесконечно долго, но при увеличении уровня их активности до критической величины происходит неотвратимый переход количества в качество — развитие катастрофы.

Третье звено — восприимчивый объект, это внешняя среда и социум.

Представленный механизм развития приемлем для всех типов катастроф — биолого-социальных, природных, техногенных и экологических и является универсальным.

Так же, как и при эпидемическом процессе, для предотвращения и остановки любой катастрофы достаточно воздействия на любой из трех ее компонентов.

Представленная в табл. 2 схематическая модель развития катастрофы позволяет сформулировать ее определение. **Катастрофа — критические изменения потенциальной чрезвычайной ситуации, возникающие в ответ на изменение внешних природных и антропогенных активностей.**

А так как потенциальные чрезвычайные ситуации существуют вечно, возникновение катастроф является нормой для нашей природно-антропогенной среды.

В доступной литературе не было найдено нематематических работ, посвященных общему механизму развития катастроф.

Можно сравнить представленную модель развития катастроф с математической теорией, в которой катастрофы трактуются как скачкообразные изменения, возникающие в виде внезапного ответа системы на плавное изменение внешних условий [3].

Нетрудно отметить общность нового определения с текстом математического описания катастрофы, в котором:

- скачкообразность — критичное проявление скачкообразности;
- система — потенциальная чрезвычайная ситуация;
- внешние условия — внешняя энергия природной и антропогенной активности.

По содержанию эти сравнения почти идентичны, следовательно, обе формулировки не противоречат друг другу, а только дополняют друг друга.

Выводы

1. Все разновидности энергии чрезвычайных ситуаций и катастрофического процесса сосредоточены в двух ее проявлениях — природных явлениях и процессах антропогенной деятельности. Все явления природы (дождь, снег, тайфуны, землетрясения) — это внешнее отражение внутренней природной активности (солнечной и планетарной). Все про-

Таблица 2. Механизм развития катастрофного процесса

Компоненты катастроф	Составляющие компонентов катастроф	Периоды катастроф [4]
Источник катастрофы	Потенциальные чрезвычайные ситуации*	Предкатастрофный
Механизм активации потенциальной ЧС	Критическая величина потенциальной чрезвычайной ситуации и диалектический переход потенциальной ЧС в новое качество — катастрофу	Катастрофный
Восприимчивый объект	Внешняя среда и социум: катастрофное воздействие на эти объекты приводит к разрушению материальных объектов, ущербу окружающей среде, человеческим жертвам	Посткатастрофный (может продолжаться многие годы)

Примечание: * — природные явления (дождь, снег, тайфуны, землетрясения, неиммунность населения и т.д.); результаты антропогенной деятельности (дефекты в расчетах, планировании и строительстве предприятий и устройств; несоблюдение техники безопасности, правил хранения, эксплуатации; наличие социальных и военных конфликтов, террористических организаций и т.д.).

цессы антропогенной деятельности (расчеты, планирование, строительство предприятий и устройств; соблюдение техники безопасности, правил хранения, эксплуатации; наличие социальных и военных конфликтов, террористических организаций и т.д.) — это внешнее отражение внутренней антропогенной активности.

Следовательно, по содержанию чрезвычайные ситуации — это не обстановка, как свидетельствует официальная формулировка, а внешнее проявление энергии природных и антропогенных активностей.

2. Внешние проявления природной и антропогенной энергии формируют многочисленные типы чрезвычайных ситуаций, которые в своем развитии проходят пять стадий: потенциальную, начальную, стадии кульминации, рецессии и последствий. Потенциальная чрезвычайная ситуация — это стадия, в которой постоянно изменяющаяся энергия не нарушает нормальное функционирование внешней среды и социума, определяет все характеристики чрезвычайной ситуации и условия ее перехода в следующую стадию.

Потенциальная природная чрезвычайная ситуация существует постоянно в виде солнечной и планетарной активности и человеку не подвластна.

Антропогенная потенциальная чрезвычайная ситуация возникает и развивается пропорционально развитию цивилизации, и, несмотря на то что сегодня процент антропогенных катастроф значительно меньше природных, возможность развития глобальной катастрофы за счет постоянного нарастания составляющих компонентов антропогенной потенциальной чрезвычайной ситуации постоянно увеличивается.

Эти стадии, вместе с природной и антропогенной активностью, существуют вечно и исчезают вместе с ней.

3. Чрезвычайные ситуации возникают на всех континентах и во всех социальных обществах. Несмотря на широкий ареал распространения, не существует единого мнения о содержании и механизме развития чрезвычайной ситуации. В работе представлена обобщенная формулировка чрезвычайной ситуации, приближенная к наиболее распространенным западным формулировкам.

Чрезвычайная ситуация — это обстановка на определенной территории, которая представляет непосредственную угрозу для здоровья, жизни, имущества, окружающей среды или уже начинает приводить к этим последствиям и имеет высокую вероятность развития аварий и катастроф.

4. Представлена модель развития катастрофного процесса, согласно которой для развития любой катастрофы, независимо от ее масштаба и природы, необходимо наличие трех условий: источника катастрофы (потенциальная чрезвычайная ситуация), механизма активации потенциальной чрезвычайной ситуации, объекта катастрофного воздействия. Согласно этому механизму, для предотвращения и прерывания развития любой катастрофы достаточно исключения одного из трех условий, ее составляющих.

Предложенная модель механизма развития катастрофы позволила сформулировать ее определение. Катастрофа — это критические изменения потенциальной чрезвычайной ситуации, возникающие в ответ на изменение внешних природных и антропогенных условий. Сопоставление представленной схематической модели развития катастроф с математической теорией катастроф свидетельствует, что обе модели базируются на общем диалектическом законе перехода количества в качество. Отсюда следует, что, несмотря на различные подходы, они не противоречат, а только дополняют друг друга в общем понимании развития катастрофного процесса.

5. Чрезвычайная ситуация и катастрофы взаимосвязаны, и в этой взаимосвязи ведущую роль играет чрезвычайная ситуация, которая определяет катастрофу как функцию ее потенциальной стадии. А так как потенциальные чрезвычайные ситуации существуют всегда, возникновение катастроф является нормой для нашей природно-антропогенной среды.

6. Предлагается ввести в общую характеристику чрезвычайных ситуаций стадии ее развития, которые имеют место при всех классификационных вариантах. Целесообразность такого предложения объясняется широкой информативностью понятия «стадия», в которой заложены объективность развития процесса и вытекающие отсюда многообразные организационные мероприятия. Информ-

мативність стадійності в вираженнях «потенціальна», «начальна», «кульмінаційна», «рецесія», «остання» має високий організаційно-методичний характер і абсолютно зрозуміла для кожного соціума.

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

Список литературы

1. Експерти подсчитали вероятный ущерб от природных и техногенных катастроф в 2020 году. URL: <https://delo.ua/ekonomika/politika/sinukraine/eksperty-podschitali-veroyatnyj-uscherb-ot-priro-362042/> (дата обращения: 12.05.2020). Текст: электронный.
2. Природные катаклизмы. URL: <https://iz.ru/tag/prirodnye-kataklizmy>. (дата обращения: 12.05.2020). Текст: электронный.
3. Арнольд В.И. Теория катастроф. М.: Наука, 1990. 128 с.
4. Бабосов Е.М. Катастрофа как объект социологического анализа. Социологические исследования. 1998. № 9. С. 19–25.
5. Нечаев Ю.И. Философские аспекты реализации проблем современной теории катастроф в интегрированной динамической среде. Искусственный интеллект. 2013. № 3. С. 6–18.

6. Гришин А.М. Моделирование и прогноз некоторых природных и техногенных катастроф. Мат.-лы специального выпуска Международной конференции RDAMM-2001. Томск: Томский государственный университет, 2001. Т. 6, ч. 2. С. 134–139.

7. Корчуков А.А. Анализ понятия «чрезвычайная ситуация» в отечественном и зарубежном праве. Организационно-правовое регулирование безопасности жизнедеятельности в современном мире: Сб. мат.-лов Второй междунар. науч.-практ. конф. Под ред. Э.Н. Чижикова. СПб., 2018. С. 477–484.

8. Кнауб Р.В. Общий механизм зарождения и закономерности развития природных катастроф в глобальном масштабе. Наука и мир. Волгоград: Научное обозрение, 2016. Т. 3. № 5(33). С. 127–135.

9. Emergency. Available at: <https://en.wikipedia.org/wiki/Emergency>

10. Notfall. Available at: <https://de.wikipedia.org/wiki/Notfall>

11. Чрезвычайная ситуация. Гражданская защита: Энциклопедия в 4 томах. Т. IV. М.: ФГБУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ), 2015. 360 с.

12. Безопасность жизнедеятельности: Учебное пособие для вузов. 2-е изд. Под ред. проф. Л.А. Муравья. М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2010. 431 с.

13. Громашевский Л.В. Общая эпидемиология. М.: Медицина, 1942. 344 с.

Получено/Received 02.10.2020

Рецензировано/Revised 16.10.2020

Принято в печать/Accepted 22.10.2020 ■

V.P. Miroshnychenko

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

Emergency and disaster through the eyes of a non-mathematician

Abstract. Background. It is our personal desire and interest to study this topic in more details with the help of competent sources, in connection with frequent natural and man-made emergencies that bring great material losses and human casualties. In accordance with this goal, the following tasks have been defined: to consider the semantic meaning of the known formulations of emergency situations and stages of their development; on the basis of the analysis, to formulate a generalized concept of an emergency; to determine the mechanism for the development of an emergency and catastrophe (catastrophic process); to draw conclusions about the role of an emergency in the development of disasters. **Results.** There is no universally accepted definition of an emergency. The paper presents a generalized formulation of an emergency situation, close to the most common formulations used in the Western countries. The proposed model of the catastrophe development mechanism made it possible to formulate its definition. An emergency situation and disasters are interconnected, and in this interconnection the leading role is as-

signed to an emergency situation, which defines a disaster as a function of its potential stage. The latter always exists; therefore, the occurrence of disasters is the norm for our natural and man-made environment. It is proposed to bring the wording of an emergency in accordance with its definition, to introduce into the general characteristics of emergency situations the stages of its development, which take place in all classification options. The expediency of such a proposal is explained by the wide information content of our concept of "emergency stage", which implies the objectivity of the development of the process and the implementation of various organizational measures. The presented mechanism for the development of disasters is applicable for all types of disasters: biological, social, natural, man-made and environmental, and is universal. To prevent or stop any catastrophe development, it is enough to influence any of its three components.

Keywords: emergency; catastrophe; stages; definition; development mechanism

Мірошніченко В.П.

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

Надзвичайна ситуація і катастрофа очима нематематика

Резюме. Мета роботи — наше особисте бажання і зацікавленість у більш детальному вивченні за допомогою компетентних джерел даної теми у зв'язку з частими природними і техногенними надзвичайними ситуаціями, що призводять до великих матеріальних витрат і людських жертв. Згідно з поставленою метою визначено завдання: розглянути смислове значення відомих формулювань надзвичайних ситуацій та стадій їх розвитку; на основі аналізу сформулювати узагальнене поняття надзвичайної ситуації; визначити механізм розвитку надзвичайної ситуації та катастрофи (катастрофного процесу); зробити висновки щодо ролі надзвичайної ситуації в розвитку катастроф. **Результати.** Загальноприйнятого визначення надзвичайної ситуації не існує. У роботі наведено узагальнене поняття надзвичайної ситуації, наближене до найбільш поширених західних формулювань. Запропонована модель механізму розвитку катастроф дозволила сформулювати її визначення.

Надзвичайна ситуація і катастрофи взаємопов'язані, і в цьому взаємозв'язку провідну роль відіграє надзвичайна ситуація, що визначає катастрофу як функцію її потенційної стадії. Ця стадія існує завжди, тому виникнення катастроф є нормою для нашого природного й антропогенного середовища. Пропонується привести формулювання надзвичайної ситуації у відповідність з її визначенням, ввести в загальну характеристику стадії її розвитку, що мають місце при всіх класифікаційних варіантах. Доцільність такої пропозиції пояснюється широкою інформативністю поняття «стадія», в якій закладені об'єктивність розвитку процесу та різноманітні організаційні заходи, що звідси впливають. Представлений механізм розвитку катастроф треба застосовувати для запобігання та зупинки розвитку катастроф всіх типів.

Ключові слова: надзвичайна ситуація; катастрофа; стадії; визначення; механізм розвитку

УДК 615.273.53

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223710>Тарасенко С.А.^{1,2}, Дубров С.А.^{1,2}, Суслов Г.Г.^{1,2}, Мазниченко В.А.^{1,2}¹ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина² Киевская городская клиническая больница № 17, г. Киев, Украина

Периоперационный менеджмент антитромботических препаратов

Резюме. На базе анализа мультидисциплинарных рекомендаций последних лет из Франции, Италии, Испании, Великобритании, США, Польши, рекомендаций Европейского общества анестезиологов, Американского колледжа торакальных врачей и других мировых профессиональных организаций систематизированы данные по менеджменту прямых и непрямых антикоагулянтов, включая новые пероральные антикоагулянты, анти-тромбоцитарных препаратов в периоперационном периоде для предотвращения повышенной кровоточивости и минимизации тромбоэмболических осложнений после инвазивных процедур. Также проанализированы режимы отмены и восстановления антитромботической терапии при выполнении нейроаксиальных процедур, при выполнении как оперативных, так и диагностических вмешательств у пациентов, перенесших сосудистую катастрофу. Приведены алгоритмы для удобного восприятия информации и запоминания.

Ключевые слова: гепарины; антитромбоцитарные препараты; антагонисты витамина К; новые оральные антикоагулянты; периоперационный менеджмент

Введение

В мире за последнее десятилетие отмечается увеличение числа пациентов, получающих антикоагулянтную и антитромбоцитарную терапию. В большинстве случаев это хроническое пожизненное лечение, однако необходимость проведения инвазивных диагностических процедур или оперативных вмешательств может потребовать прекращения такой терапии и соответствующего менеджмента для избежания как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений в случае воздержания от отмены лекарств [1, 2]. Решение о прекращении анти-тромботической терапии зависит от тромботического риска пациента по сравнению с геморрагическим риском. Оценка обоих рисков поможет более точному поиску баланса между гипо- и гиперкоагуляцией и менеджменту антикоагулянтной и/или дезагрегантной терапией.

Предоперационная оценка риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений

Предоперационная оценка необходимости продолжения или прерывания анти-тромбоцитарной/антикоагулянтной терапии долж-

на проводиться с учетом нескольких факторов, включая:

- предпочтения (пожелания) хирурга и семейного или лечащего врача;
- факт приема нескольких препаратов, включая противотромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также ряд безрецептурных средств;

- связанные с пациентом факторы риска кровотечения, например количество тромбоцитов, уровень гемоглобина и медицинский анамнез прошлых интервенций.

Перед большинством хирургических процедур прием антикоагулянтов нужно прекратить из-за повышенного риска кровотечения [3]. Однако есть некоторые операции, при которых риск кровотечения незначителен и антикоагулянтная терапия может быть продолжена.

Для пациентов, имеющих высокий риск кровотечения и тромбоэмболизма, решение об антикоагуляции требует опыта и детальной информации о запланированной процедуре. Подобные решения не должны приниматься врачами с малым опытом работы, так как ведение таких пациентов является сложной проблемой при необходимости приостановить анти-тромботическую

© «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: Тарасенко Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии, Институт последилового образования, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, бульв. Т. Шевченко, 13, г. Киев, 02000, Украина; e-mail: starasenko1@gmail.com
For correspondence: S.O. Tarasenko, PhD, Assistant at the Department of surgery, anesthesiology and intensive care of post-graduate education, Institute of post-graduate education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: starasenko1@gmail.com

терапию, поскольку при этом возрастает риск тромботических осложнений. Оценка соотношения рисков кровотечения и тромбоза производится индивидуально для каждого пациента [3, 4]. При таких обстоятельствах решения о периперативной антикоагуляции должны приниматься лично либо под наблюдением ведущего хирурга (лечащего врача), если отсутствуют другие локальные (внутригоспитальные) протоколы [3]. В отличие от антикоагулянтов противотромбоцитарные препараты, как правило, могут вновь приниматься в периперационном периоде. Рекомендуются координация с узким специалистом, ответственным за назначение противотромбоцитарной терапии, например кардиологом [2, 5, 6].

1. Оценка риска кровотечения

Риск кровотечения лучше всего оценивается оперирующим хирургом или специалистом, выполняющим вмешательство. В табл. 1 указаны распространенные операции с минимальным, низким и высоким риском кровотечения [3, 7, 8].

2. Оценка риска тромбоэмболических осложнений

В табл. 2 приведены риски тромбоэмболического осложнения (ТЭО) при различных клинических ситуациях. Лучше всего риск ТЭО оценивается лечащим врачом. Для пациентов с фибрилляцией (ФП) предсердий риск рассчитывается по шкале CHADS2 (по 1 баллу за С — congestive failure (застойная сердечная недостаточность (ЗСН)); Н — hypertension (артериальная гипер-

тензия (АГ)); А — Age (возраст ≥ 75 лет); D — diabetes mellitus (сахарный диабет (СД)); оценка в 2 балла за S — stroke (перенесенный ранее инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или эпизод ТЭО) или по шкале CHA2DS2-VASc (1 балл за ЗСН, АГ, СД, женский пол, возраст 65–74 года и сосудистые заболевания (заболевание периферических артерий, ишемическая болезнь сердца или осложненная атеросклеротическая аортальная бляшка) и 2 балла за возраст 75 лет и старше и наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения, ТИА или периферической эмболии) [2, 7, 8, 11, 12].

Шкала CHADS2 может использоваться также для оценки ежегодного риска инсульта у пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий, не принимающего антикоагулянт. Также шкала CHADS2 использовалась для стратификации риска инсульта в клинических исследованиях по оценке риска кровотечения и ТЭО у пациентов, получающих периперационную бридж-терапию, по сравнению с пациентами, не получающими антикоагулянтную терапию [13].

Периоперационный менеджмент антикоагулянтных и противотромбоцитарных препаратов

3. Периоперационный менеджмент антагонистов витамина К

Предпроцедурный менеджмент антагонистов витамина К (АВК) зависит от оценки процедурного риска кровотечения (см. табл. 1). Хотя риск кровотечения луч-

Таблица 1. Риск процедурного кровотечения (2-дневный риск большого кровотечения)

Процедуры минимального риска кровотечений	Процедуры низкого риска кровотечений (2-дневный риск кровотечения < 2 %)	Процедуры высокого риска кровотечений (2-дневный риск кровотечения ≥ 2 %)
• По поводу катаракты • Удаление опухоли кожи • Экстракция зуба • Установка постоянного водителя ритма* • Установка внутреннего дефибриллятора*	• Артроскопия • Биопсия лимфоузлов • Хирургия дистальных отделов конечностей • Коронарография • Эндоскопия ЖКТ ± биопсия • Абдоминальная гистерэктомия • Лапароскопическая холецистэктомия • Грыжи абдоминальные • Геморроидэктомия • Бронхоскопия ± биопсия • Эпидуральная инъекция при международном нормализованном отношении (МНО) < 1,2	• Обширные сосудистые вмешательства • Хирургия по поводу рака • Большая ортопедия • Протезирование бедренного или коленного сустава • Реконструктивная пластическая хирургия • Простатэктомия • Резекция опухоли мочевого пузыря, почки • Операции на печени, селезенке, биопсия почки • Резекция легкого • Формирование кишечного анастомоза • Полипэктомия кишечника** • Биопсия предстательной железы • Кардиоваскулярная хирургия • Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

Примечания: * — при использовании прямых ингибиторов тромбина или ингибиторов фактора Ха в настоящее время рекомендуется прерывание терапии. Для варфарина: ассоциирован с карманной гематомой, но данные рандомизированного контролируемого исследования Level 1 показывают, что такие процедуры могут быть выполнены без перерыва в пероральной антикоагуляции [9, 10]; ** — размер полипа влияет на риск кровотечения. Полипы размером менее 1 см соотносятся с низким риском кровотечения.

ше всего оценивается хирургом или врачом, выполняющим интервенцию, стоит также проконсультироваться у специалиста, назначившего антикоагулянтную терапию.

3.1. Пациенты, которым терапия АВК может быть продолжена

Пациенты с высоким риском тромбоза (см. табл. 1), которым планируется интервенция с минимальным или низким риском кровотечения, например эндоваскулярная, не нуждаются в остановке АВК [3, 14]. Для пациентов, подвергающихся интервенционной процедуре и принимающих варфарин, важно проконтролировать, чтобы значение МНО не находилось в супратерапевтическом (избыточном) диапазоне во время вмешательства. Клиницисты должны принимать во внимание возможные взаимодействия препаратов с антикоагулянтной терапией в случаях антибактериальной профилактики во время вмешательства, а также последствия отсутствия или нарушения орального приема пищи и лекарств в раннем послеоперационном (постинтервенционном) периоде.

3.2. Пациенты, для которых терапия АВК может быть остановлена до операции без связующей бриджинг-терапии

Пациентам, имеющим высокий риск кровотечения (см. табл. 1) и низкий или средний риск тромбоза (см. табл. 2), можно отменить терапию АВК пред-

операционно. Прием АВК должен быть остановлен у пациентов с низким или средним риском тромбоза за 5 полных дней до операции. Операция может быть осуществлена безопасно, если в день операции МНО < 1,5 (рис. 1). Чтобы избежать отмены из-за слишком высокого МНО, нужен контроль МНО за сутки перед операцией, чтобы можно было скорректировать МНО с помощью витамина К в случае необходимости.

Возобновление приема АВК при адекватном гемостазе проводится через 12–24 часа после операции у пациентов с низким риском кровотечения. Для таких пациентов профилактика ТЭО прямыми ингибиторами фактора Ха (НФГ/НМГ) должна быть рассмотрена после операции, пока МНО не достигнет целевых терапевтических значений [8, 11, 15]. Для пациентов с высоким риском кровотечения возобновление приема АВК возможно только через 48–72 часа без связующей терапии НФГ/НМГ [2, 3].

3.3. Пациенты, принимающие АВК и нуждающиеся в бриджинг-терапии

Бриджинг-терапия нужна пациентам, принимающим АВК, у которых:

1. Была необходимость в прерывании АВК (риск кровотечения перевешивает риск ТЭО во время периоперационного периода).
2. Имеется высокий риск ТЭО (см. табл. 2).

Таблица 2. Риск тромбозомболических осложнений

	Низкий	Умеренный	Высокий
Искусственные клапаны сердца и протезы сосудов	Двустворчатый аортальный клапан без ФП или других факторов риска	Протез аортального клапана + ≥ 1 фактора риска: ФП, инсульт/ТИА > 6 мес. назад, СД, ЗСН, возраст > 75 лет	Недавно перенесенный (менее 6 месяцев) инсульт/ТИА Механический митральный клапан (любой) Трикуспидальный клапан Любой шаровой или поворотн-дисковый аортальный клапан
Фибрилляция предсердий	Оценка по шкале CHADS ₂ 0–2 балла или CHA ₂ DS ₂ -VASc 1–4 балла Отсутствие перенесенных инсультов/ТИА (стратификация риска инсульта по CHADS ₂ — 1,9–4 % в год)*	Оценка по шкале CHADS ₂ 3–4 балла или CHA ₂ DS ₂ -VASc 5–6 баллов Инсульт/ТИА ≥ 3 мес. назад (стратификация риска инсульта по CHADS ₂ — 5,9–8,5 % в год)*	Недавно перенесенный ишемический инсульт (≤ 3 мес.) или ТИА Ревмокардит с поражением митрального клапана Оценка по шкале CHADS ₂ 5–6 баллов или по CHA ₂ DS ₂ -VASc 7–9 баллов (стратификация риска инсульта по CHADS ₂ — 12,5–8,2 % в год)*
Венозные ТЭО**	ВТЭО более 12 мес. назад	ВТЭО 3–12 мес. назад Нетяжелая тромбофилия (например, гетерозиготный дефицит, фактор V Лейдена или мутация гена протромбина) Рецидив ВТЭО Активный рак (лечится в течение 6 мес. или паллиативно) ВТЭО на фоне рака	ВТЭО менее 3 мес. Тяжелая тромбофилия (дефицит протеина C, S, AT III, гомозиготный дефицит, фактор V Лейдена) Антифосфолипидный синдром Сочетанные аномалии в системе коагуляции

Примечания: * — согласно [12]; ** — пациенты, которым требуется операция в течение первых трех месяцев после эпизода венозной тромбозомболии, вероятно, выиграют от отсрочки плановой операции, даже если отсрочка составляет несколько недель [3]; пациентам с низким риском не показана бриджинг-терапия, пациентам с умеренным риском следует рассмотреть проведение бриджинг-терапии при низком риске кровотечения, пациентам с высоким риском связующая (бриджинг) терапия должна быть проведена (адаптировано по [7]).

Таблица 3. Схема остановки терапии АВК предоперационно для пациентов, не нуждающихся в бриджинг-терапии (адаптировано и модифицировано по [2])

Дни до операции/исходное МНО	7 дней	6 дней	5 дней	4 дня	3 дня	2 дня	1 день	День операции
АВК варфарин/аценокумарол	7 дней МНО < 2		Отмена варфарина		Отмена аценокумарола		Контроль МНО Операция при МНО < 1,5	
	7 дней МНО = 2–3	Отмена варфарина		Отмена аценокумарола				
	7 дней МНО > 3	Отмена варфарина	Отмена аценокумарола					

3.3.1. Бриджинг-терапия с внутривенной инфузией нефракционированного гепарина

Бриджинг-терапия с интравенозной инфузией нефракционированного гепарина (НФГ) должна быть рассмотрена только для тех пациентов, для которых бриджинг-терапия с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) противопоказана, например, с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (CrCl) менее 30 мл/мин), или когда нужна быстрая контрверсия эффекта антикоагулянтов [3, 7, 8].

Перед оперативным вмешательством отмена АВК проводится согласно исходному МНО (табл. 3). Инфузия НФГ проводится под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) согласно схеме на рис. 1.

Инфузия в/в НФГ должна быть остановлена за 4–6 часов до начала операции (предполагается, что АЧТВ находится в терапевтическом диапазоне). Нужен контроль АЧТВ перед операцией: уровень должен быть в нормальном диапазоне. Если АЧТВ находится выше терапевтического диапазона, может потребоваться более длительная отсрочка оперативного вмешательства.

Послеоперационный (постинтервенционный) период. Общие рекомендации для пациентов с очень высоким риском тромбоэмболии (т.е. пациенты с протезом сердечного клапана):

- возобновите в/в инфузию НФГ (без болюса) через 6–8 часов после операции при адекватном гемостазе;
- у пациентов с высоким риском кровотечения возобновите в/в инфузию НФГ через 24–48 часов после операции (в зависимости от хирургической оценки гемостаза);
- возобновление приема АВК согласно схеме без бриджинг-терапии (см. раздел 3.2).

3.3.2. Бриджинг-терапия с терапевтической дозой НМГ

Следующие рекомендации могут быть использованы при проведении бриджинг-терапии с применением терапевтических доз НМГ (табл. 4) у пациентов, терапия АВК у которых должна быть прервана и которые имеют высокий риск ТЭО.

Предоперационная остановка АВК проводится за 5–7 полных дней до операции в зависимости от препарата АВК и уровней МНО (табл. 5). Проверьте МНО и вводите рекомендуемую дозу НМГ (см. табл. 4) когда МНО ≤ 2 (≤ 2,5 для механического клапана). НМГ про-

должается до 24 часов до операции. Рассмотрите введение половинной последней дозы НМГ перед операцией с высоким риском кровотечения.

Операция может быть осуществлена безопасно, если в день ее проведения МНО < 1,5. Чтобы избежать отмены/переноса операции из-за слишком высокого МНО, необходимо сделать контроль МНО за сутки до операции, чтобы в случае необходимости можно было своевременно назначить витамин К для нейтрализации эффекта АВК. На рис. 2 приведен предпроцедуральный менеджмент АВК. Следует помнить, что прием АВК должен быть остановлен у большинства пациентов, имеющих низкий риск кровотечения [3, 11, 13].

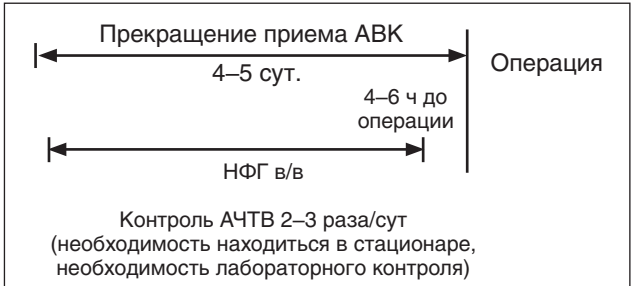


Рисунок 1. Назначение нефракционированного гепарина для связующей терапии (модифицировано по Беляеву А.В. (2014) [7])

Таблица 4. Лечебные дозы различных НМГ (согласно [4])

Антикоагулянт	Доза
Эноксапарин	1,0 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки
Дальтепарин	100 ЕД/кг 2 раза в сутки или 200 ЕД/кг 1 раз в сутки
Тинзапарин	175 ЕД/кг 1 раз в сутки
Надропарин	86 ЕД/кг 2 раза в сутки или 171 ЕД/кг 1 раз в сутки
Бемипарин	115 ЕД/кг 1 раз в сутки

Таблица 5. Схема бриджинг-терапии АВК предоперационно для пациентов, нуждающихся в бриджинг-терапии (модифицировано по D. Vivas et al. (2018) и Беляеву А.В. (2014) [2, 7])

Дни до операции/ исходное МНО		7 дней	6 дней	5 дней	4 дня	3 дня	2 дня	1 день	День опера- ции	
АВК вар- фарин/ аценоку- марол	7 дней МНО < 2			Отмена варфа- рина		Отмена аценоку- марола		Контроль МНО Операция при МНО < 1,5		
	7 дней МНО = 2–3		Отмена варфа- рина		Отмена аценоку- марола					
	7 дней МНО > 3	Отмена варфа- рина		Отмена аценоку- марола						
Старт НМГ только при снижении МНО < 2 (< 2,5 при исходном МНО = 2,5–3,5)		НМГ 1 раз/сут МНО < 2 (< 2,5 при исходном МНО = 2,5–3,5) Утро, 1 сутки, доза 50 % НМГ 2 раза/сут МНО < 2 (< 2,5 при исходном МНО = 2,5–3,5) Вечер, 1 сутки								

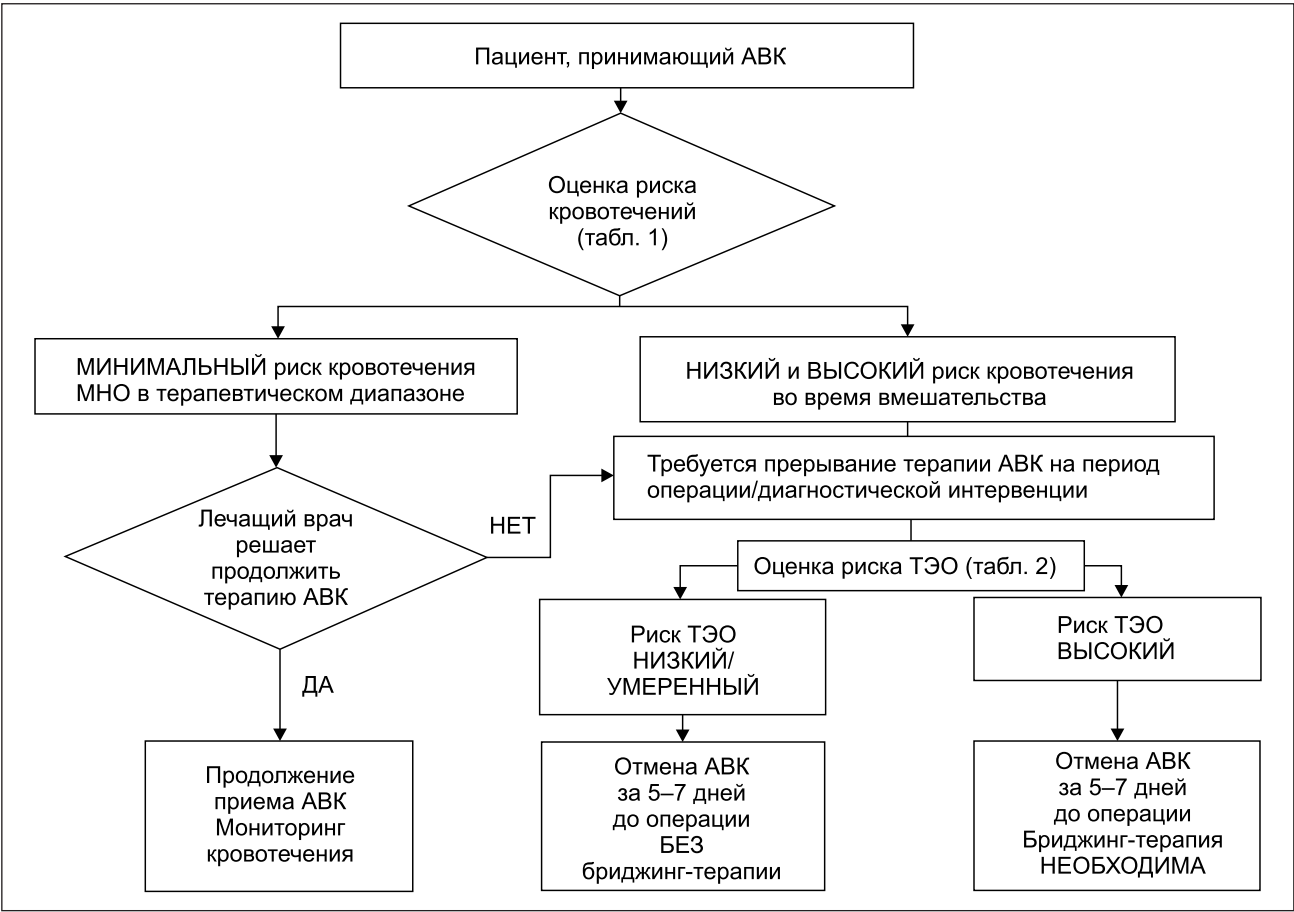


Рисунок 2. Предпроцедурный менеджмент АВК (модифицировано по [3])

В послеоперационном периоде лечащий врач должен принять решение о возобновлении антикоагулянтной терапии. Риск кровотечения после больших операций может быть минимизирован регулированием времени старта. После операций с высоким риском кровотечения прием терапевтической дозы НМГ должен быть отложен на 48–72 часа или заменен профилактической дозой НМГ.

Прием АВК может быть возобновлен вечером после операции в исходной (дооперационной) дозе при условии адекватного гемостаза. Необходимо продолжать совместный прием АВК с НМГ или инфузией НФГ до тех пор, пока не будет достигнут требуемый уровень МНО [4, 9, 16].

4. Периоперационный менеджмент новых оральных антикоагулянтов

Бриджинг-терапию, как правило, не нужно проводить у пациентов, получающих терапию новыми оральными антикоагулянтами (НОАК). Нет необходимости прерывать терапию пероральным прямым ингибитором тромбина (дабигатран) или ингибиторами фактора Ха (апиксабан, эдоксабан и ривароксабан) у пациентов, которым предстоит операция с минимальным или низким риском кровотечения (см. табл. 1).

В случаях, когда лечащий врач рекомендует прерывание терапии НОАК, оно должно быть выполнено с учетом фармакокинетических свойств препаратов, а также в зависимости от клиренса креатинина (CrCl) (табл. 6–8) [3, 4, 7, 17–21].

Вопрос о возобновлении антикоагулянтной терапии должен решаться индивидуально в каждом случае лечащим врачом. В табл. 9 представлены рекомендации относительно времени возобновления терапии НОАК с учетом риска кровотечения (см. табл. 1) [3].

5. Периоперационный менеджмент противотромбоцитных препаратов

Антиагреганты (антитромбоцитарные препараты (АТП)) применяются для предотвращения артериального тромбоза и особенно повторения ТЭО. Четыре основных пероральных АТП имеют две различные фармакологические цели: аспирин ингибирует фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и, следовательно, синтез тромбоксана А₂, в то время как клопидогрель, прасугрель и тикагрелор ингибируют путь аденозиндифосфата (АДФ) через рецептор тромбоцитов P2Y₁₂. Продолжение АТП-терапии в перипроцедурном периоде может увеличить риск кровотечения во

Таблица 6. Периоперационный менеджмент прямого ингибитора тромбина (дабигатрана) в зависимости от клиренса креатинина и риска кровотечения

Дабигатран 110 или 150 мг дважды в сутки	Низкий риск хирургического кровотечения	Высокий риск хирургического кровотечения
Нормальная функция почек (CrCl ≥ 80 мл/мин)	Последняя доза за 24 часа до операции	Последняя доза за 48 часов до операции
Легко нарушенная функция почек (CrCl 50–80 мл/мин)	Последняя доза за 24–48 часов до операции	Последняя доза за 48–72 часа до операции
Умеренно нарушенная функция почек (CrCl 30–49 мл/мин)	Последняя доза за 48–72 часа до операции	Последняя доза за 96 часов (4 суток) до операции
CrCl < 30 мл/мин	Обратитесь за советом к специалисту. Дабигатран противопоказан. Отмена как минимум за 5 дней до операции высокого риска	

Таблица 7. Периоперационный менеджмент прямого ингибитора фактора Ха (апиксабана) в зависимости от клиренса креатинина и риска кровотечения

Апиксабан 2,5 или 5 мг дважды в сутки	Низкий риск хирургического кровотечения	Высокий риск хирургического кровотечения
Нормальная/легко нарушенная функция почек (CrCl > 50 мл/мин)	Последняя доза за 24 часа до операции	Последняя доза за 48–72 часа до операции
Умеренно нарушенная функция почек (CrCl 30–50 мл/мин)	Последняя доза за 48 часов до операции	Последняя доза за 72 часа до операции
CrCl < 30 мл/мин	Обратитесь за советом к специалисту	

Таблица 8. Периоперационный менеджмент прямого ингибитора фактора Ха (ривароксабана) в зависимости от клиренса креатинина и риска кровотечения

Ривароксабан 15 или 20 мг однократно в сутки	Низкий риск хирургического кровотечения	Высокий риск хирургического кровотечения
Нормальная/легко нарушенная функция почек (CrCl > 50 мл/мин)	Последняя доза за 24 часа до операции	Последняя доза за 48–72 часа до операции
Умеренно нарушенная функция почек (CrCl 30–50 мл/мин)	Последняя доза за 48 часов до операции	Последняя доза за 72 часа до операции
CrCl < 30 мл/мин	Обратитесь за советом к специалисту	

Таблица 9. Возобновление приема пероральных прямых ингибиторов тромбина или ингибиторов фактора Ха после операции в зависимости от риска кровотечения

2-дневный риск больших кровотечений при вмешательствах	Когда начинать прием пероральных прямых ингибиторов тромбина или ингибиторов фактора Ха
Низкий 2-дневный риск хирургического кровотечения (0–2 %)	Возобновление через 24 часа после операции
Высокий 2-дневный риск хирургического кровотечения (2–4 %)	Не возобновлять терапевтическое дозирование до 48–72 часов после операции. Рассмотреть альтернативные методы профилактики ВТЭО

время и после операции в зависимости от инвазивности процедуры и типа АТП. Основная проблема — определить ситуации, в которых повышенный риск кровотечения неприемлем, что требует периоперационных изменений в антиагрегантной терапии. Исследования, оценивающие риск кровотечения, связанного с периоперационным продолжением одного или нескольких АРА, имеют методологические недостатки [22–26]. Тем не менее, как правило, риск кровотечения из-за клопидогреля ниже, чем при применении новых ингибиторов рецепторов P2Y12, прасугреля и тикагрелора, и выше при двойной терапии (аспирин + ингибитор P2Y12), чем при монотерапии (чаще всего аспирином). Риск кровотечения, вызванного аспирином, может быть ниже, чем у клопидогреля, поскольку тромбосан А2 играет меньшую роль в активации тромбоцитов, чем АДФ [2, 26, 27]. Стратификация риска ТЭО у пациентов, получающих АТП, должна проводиться в зависимости от основной патологии и лекарственного средства (табл. 10), а решение об отмене или смене АТП, особенно при двойной терапии АТП, должно приниматься на консилиумной основе, с вовлечением не только оперирующего хирурга, но и врача, назначившего АТП [28, 29].

Риск кровотечения для противотромбоцитарной терапии классифицируется иначе, чем для антикоагулянтной терапии [3, 16, 26, 27]. Несмотря на то что двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) увеличивает вероятность кровотечения при большинстве хирургических процедур, последствия кровотечения менее значительны, чем последствия тромбоза стента. Требуется оценка баланса пользы и риска при терапии АТП и по возможности ее продолжение. Не требуется отмены ДАТ у пациентов низкого риска кровотечения на фоне терапии АТП при инвазивных вмешательствах, таких как хирургия катаракты, большинство стоматологических процедур, определенные урологические процедуры, такие как уретроцистоскопия, малоинвазивные вмешательства в сосудистой хирургии, бронхоскопия, определенные процедуры эндоскопии желудочно-кишечного тракта, включая все диагностические эндоскопии с

биопсией или без нее, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию без сфинктеротомии и полипэктомии толстой кишки < 1 см. Соотношение риск/польза на стороне продолжения приема аспирина у большинства пациентов и DAP у многих пациентов с предшествующим стентированием коронарных артерий, перенесших внесердечную операцию [3, 26].

Исключение составляют пациенты, подвергающиеся спинномозговому, внутричерепному, экстраокулярным вмешательствам, трансуретральной резекции простаты или крупным пластическим реконструктивным хирургическим вмешательствам. Для этих операций пациентам с низким риском тромбоза стента следует прекращать антиагрегантную терапию в периоперационном периоде. В группах высокого риска артериальных ТЭО даже при высоком риске кровотечения может быть продолжен прием аспирина пациентами, принимающими ДАТ, а отмена ингибиторов P2Y12 осуществляется в соответствии с табл. 11 [3, 26, 27, 30].

Не рекомендуется бриджинг-терапия НФГ или НМГ при отмене АТП (не доказано препятствование отложению фибрина в стенке) [2, 26, 30]. Дискуссионным остается применение инъекционных АТП (тирофибана или эптифибатиды, быстродействующих ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa) для бриджинг-терапии оральных АТП [31, 32]. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa назначаются через 72 часа после отмены ингибитора P2Y12. Рекомендуемые дозы составляют 0,1 мг/кг/мин для тирофибана и 2 мг/кг/мин для эптифибатиды. Инфузию следует поддерживать вплоть до 4–6 часов до начала интервенционной процедуры. Болюсная доза не требуется [2, 26, 30–32].

У пациентов, длительно получавших аспирин в дозах до 300 мг/сут, предлагается не снижать дозировку перед операцией. Пациентам, получающим монотерапию аспирином, рекомендуется продолжение приема без прерывания, поскольку было обнаружено, что он снижает риск развития ТЭО без значительного увеличения риска кровотечения. Прекращение приема на 3 дня следует рассматривать только при процедурах с очень высоким риском кровотечения (например, при нейрохирургических процедурах) [26, 30].

Если нет противопоказаний, следует продолжать прием аспирина в низкой дозе — 100 мг/сут. Пациентам, получающим монотерапию ингибитором P2Y12, рекомендуется отменить препарат за 3–7 дней до процедуры (3–5 дней для тикагрелора, 5 дней для клопидогреля и 7 дней для прасугреля) и заменить его аспирином 100 мг, если нет противопоказаний для последнего [2, 26, 30, 33].

У пациентов, получающих ДАТ, которым запланирована инвазивная процедура, первым делом следует рассмотреть возможность отсрочки операции, если у пациента есть умеренный или высокий риск тромбоза. По возможности процедуру следует отложить до тех пор, пока риск не снизится до низкого

Таблица 10. Стратификация тромботического риска у пациентов на антитромбоцитарной терапии

Риск	Время от начала лечения (мес.)	Причина применения АТП			
		ОКС	ИБС	Цереброваскулярные заболевания	Периферические артериальные заболевания
Высокий	< 3	Лекарственная терапия	PCI + BMS/DES/DEB или CABG	Ишемический инсульт Стентирование каротидных артерий	Острое периферическое артериальное событие + реваскуляризация с DES или при хронической сосудистой окклюзии
	< 6	PCI + BMS/DES/DEB или CABG	PCI + BMS/DES/DEB или CABG + ассоциированные факторы риска*		
	< 12	PCI + BMS/DES/DEB или CABG + ассоциированные факторы риска* PCI + 1-я генерация DES (rapamycin, paclitaxel) и биоабсорбируемый сосудистый каркас	PCI + 1-я генерация DES (rapamycin, paclitaxel) и биоабсорбируемый сосудистый каркас		
Умеренный	3–6	Лекарственная терапия	PCI + BMS/DES/DEB или CABG	Ишемический инсульт Стентирование каротидных артерий	Острое периферическое артериальное событие + реваскуляризация с DES или при хронической сосудистой окклюзии
	6–12	PCI + BMS/DES/DEB или CABG	PCI + BMS/DES/DEB или CABG + ассоциированные факторы риска*		
	> 12	PCI + BMS/DES/DEB или CABG + ассоциированные факторы риска* PCI + 1-я генерация DES (rapamycin, paclitaxel) и биоабсорбируемый сосудистый каркас	PCI + 1-я генерация DES (rapamycin, paclitaxel) и биоабсорбируемый сосудистый каркас		
Низкий	> 6	Лекарственная терапия	PCI + BMS/DES/DEB или CABG	Ишемический инсульт Стентирование каротидных артерий	Острое периферическое артериальное событие + реваскуляризация с DES или при хронической сосудистой окклюзии
	> 12	PCI + BMS/DES/DEB или CABG	PCI + BMS/DES/DEB или CABG + ассоциированные факторы риска*		

Примечания: ОКС — острый коронарный синдром; ИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца; PCI (percutaneous coronary intervention) — чрескожное коронарное вмешательство; BMS (bare metal stent) — металлический стент без покрытия; CABG (coronary artery bypass grafting) — аортокоронарное шунтирование; ХПН — хроническая почечная недостаточность; DEB (drug-eluting balloon) — баллон с лекарственным покрытием; DES (drug-eluting stent) — стент с лекарственным покрытием; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; DEB — баллон с лекарственным покрытием; DES — стент с лекарственным покрытием; * — ассоциированные факторы риска: инсульт в анамнезе или ТИА, СД, ХПН, сложная процедура (длинные, множественные или перекрывающиеся стенты, бифуркационные, или стенты в левых магистральных коронарных артериях, или стенты в одиночных (без коллатералей) сосудах, стенты в сосудах < 2,5 мм или трансплантаты подкожных вен).

Таблица 11. Рекомендуемые временные интервалы безопасной остановки приема антитромбоцитных препаратов до операции

Антитромбоцитарный препарат	Время отмены, сут.
Аспирин	За 3
Тикагрелор	За 3–5
Клопидогрель	За 5
Прасургель	За 7
Тиклопидин	За 14

(см. стратификацию в табл. 10). В остальных случаях рекомендуется следующее [2, 26]:

— Продолжайте прием аспирина во время всех процедур, если нет противопоказаний (например, нейрохирургия).

— У пациентов с умеренным риском тромбоза (за исключением процедур с низким риском кровотечения) отмените ингибитор P2Y12 за 3–7 дней до процедуры следующим образом:

- 3–5 дней для тикагрелора;
- 5 дней для клопидогреля;
- 7 дней для прасургеля.

— В случае неотложных процедур, которые можно отложить на 72 часа (например, операция по поводу

перелома бедра), оцените показания к операции через 3 дня после отмены тикагрелора или клопидогреля и через 5 дней после отмены прасургеля.

— Стратегия у пациентов с высоким тромботическим риском будет зависеть от риска кровотечения, связанного с процедурой. Если он низкий, рекомендуется не прекращать ДАТ. Случаи умеренно-высокого риска являются более противоречивыми, поэтому мы рекомендуем оценивать пациентов в индивидуальном порядке в рамках мультидисциплинарной команды специалистов. Важно не прекращать прием ДАТ в течение 30 дней после вмешательства/сосудистого события, по поводу которого она была назначена [2, 26, 32].

Ключевые моменты в рестарте АТП — это достижение адекватного гемостаза во время процедуры и отсутствие кровотечения после процедуры. Как правило, рекомендуется возобновить антиагрегантную терапию в течение 24 часов после процедуры. Если у пациента высокий риск тромбоза и он получал ДАТ, рассмотрите возможность возобновления приема ингибитора P2Y12 с нагрузочной дозой от 300 до 600 мг для клопидогреля, 60 мг для прасургеля и 180 мг для тикагрелора [2, 30]. Возобновление терапии пероральными антикоагулянтами следует откладывать (от 48 до 72 часов) у пациентов с высоким риском послеоперационного кровотечения (рис. 3).

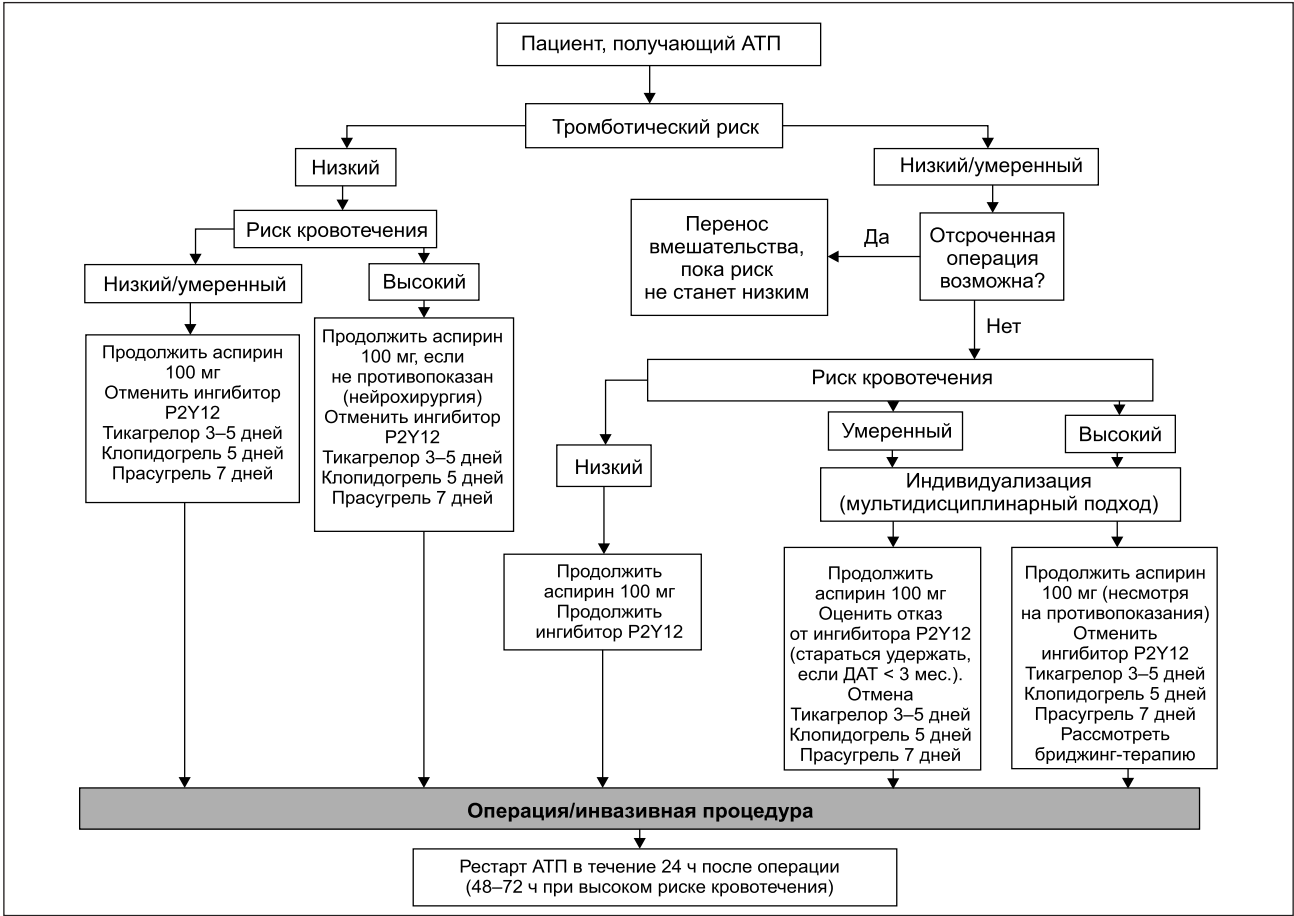


Рисунок 3. Алгоритм остановки и возобновления антитромбоцитарной терапии в соответствии с типом интервенции и риском тромбоза/кровотечения (модифицировано и адаптировано по D. Vivas et al. (2018) [2])

Таблица 12. Факторы риска и ожидаемая частота спинальных гематом при нейроаксиальной анестезии

Пункция	Относительный риск спинальной гематомы	Ожидаемая частота для эпидуральной анестезии	Ожидаемая частота для спинальной анестезии
Без гепарина			
Атравматическая	1,00	1 : 200 000	1 : 320 000
Травматическая	11,20	1 : 20 000	1 : 29 000
На фоне приема аспирина	2,54	1 : 150 000	1 : 220 000
Гепаринотерапия			
Атравматическая	3,16	1 : 70 000	1 : 100 000
Травматическая	112,00	1 : 2000	1 : 2900
Гепарин > 1 часа после пункции	2,18	1 : 100 000	1 : 150 000
Гепарин < 1 часа после пункции	25,20	1 : 8700	1 : 13 000
На фоне приема аспирина	26,00	1 : 8500	1 : 12 000

Таблица 13. Менеджмент НФГ, НМГ и АВК во время нейроаксиальных процедур

Препарат	Перед постановкой катетера (проведением пункции)	После постановки катетера (проведения пункции)	Перед удалением эпидурального катетера	После удаления эпидурального катетера
<i>Терапевтический диапазон антикоагуляции</i>				
НФГ в/в инфузия	Остановить в/в инфузию НФГ не позднее 6 часов до постановки катетера. Убедитесь, что АЧТВ находится в пределах нормы	Не возобновлять в/в инфузию НФГ в течение 1 часа после катетеризации эпидурального пространства (длительнее при кровяной постановке катетера)	Остановить в/в инфузию НФГ минимум за 6 часов до удаления катетера. Убедитесь, что АЧТВ находится в пределах нормы	Не возобновлять в/в инфузию НФГ в течение 1 часа после удаления катетера. В случае травматической пункции при постановке возобновление в/в инфузии НФГ должно быть отсрочено на период не менее 24 часов
НМГ в лечебных дозах	Отказаться от терапевтической дозы НМГ по крайней мере за 24 часа до постановки катетера. Более длительные задержки требуются для пациентов с CrCl < 30 мл/мин	Не вводите НМГ в течение 12 часов после катетеризации эпидурального пространства	Отменить терапевтическую дозу НМГ по крайней мере за 24 часа до удаления катетера. Более длительные задержки требуются для пациентов с CrCl < 30 мл/мин	Повторно назначьте НМГ после перерыва не менее 4 часов после удаления катетера. В случае травматической пункции при постановке возобновление терапии НМГ возможно не менее чем через 24 часа
Антагонисты витамина К	Для достижения МНО < 1,5 перед постановкой катетера следует отменить прием АВК или инвертировать его действие (витамин К, СЗП, концентрат протромбинового комплекса), отменить его	Противопоказаны. Рассмотреть бриджинг-терапию НФГ или НМГ	Убедитесь, что МНО < 1,5	Не применять АВК раньше чем через 4 часа после удаления катетера. После процедуры может потребоваться альтернативная антикоагулянтная терапия
<i>Профилактические дозы НФГ или НМГ</i>				
Подкожные инъекции НФГ (по 5000 МЕ каждые 12–8 часов)	Воздержитесь от п/к инъекций НФГ не менее чем за 6 часов до постановки катетера	Не вводите н/к НФГ в течение 1 часа после постановки катетера	Воздержитесь от п/к инъекций НФГ как минимум за 4–6 часов до удаления катетера	Возобновление п/к инъекций НФГ не ранее чем через 6 часов после удаления катетера
НМГ	Воздержитесь от приема НМГ по крайней мере за 12 часов до постановки катетера (для пациентов с CrCl < 30 мл/мин требуются более длительные отсрочки)	Не вводите НМГ в течение 12 часов после постановки катетера	Воздержитесь от приема НМГ как минимум за 12 часов до удаления катетера (для пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин требуется более длительная отсрочка)	Повторно возобновить НМГ после задержки не менее чем на 4 часа после удаления катетера

Примечание: временные интервалы указаны в соответствии с [35, 36].

Таблица 14. Менеджмент фондапаринукса, НОАК во время нейроаксиальных процедур согласно ведущим международным ассоциациям (адаптировано по [37])

Лекарственный препарат	Время до пункции/постановки катетера или его удаления (задержка во введении)			Время после пункции/постановки катетера или его удаления (возобновление терапии)		
	ASRA	ESRA	AAGBI	ASRA	ESRA	AAGBI
Фондапаринукс	—	24 ч	36–42 ч	—	6–12 ч	12 ч
Апиксабан	3 дня	26–30 ч	24–48 ч	6 ч	4–6 ч	6 ч
Ривароксабан	3 дня	22–26 ч	48 ч	6 ч	4–6 ч	6 ч
Дабигатран	5 дней	34 ч	48–96 ч	6 ч	4–6 ч	6 ч

Примечания: ASRA — Американское общество региональной анестезии; ESRA — Европейское общество региональной анестезии; AAGBI — Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии

Таблица 15. Рекомендуемый временной интервал между прерыванием и возобновлением приема противотромбоцитарных препаратов при проведении нейроаксиальных блокад

Антитромбоцитарный препарат	Время отмены антитромбоцитарной терапии	Время возобновления антитромбоцитарной терапии
Клопидогрель	Как минимум за 5 суток	После удаления катетера
Тикагрелор	Как минимум за 5 суток	Через 6 часов после удаления катетера
Прасургрель	Как минимум за 7 суток	Через 6 часов после удаления катетера
Тиклопидин	Как минимум за 14 суток	После удаления катетера

6. Периоперационный менеджмент антикоагулянтных и противотромбоцитарных препаратов для пациентов, нуждающихся в нейроаксиальных процедурах

Нейроаксиальные процедуры включают в себя люмбальную пункцию и установку либо удаление спинального или эпидурального катетера. Нельзя выполнять нейроаксиальные процедуры у пациентов, получающих терапевтические дозировки антикоагулянтов. Риск эпидуральной или спинной гематомы увеличивается при травматических или повторных спинных/эпидуральных пункциях [34]. Риск эпидуральной или спинной гематомы увеличивается с использованием постоянных катетеров, их следует избегать у пациентов, нуждающихся в терапевтических дозах антикоагулянтов. В табл. 12 приведены данные о влиянии факторов риска на частоту осложнений при выполнении нейроаксиальных блокад [35].

В табл. 13, 14 приведены рекомендуемые временные интервалы для безопасного проведения нейроаксиальных процедур на фоне антикоагулянтной терапии [3, 34, 35].

Такие различия во временных интервалах объясняются разными подходами к определению безопасного интервала перед инвазивной процедурой, привязанной к периоду полувыведения препарата. Так, в ESRA используют 2-кратный период полувыведения препарата, в AAGBI — 3-кратный, ASRA — 5-кратный. Известен процент препарата, выведенного после нескольких периодов полураспада: 2 периода полураспада — 75 %; 3 периода полураспада — 87,5 %; 4 периода полураспада — 93,8 %; 5 периодов полураспада — 96,9 % [38]. Таким образом, врач может руководствоваться каждой из существующих рекомендаций (табл. 14) для выбора безопасного интервала для НОАК. У пациентов с нару-

шением экскреторной функции почек временной интервал для НОАК может удлиняться, что нужно учитывать при проведении нейроаксиальных процедур (см. табл. 6–9).

Нестероидные противовоспалительные препараты и аспирин

НПВП, включая монотерапию аспирином, не повышают риск спинной гематомы, но должны рассматриваться как фактор риска в сочетании с другими антикоагулянтами (табл. 12). Стоит избегать нейроаксиальных анестезий у пациентов, получающих НПВП (включая аспирин) в сочетании с другим антикоагулянтом [3, 39]. ЦОГ-2-селективные НПВП имеют меньший антитромбоцитарный эффект и могут считаться безопасными [35].

Другие АТП при нейроаксиальных операциях должны быть своевременно отменены (табл. 15). Прием противотромбоцитарных препаратов не должен быть возобновлен, пока эпидуральный катетер не удален (см. табл. 14) [2, 26, 30, 35, 39].

Одновременное использование растительных препаратов (чеснок, гинкго или женьшень) с другими противотромботическими препаратами может увеличить риск кровотечения [3].

Выводы

Таким образом, общей задачей для оперирующего врача, хирурга или травматолога, анестезиолога и лечащего врача является определение правильной оценки риска возникновения тромботических и геморрагических осложнений, понимание баланса между ними и доминирующего фактора. Часто для принятия окончательного решения о назначении, продлении или отмене терапии

антитромбоцитарними или антикоагулянтними препаратами может понадобиться мультидисциплинарная команда, и решение должно приниматься после комплексной оценки всех составляющих в состоянии пациента (исходное состояние системы гемостаза, объем проводимого вмешательства, анамнез пациента, технические стороны операции, вид анестезии и т.д.). Важным также является понимание механизмов действия антикоагулянтных средств и АТП, их фармакодинамики и фармакокинетики. Персонализированный подход к каждому пациенту без клишевания в коррекции терапии поможет наиболее правильно определить стратегию профилактики ТЭО (как венозных, так и артериальных), подобрать оптимальную стратегию с наилучшим соотношением польза/риск для конкретного пациента.

Финансирование. Нет источника финансирования.

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

Участие авторов в подготовке статьи: Тарасенко С.А. — поиск литературы, подготовка раздела об антитромбоцитарных препаратах, безопасности антитромботической терапии при нейроаксиальных блокадах, написание статьи и выводов; Дубров С.А. — концепция статьи, научный интерес и руководство работой, название работы, поиск литературы, подготовка материалов для раздела о прямых антикоагулянтах; Суслов Г.Г. — поиск литературы и подготовка материалов для раздела о новых оральных антикоагулянтах; Мазниченко В.А. — поиск литературы и подготовка материалов к разделу об антагонистах витамина К.

Список литературы

1. Baron T.H., Kamath P.S., McBane R.D. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N. Engl. J. Med.* 2013. 368. 2113-24. DOI: 10.1056/NEJMr1206531
2. Vivas D., Roldán I., Ferrandis R., Marin F., Roldán V., Tello-Montoliu A., Ruiz-Nodar J.M., Gómez-Doblas J.J., Martín A., Llau J.V., Ramos-Gallo M.J., Muñoz R., Arcelus J.I., Leyva F., Alberca F., Oliva R., Gómez A.M., Montero C., Arikian F., Ley L., Santos-Bueso E., Figuero E., Bujaldón A., Urbano J., Otero R., Hermida J.F., Egocheaga I., Llisterrí J.L., Lobos J.M., Serrano A., Madridano O., Ferreira J.L. Expert reviewers. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2018 Jul. 71 (7). 553-564. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2018.01.029.
3. Clinical Excellence Commission, 2018, Guidelines on Perioperative Management of Anticoagulant and Antiplatelet Agents are available at: https://www.cec.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0006/458988/Guidelines-on-perioperative-management-of-anticoagulant-and-antiplatelet-agents.pdf (last reviewed november 2020)
4. Глумер Ф.С. и др. Тромбозы и эмболии легочной артерии. Киев: Издатель Заславский А.Ю., 2016. 523 с.
5. Manchikanti L., Falco F.J., Benyamin R.M., Caraway D.L., Kaye A.D., Helm S. 2nd, Wargo B.W., Hansen H., Parr A.T., Singh V., Swicegood J.R., Smith H.S., Schultz D.M., Malla Y., Hirsch J.A. Assessment of bleeding risk of interventional techniques: a best evidence synthesis of practice patterns and perioperative management of anticoagulant and antithrombotic therapy. *Pain Physician*. 2013 Apr. 16 (2 suppl.). SE261-318. PMID: 23615893.
6. Godier A., Fontana P., Motte S., Steib A., Bonhomme F., Schlumberger S., Lecompte T., Rosencher N., Susen S., Vincetelli A., Gruel Y., Albaladejo P., Collet J.P., members of the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP). Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth. Crit. Care Pain. Med.* 2018 Aug. 37 (4). 379-389. doi: 10.1016/j.accpm.2017.12.012. Epub. 2018 Jan. 5. PMID: 29309950.
7. Беляев А.В. Связующая (бриджинг) терапия антикоагулянтами в анестезиологии и интенсивной терапии: Руководство. 2-е изд., перераб. и доп. К.: КИМ, 2014. 95 с.
8. Keeling D., Tait R.C., Watson H. Perioperative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br. J. Haematol.* 175. 602-613. <https://doi.org/10.1111/bjh.14344>.
9. Spyropoulos A.C., Al-Badri A., Sherwood M.W., Douketis J.D. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. 14. 875-85.
10. Sticherling C., Marin F., Birnie D., Boriani G., Calkins H., Dan G.A. et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2015. 17. 1197-1214.
11. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S., Becker R.C., Caprini J.A., Dunn A.S., Garcia D.A., Jacobson A., Jaffer A.K., Kong D.F., Schulman S., Turpie A.G., Hasselblad V. & Ortel T.L. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2015. 373. 823-833.
12. American College of Cardiology/American Heart Association. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. 64 (21).
13. Douketis J., Spyropoulos A.C., Spencer F.A., Mayr M., Jaffer A.K., Eckman M.H. et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012. 141 (2 Suppl.). e326S-e50S.
14. Tran H.A., Chunilal S.D., Harper P.L., Tran H., Wood E.M., Gallus A.S. An update on consensus guidelines for warfarin reversal. *The Medical Journal of Australia*. 2013. 198 (4).
15. Eijgenraam P., Ten Cate H. & Ten Cate-Hoek A. Safety and efficacy of bridging with low molecular weight heparins: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013. 11. 13.
16. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. First update 2016. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017. 34. 332-395. First update 2016. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017 Jun. 34 (6). 332-395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
17. Essegag V., Healey J.S., Ayala-Paredes F., Kalfon E., Coutu B., Nery P. et al. Strategy of continued vs interrupted novel oral anticoagulant at time of device surgery in patients with moderate to high risk of arterial thromboembolic events: The BRUISE CONTROL-2 trial. *American Heart Journal*. 2016. 173. 102-7. 4.
18. Healey J.S., Eikelboom J., Douketis J., Wallentin L., Oldgren J., Yang S., Themeles E., Heidbuchel H., Avezum A., Reilly P., Connolly S.J., Yusuf S. & Ezekowitz M. Perioperative bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012. 126. 343-348.
19. Lai A., Davidson N., Galloway S.W. & Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. [Erratum appears in *Br. J. Surg.* 2014 Nov. 101 (12). 1624]. *British Journal of Surgery*. 2014. 101. 742-749.
20. Kitchen S., Gray E., Mackie I., Baglin T. & Makris M. Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*. 2014. 166. 830-841.
21. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H.C., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J. & Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015. 17. 1467-150
22. CAPRI Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRI). *CAPRI Steering Committee. Lancet*. 1996. 348. 1329-39.
23. Singla S., Sachdeva R. & Uretsky B.F. The risk of adverse cardiac and bleeding events following noncardiac surgery relative to antiplatelet therapy in patients with prior percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. 60. 2005-2016.
24. Smith P.K., Goodnough L.T., Levy J.H., Poston R.S., Short M.A., Weerakkody G.J. & Lenarz L.A. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI

38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. 60. 388-396.

25. Soo C.G., Torre P.K., Yolland T.J. & Shatwell M.A. Clopidogrel and hip fractures, is it safe? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016. 17. 136

26. Godier A., Fontana P., Motte S., Steib A., Bonhomme F., Schlumberger S., Lecompte T., Rosencher N., Susen S., Vincentelli A., Gruel Y., Albaladejo P., Collet J.P. Members of the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP). Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth. Crit. Care Pain Med*. 2018 Aug. 37 (4). 379-389. doi: 10.1016/j.accpm.2017.12.012. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29309950.

27. Rossini R., Musumeci G., Capodanno D., Lettieri, C., Limbruno U., Tarantini G., Russo N., Calabria P., Romano M., Inashvili A., Sirbu V., Guagliumi G., Valsecchi O., Senni M., Gavazzi A. & Angiolillo D.J. Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery: results of a multicenter registry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015. 113. 272-282

28. Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery. *Heart Lung Circ*. 2010 Jan. 19 (1). 2-10. doi: 10.1016/j.hlc.2009.10.008. Epub. 2009 Dec. 31. PMID: 20045378.

29. Mehran R., Baber U., Steg P.G., Ariti C., Weisz G., Witzgenbichler B., Henry T.D., Kini A.S., Stuckey T., Cohen D.J., Berger P.B., Iakovou I., Dangas G., Waksman R., Antoniucci D., Sartori S., Krucoff M.W., Hermiller J.B., Shawl F., Gibson C.M., Chieffo A., Alu M., Moliterno D.J., Colombo A., Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013 Nov. 23. 382 (9906). 1714-22. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1. Epub. 2013 Sep. 1. PMID: 24004642.

30. Malec-Milewska M. i in. *Protokoły w anestezjologii i intensywnej terapii*. Pod redakcją naukową prof. M. Malec-Milewska. Lublin: Makmed. 2018. 792 s.

31. Abulsaud A.O., Eisenberg M.J. Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv*. 2010. № 3. P. 131-142.

32. Alshawabkeh L.I., Prasad A., Lenkovsky F. et al. Outcomes of a preoperative "bridging" strategy with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to prevent perioperative stent thrombosis in patients with drug-eluting stents who undergo surgery necessitating interruption of thieno-pyridine administration. *EuroIntervention*. 2013. 9. 204-211.

33. Mantz J., Samama C.M., Tubach F. et al. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective noncardiac surgery: the multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br. J. Anaesth*. 2011. 107. 899-910.

34. Кучин Ю.Л., Тарасенко С.А. Региональная анестезия у пациентов с травмой: проблемы антикоагулянтной и дезагрегантной терапии. *Травма*. 2011. № 1 (12). С. 103-110.

35. Horlocker T.T., Vandermeulen E., Kopp S.L., Gogarten W., Leffert L.R., Benzon H.T. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg. Anesth. Pain Med*. 2018 Apr. 43 (3). 263-309. doi: 10.1097/AAP.0000000000000763.

36. Levy J.H., Faraoni D., Spring J.L., Douketis J.D., Samama C.M. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology*. 2013. 118 (6). 1466-74.

37. Nair A.S., & Rayani B.K. New anticoagulants and antiplatelet agents in perioperative period: Recommendations and controversies! *Indian journal of anaesthesia*. 2017. 61 (5). 448-449. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_252_17

38. Benzon H.T., Avram M.J., Green D., Bonow R.O. New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2013 Dec. Vol. 111 (suppl. 1). P. 96-113. <https://doi.org/10.1093/bja/aet401>

39. Narouze S., Benzon H.T., Provenzano D.A., Buvanendran A., De Andres J., Deer T.R. et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: Guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg. Anesth. Pain Med*. 2015. 40. 182-212.

Получено/Received 19.11.2020

Рецензировано/Revised 25.11.2020

Принято в печать/Accepted 27.11.2020

S.O. Tarasenko^{1,2}, S.O. Dubrov^{1,2}, G.G. Suslov^{1,2}, V.A. Maznichenko^{1,2}

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Hospital 17, Kyiv, Ukraine

Perioperative use of antithrombotic agents

Abstract. Based on the analysis of recent multidisciplinary recommendations from France, Italy, Spain, Great Britain, USA, Poland, the guidelines of the European Society of Anesthesiology and Intensive Care, the American College of Chest Physicians, etc. and other world professional organizations, data were systematized on the use of direct and indirect anticoagulants, including new oral anticoagulants, antiplatelet agents, in the perioperative period to prevent increased bleeding and minimize thromboembolic compli-

cations after invasive procedures. We have also analyzed the regimens of discontinuation and reinitiation of antithrombotic therapy when performing neuraxial procedures, both surgical and diagnostic interventions in patients after a vascular accident. Algorithms for convenient information perception and memorization are presented.

Keywords: heparins; antiplatelet agents; vitamin K antagonists; new oral anticoagulants; perioperative management

Тарасенко С.О.^{1,2}, Дубров С.О.^{1,2}, Суслов Г.Г.^{1,2}, Мазніченко В.А.^{1,2}

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Київська міська клінічна лікарня № 17, м. Київ, Україна

Періопераційний менеджмент антитромботичних препаратів

Резюме. На базі аналізу мультидисциплінарних рекомендацій останніх років із Франції, Італії, Іспанії, Великої Британії, США, Польщі, рекомендацій Європейської асоціації анестезіологів, Американського коледжу торакальних лікарів та інших світових професійних лікарських спілок систематизовані дані щодо менеджменту прямих та непрямих антикоагулянтів, включаючи нові оральні антикоагулянти, антитромбоцитарних препаратів у періопераційному періоді для запобігання підвищеній кровоточивості та мінімізації тром-

боемболічних ускладнень після інвазивних процедур. Також проаналізовано режими відміни та відновлення антитромботичної терапії при виконанні нейроаксіальних блокад, при виконанні як оперативних, так і діагностичних втручань у пацієнтів, які перенесли судинну катастрофу. Наведені алгоритми для зручного сприйняття інформації та запам'ятовування.

Ключові слова: гепарини; антитромбоцитарні препарати; антагоністи вітаміну К; нові оральні антикоагулянти; періопераційний менеджмент

УДК 616.127-005.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223711>Мальцева Л.А.¹, Никонов В.В.², Казимирова Н.А.¹, Лопата А.А.¹¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина² Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Казуистические маски инфаркта миокарда: постинфекционный, сепсис-ассоциированный

Резюме. Целью обзора является представление хронологической последовательности действий при разработке универсальных дефиниций инфаркта миокарда, новых идей для улучшения скрининга постинфекционного и сепсис-ассоциированного инфаркта миокарда — казуистических масок инфаркта миокарда. Очерчены этапы разработки общего и всемирного определения инфаркта миокарда: 1 — рабочими группами ВОЗ на основе электрокардиографии для эпидемиологических исследований; 2 — совместно Европейским обществом кардиологов и Американским колледжем кардиологов с использованием клинического и биохимического подходов; 3 — создание Глобальной целевой группой консенсусного документа универсального определения с последующей классификацией инфаркта миокарда на пять подтипов (спонтанный; диссонанс в доставке и потреблении кислорода; летальный исход до подъема специфических маркеров повреждения миокарда; ассоциированный с чрескожным коронарным вмешательством; ассоциированный с аортокоронарным шунтированием); 4 — пересмотр объединенной целевой группой указанного выше документа на основе включения в него более чувствительных маркеров — тропонинов; 5 — выделение 17 неишемических повреждений миокарда, сопровождающихся повышением уровня тропонина; 6 — характеристика предсердного натрийуретического пептида с позиций его синтеза, хранения, высвобождения, диагностической значимости как биомаркера острого повреждения миокарда; 7 — клиническое определение инфаркта миокарда, представленное в материалах III Консенсуса по инфаркту миокарда 2017 года. Постановка диагноза инфаркта миокарда с использованием критериев, изложенных в этом документе, требует интеграции клинических данных, паттернов электрокардиографии, лабораторных данных, наблюдений визуализации и в отдельных случаях — патологических результатов, которые рассматриваются в контексте временного горизонта, под которым подозреваемое событие разворачивается. K. Thygesen et al. рассматривают дополнительное использование: сердечно-сосудистого магнитного резонанса для определения этиологии повреждения миокарда; компьютерной коронарной ангиографии при подозрении на инфаркт миокарда. Инфаркт миокарда — это сочетание специфических кардиомаркеров с хотя бы одним из признаков, приведенных выше. Формирование инфаркта миокарда происходит и при/после острой инфекции дыхательных путей. Установлены причинно-следственные связи между этими двумя состояниями. Постинфекционный инфаркт миокарда действительно рекомендуется индивидуализировать как отдельную нозологическую единицу. При сепсисе глобальная миокардиальная ишемия и в итоге ишемическое повреждение миокарда возникают в результате гуморальных и клеточных факторов, сопровождаются повышением уровня тропонинов, снижением фракции выброса левого желудочка на 45 % и увеличением конечных диастолических размеров левого желудочка, развитием сепсис-ассоциированного синдрома полиорганной недостаточности, что является неблагоприятным фактором прогноза.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; универсальные дефиниции; казуистические маски; обзор

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

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

Целью обзора является представление хронологической последовательности действий для разработки универсальных дефиниций инфаркта миокарда, новых идей для улучшения скрининга постинфекционного и сепсис-ассоциированного инфаркта миокарда — казуистических масок инфаркта миокарда.

В конце XIX века посмертные исследования организма показали возможную связь между тромботической окклюзией коронарной артерии и инфарктом миокарда [1]. Однако только в начале XX века появились первые клинические описания, демонстрирующие связь между образованием тромба в коронарной артерии и связанными с ним клиническими особенностями. Прошло значительное время, прежде чем было достигнуто общее клиническое признание этой сущности, отчасти благодаря результатам вскрытий, которые выявили наличие тромбов в коронарных артериях у 31 % умерших с инфарктом миокарда. За последующие годы использовалось много различных определений инфаркта миокарда. Следовательно, разработка общего и всемирного определения данной патологии была необходима. Это произошло впервые в 1950–1970 годах, когда рабочие группы ВОЗ предложили определение инфаркта миокарда на основе электрокардиографической (ЭКГ) диагностики, что было предназначено для эпидемиологического исследования. С введением более чувствительных маркеров повреждения миокарда Европейское общество кардиологов (ESC) и Американский колледж кардиологов (ACC) совместно пересмотрели определение инфаркта миокарда с использованием клинического и биохимического подхода и сообщили, что повреждение миокарда, обнаруженное биомаркерами в условиях острой ишемии миокарда, должно быть обозначено как инфаркт миокарда. Этот принцип был усовершенствован Глобальной целевой группой по инфаркту миокарда, что привело в 2007 году к разработке Универсального определения консенсусного документа по инфаркту миокарда, в котором была представлена его новая классификация по 5 подгруппам: спонтанный; снижение доставки и повышение потребления кислорода; летальный исход до повышения специфических биомаркеров; ассоциированный с чрескожным коронарным вмешательством; ассоциированный с аортокоронарным шунтированием. Разработка еще более чувствительных маркеров повреждения миокарда сделала необходимым пересмотр документа, особенно для пациентов, которые подвергаются коронарным или кардиохирургическим операциям. В результате в 2012 году Объединенная целевая группа выпустила третье универсальное определение консенсусного документа по инфаркту миокарда. Исследования показали, что повреждение миокарда, определяемое повышенным значением сердечного тропонина, часто встречается клинически и приводит к неблагоприятному прогнозу. Для диагностики инфаркта миокарда к кардиальным биохимическим маркерам необходимо добавлять клинические и ЭКГ-критерии. Неишемическое повреждение миокарда может возникнуть вторично по отношению ко многим сердечным заболеваниям, таким

как миокардит, и может быть связано с несердечными заболеваниями, такими как синдром острого повреждения почек. Поэтому у пациентов с повышенными значениями тропонина необходимо уточнить: перенесли ли они неишемическое повреждение миокарда или один из подтипов инфаркта миокарда? Если нет данных, подтверждающих наличие ишемии миокарда, следует сделать заключение о повреждении миокарда иного генеза. Этот диагноз может быть изменен, если последующие исследования указывают на критерии инфаркта миокарда. Постановка диагноза инфаркта миокарда с использованием критериев, изложенных в этом документе, требует интеграции клинических данных, паттернов ЭКГ, лабораторных данных, наблюдений визуализации и в отдельных случаях патологических результатов, которые рассматриваются в контексте временного горизонта, под которым подозреваемое событие разворачивается. В качестве новых концепций в диагностике инфаркта миокарда K. Thygesen et al. [2] рассматривают дополнительное использование сердечно-сосудистого магнитного резонанса для определения этиологии повреждения миокарда и компьютерной томографической коронарной ангиографии при подозрении на инфаркт миокарда. Инфаркт миокарда — это сочетание специфических кардиомаркеров с хотя бы одним из признаков, приведенных выше.

Согласно данным III Международного консенсуса (2017) по инфаркту миокарда, в 65 % случаев повышенный уровень тропонина не говорит об инфаркте миокарда. Существует 17 причин повышения уровня тропонина, помимо острого инфаркта миокарда. Это 1) закрытая травма грудной клетки; 2) сердечная недостаточность; 3) диссекция аорты, заболевания аортального клапана; 4) гипертрофическая миокардиопатия; 5) тахи- и брадикардия, блокады проведения; 6) синдром такоцубо; 7) рабдомиолиз; 8) тромбоз легочной артерии; 9) синдром острого повреждения почек; 10) инсульт, субарахноидальное кровоизлияние; 11) воспалительные заболевания сердца; 12) инфилтративные заболевания: саркоидоз, склеродермия; 13) лекарственные интоксикации; 14) острая/хроническая дыхательная недостаточность; 15) сепсис; 16) ожоги; 17) чрезмерная физическая нагрузка. Сердечные тропонины не отвечают на вопрос: отчего погиб кардиомиоцит? Инфаркт миокарда — это гибель кардиомиоцитов вследствие ишемии. Большое значение придается предсердному натрийуретическому пептиду (ПНП) как биомаркеру острого повреждения миокарда. Предсердный натрийуретический пептид — это пептидный гормон, секретируемый кардиомиоцитами и являющийся мощным вазодилатором. ПНП состоит из 28 аминокислот, в центре молекулы 17 аминокислот образуют кольцевую структуру с помощью дисульфидной связи между двумя остатками цистеина в 7-м и 23-м положениях. По аминокислотному составу схож с мозговым натрийуретическим пептидом типа С. ПНП был открыт в 1981 году Адольфо де Болдом. ПНП синтезируется и высвобождается кардиомиоцитами и хранится в них. Высвобождение происходит

в ответ на растяжение предсердий и ряд других факторов, индуцируемых гиперволемией. ПНП секретируется в ответ на растяжение предсердий, стимуляцию бета-адренорецепторов, плазменную гипернатриемию, ангиотензин-2, эндотелин. Современные органы здравоохранения все чаще применяют электронные карты, в которые медицинская информация вводится, где она курируется и доступна для последующего анализа. Учитывая эволюцию биомаркеров для подтверждения инфаркта миокарда, важно использовать последовательный подход при построении вычисляемого фенотипа инфаркта миокарда, чтобы надежно проводить сравнение между учреждениями и отслеживать эпидемиологические тенденции.

Острая инфекция и инфаркт миокарда являются основными причинами госпитализации и кратковременной смерти во всем мире. Для того чтобы клиницисты могли выявить большее количество пациентов с высоким риском, необходимо лучше понимать связь между этими двумя состояниями. Хотя причинно-следственные связи между острой инфекцией и инфарктом миокарда уже рассмотрены в ретроспективном исследовании V.F. Corrales-Medina [1], проспективное исследование A. Putot et al. является первым обеспечивающим индивидуализацию постинфекционного инфаркта миокарда как отдельной нозологической единицы в большой когорте госпитализированных пациентов с инфарктом миокарда и всестороннюю оценку частоты, патогенеза, характеристик, прогноза и результатов постинфекционного инфаркта миокарда [3]. Постинфекционный инфаркт миокарда определялся ими по сопутствующему диагнозу острой инфекции при поступлении. Тип 1 инфаркта миокарда (острое бляшкообразование) или тип 2 (дисбаланс в поступлении/потреблении кислорода) рассматривались в соответствии с универсальным определением инфаркта миокарда. Из 4573 пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда, у 466 (10 %) была сопутствующая острая инфекция (средний возраст 78 лет: от 66 до 80 лет; 60 % мужчин), из которых у 313 (67 %) обнаружена инфекция дыхательных путей. Инфаркт миокарда 2-го типа был выявлен в 72 % случаев постинфекционного инфаркта миокарда. По сравнению с другими инфарктами миокарда постинфекционный инфаркт имел худший внутрибольничный прогноз (11 против 6 %, $p < 0,01$), в основном из-за сердечно-сосудистых осложнений. В группе пациентов с постинфекционным инфарктом миокарда 1-го типа в сочетании с инфекцией дыхательных путей были худшие прогнозы (отношение шансов 2,44; 95% доверительный интервал 1,12–5,29 и, соответственно, 2,89; 1,19–6,99). В этом большом исследовании на долю постинфекционных инфарктов миокарда приходилось 10 %, за их счет смертность в стационаре удваивалась. Основные результаты исследования можно представить следующим образом:

1. Среди всех госпитализированных с инфарктом миокарда 10 % составляет постинфекционный инфаркт миокарда, количество случаев которого увеличивается с возрастом.

2. У пожилых пациентов преобладает патофизиологический паттерн инфаркта миокарда 2-го типа.

3. Риск внутрибольничной смерти при постинфекционном инфаркте миокарда двукратно повышен по сравнению с другими инфарктами миокарда в связи с тяжестью патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, поскольку острая инфекция больше не ассоциировалась со смертностью после коррективной на сердечно-сосудистые заболевания.

A. Putot et al. настоятельно рекомендуют ввести новую нозологическую единицу: постинфекционный инфаркт миокарда. Обнаружение с помощью ангиографии атеросклеротических бляшек (инфаркт миокарда 1-го типа) менее чем у 30 % пациентов свидетельствует, что инфаркт миокарда 2-го типа гораздо чаще встречается в постинфекционном патогенезе инфаркта миокарда. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, может ли ранняя диагностика острой инфекции как излечимого триггера в случае инфаркта миокарда и раннее выявление постинфекционного инфаркта миокарда после инфекции дыхательных путей улучшить прогноз? Выявление пациентов с наивысшим риском развития постинфекционного инфаркта миокарда может способствовать определению будущих конкретных терапевтических рекомендаций и стратегий, таких как вакцинация против пневмококка/гриппа и интенсивная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

При сепсисе глобальная миокардиальная ишемия и в итоге ишемическое повреждение миокарда возникают в результате гуморальных и клеточных факторов, сопровождаются повышением уровня тропонинов, снижением фракции выброса левого желудочка на 45 % и увеличением конечных диастолических размеров левого желудочка, развитием сепсис-ассоциированного синдрома полиорганной недостаточности, что является неблагоприятным фактором прогноза.

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

Список литературы

1. Corrales-Medina V.F., Madyid M., Musher D.M. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet infect. Dis.* 2010. № 10. P. 83-92.
2. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R. et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018).* *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. № 72. P. 2231-2264.
3. Putot A. Post-infections Myocardial Infarction. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8 (6). P. 827.

Получено/Received 12.08.2020

Рецензировано/Revised 21.08.2020

Принято в печать/Accepted 03.09.2020 ■

L.O. Malsteva¹, W.W. Nikonov², N.A. Kazimirova¹, A.A. Lopata¹

¹ Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipro, Ukraine

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Post-infections and sepsis associated myocardial infarction: casuistic masks

Abstract. The review aims to present the chronological sequence of developing universal definitions of myocardial infarction, new ideas for improving the screening of post-infectious and sepsis-associated myocardial infarction (MI) (casuistic masks of myocardial infarction). The stages of the development of the common and global definition of myocardial infarction are outlined: 1 — by WHO working groups based on ECG for epidemiological studies; 2 — by the European Society of Cardiology and the American College of Cardiology using clinical and biochemical approaches; 3 — the Global Task Force consensus document of universal definition with subsequent classification of MI into five subtypes (spontaneous, dissonance in oxygen delivery and consumption; lethal outcome before the rise of specific markers of myocardial damage; PCI-associated; CABG-associated); 4 — review by the Joint Task Force of the above document based on the inclusion of more sensitive markers — troponins; 5 — the allocation of 17 non-ischemic myocardial damage, accompanied by an increase in the level of troponin; 6 — characteristic of the atrial natriuretic peptide from the standpoint of its synthesis, storage, release, diagnostic value as a biomarker of acute myocardial damage; 7 — a clinical definition of myocardial infarction, presented in materials of the III Consensus on myocardial infarction 2017. The

diagnosis of myocardial infarction using the criteria set in this document requires the integration of clinical data, ECG patterns, laboratory data, imaging findings, and, in some cases, pathological results, which are considered in the context of the time frame of the suspected event. K. Thygesen et al. consider the additional use of: 1) cardiovascular magnetic resonance to determine the etiology of myocardial damage; 2) computer coronary angiography with suspected myocardial infarction. Myocardial infarction is a combination of specific cardio markers with at least one of the symptoms listed above. The formation of myocardial infarction can occur during/after acute respiratory infection. Causal relationships between these two states are established. Post-infectious myocardial infarction is strongly recommended to be individualized as a separate diagnostic entity. In sepsis, global myocardial ischemia with ischemic myocardial damage arises as a result of humoral and cellular factors, accompanied by an increase in troponins, a decrease in the ejection fraction of the left ventricle by 45 % and an increase in the final diastolic size of the left ventricle, the development of sepsis-associated multiple organ failure, which is an unfavourable prognosis factor.

Keywords: myocardial infarction; universal definitions; casuistic masks; review

Мальцева Л.О.¹, Ніконов В.В.², Мальцев І.О.¹, Казімірова Н.А.¹

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

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

Казуїстичні маски інфаркту міокарда: постінфекційний, сепсис-асоційований

Резюме. Метою огляду є подання хронологічної послідовності дій для розробки універсальних дефініцій інфаркту міокарда, нових ідей для покращення скринінгу постінфекційного і сепсис-асоційованого інфаркту міокарда — казуїстичних масок інфаркту міокарда. Окреслено етапи розробки загального і всесвітнього визначення інфаркту міокарда: 1 — робочими групами ВООЗ на основі електрокардіографії для епідеміологічних досліджень; 2 — спільно Європейським товариством кардіологів та Американським коледжем кардіологів із використанням клінічного і біохімічного підходів; 3 — створення Глобальною цільовою групою консенсусного документа універсального визначення з подальшою класифікацією інфаркту міокарда на п'ять підтипів (спонтанний; дисонанс у доставці і споживанні кисню; летальний результат до підйому специфічних маркерів uszkodження міокарда; — асоційований із черезшкірним коронарним втручанням; асоційований із аортокоронарним шунтуванням); 4 — перегляд об'єднаною цільовою групою зазначеного вище документа на основі включення в нього більш чутливих маркерів — тропонинів; 5 — виділення 17 неішемічних ушкоджень міокарда, що супроводжуються підвищенням рівня тропоніну; 6 — характеристика передсердного натрійуретичного пептиду з позицій його синтезу, зберігання, вивільнення, діагностичної значущості як біомаркера гострого пошкодження міокарда; 7 — клінічне визначення інфаркту міокарда, представлено в матеріалах III Консенсусу з ін-

фаркту міокарда 2017 року. Встановлення діагнозу інфаркту міокарда з використанням критеріїв, викладених у цьому документі, вимагає інтеграції клінічних даних, патернів електрокардіографії, лабораторних даних, даних візуалізації і в окремих випадках патологічних результатів, що розглядаються в контексті часового горизонту підозрюваної події. K. Thygesen et al. розглядають додаткове використання: серцево-судинного магнітного резонансу для визначення етіології пошкодження міокарда; комп'ютерної коронарної ангіографії при підозрі на інфаркт міокарда. Інфаркт міокарда — це поєднання специфічних кардіомаркерів із хоча б однією з ознак, наведених вище. Формування інфаркту міокарда відбувається і під час/після гострої інфекції дихальних шляхів. Встановлено причинно-наслідкові зв'язки між цими двома станами. Постінфекційний інфаркт міокарда наполегливо рекомендується індивідуалізувати як окрему нозологічну одиницю. При сепсисі глобальна міокардальна ішемія і, як наслідок, ішемічне пошкодження міокарда виникає в результаті гуморальних і клітинних чинників, супроводжується підвищенням рівня тропонінів, зниженням фракції викиду лівого шлуночка на 45 % і збільшенням кінцевих діастолічних розмірів лівого шлуночка, розвитком сепсис-асоційованого синдрому поліорганної недостатності, що є несприятливим фактором прогнозу.

Ключові слова: інфаркт міокарда; універсальні дефініції; казуїстичні маски; огляд

УДК 616.74-007.23-02:616-002.2-008.6]-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223712>

Чуклін С.М., Чуклін С.С., Шершень Г.В.

Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Синдром стійкого запалення, імуносупресії та катаболізму: механізми саркопенії і шляхи корекції

Резюме. Завдяки прогресу в галузі інтенсивної терапії багато пацієнтів із тяжкою патологією виписуються з відділень інтенсивної терапії. Проте у частини хворих зберігається тривале, слабкого ступеня запалення, відновлення є затяжним, розвивається хронічний критичний стан. Крім того, у деяких пацієнтів поряд зі стійким запаленням виникають імуносупресія та катаболізм. У 2012 році цей стан був виділений в окремий синдром, який може спостерігатися після тяжкої травми й опіків, сепсису, некротичного панкреатиту. Одним із провідних клінічних проявів при цьому є значна втрата м'язової маси тіла, що погано піддається корекції. При використанні літератури з бази MedLine описано сучасні уявлення про механізми саркопенії при синдромі стійкого запалення, імуносупресії та катаболізму і можливі шляхи оптимальної анаболічної підтримки.

Ключові слова: саркопенія; запалення; катаболізм; харчова підтримка

Вступ

Провідною причиною ранньої смерті при тяжких запальних станах (сепсис, тяжка травма й опіки, некротичний панкреатит) у хірургічних хворих є розвиток поліорганної дисфункції (ПОД). З патофізіологічної точки зору при одночасному існуванні синдрому системної запальної відповіді (SIRS — systemic inflammatory response syndrom) і компенсаторного протизапального синдрому (CARS — compensatory antiinflammatory response syndrome) SIRS виходить з-під контролю, що призводить до ПОД із траєкторією фульмінантної смерті. Проте сучасні досягнення інтенсивної терапії дають можливість запобігти такому погіршенню; багато пацієнтів швидко одужують і досягають імунного гомеостазу [1]. На жаль, у частини хворих розвивається хронічний критичний стан (ХКС), який характеризується тривалим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) (> 14 днів) і слабкою дисфункцією органів (особливо нирок) [2]. У цих осіб після ВІТ розвивається новий синдром, який проявляється: а) стійким запаленням (підвищений рівень С-реактивного білка і збільшена концентрація запальних цитокінів — інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8 із розмноженням міелоїдних супресорних клітин (МСК); б) імуносупресією (зниження загального числа лімфоцитів

і підвищений рівень sPDL-1 (soluble programmed death ligand-1); в) катаболізмом білка (низький рівень альбуміну в сироватці крові, високе відношення сечового 3-метилгістидину до креатиніну) з виснаженням м'язів [1, 3]. Цей стан стали називати синдромом стійкого запалення, імуносупресії та катаболізму (ССЗІК) [4]. Клінічно він характеризується рецидивуючим запаленням (наприклад, повторними операціями після контролю за пошкодженнями, внутрішньолікарняними інфекціями, реактивацією латентної вірусної інфекції), різкою втраченою м'язової маси (ММ) тіла, незважаючи на оптимальну харчову підтримку, поганим загоєнням ран і пролежнями. Ці пацієнти (особливо літні люди), як правило, надходять до довготермінових закладів медичної допомоги зі значними когнітивними та функціональними порушеннями, з яких вони рідко повністю реабілітуються.

Стійкий слабкий запальний та катаболічний стан під час ССЗІК [5] може призвести до кахексії, за якої поточні втручання не є ефективними, а оборотний процес часто неможливий. Незважаючи на отримання харчової підтримки, що відповідає рекомендаціям харчування критичних хворих ASPEN/SCCM (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition/Society of Critical Care Medicine), пацієнти у ХКС не в змозі до-

© «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: Чуклін Сергій Миколайович, доктор медичних наук, професор, Львівська обласна клінічна лікарня, вул. Некрасова, 4, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; контактний тел.: +38 (050) 989 25 59.

For correspondence: Serge Chooklin, MD, DrSc, Professor, Lviv Regional Clinical Hospital, Nekrasova, 4, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +38 (050) 989 25 59.

сягти імунометаболічного гомеостазу (відображений підвищенням GLP-1 — glucagon-like peptide-1) та переходять у хронічний голодуючий стан із поганими довготривалими наслідками. Тому їм потрібні поліпшені допоміжні засоби для зменшення запалення низького ступеня і сприяння анаболізму.

На сьогодні немає літературних відомостей про корекцію підвищеного катаболізму у пацієнтів із ССЗІК. Проте існує три патологічних стани, що мають перебіг, подібний до ССЗІК, у поєднанні зі станом персистуючого запалення: 1) саркопенія старіння; 2) великі опіки; 3) ракова кахексія. З огляду на ці три стани можна намагатися зробити висновки щодо адекватної/оптимальної харчової підтримки при ССЗІК.

М'язове виснаження та його механізми

Питання, що виникає в результаті спостереження постійної слабкості при ХКС, полягає в тому, чи здатний м'яз відновитися після первинного метаболічного удару під час госпіталізації у ВІТ. Довгий час було визнано, що втрата ММ тіла у пацієнтів із тривалим перебуванням в умовах інтенсивної терапії є драматичною. Зокрема, D. Monk зі співавт. спостерігали за критично постраждалими пацієнтами протягом 25 днів у ВІТ і визнали, що, незважаючи на ранній позитивний калорійний і азотистий баланс, у хворих було обов'язкове зниження маси тіла на 16 %, а надмірне введення харчових субстратів було перетворено на жир. Ця значна втрата маси тіла була підтверджена Z. Putuchheary зі співавт., які здійснювали біопсію м'язів та серійний ультразвук для оцінки площі поперечного перерізу прямого м'яза стегна протягом перших 10 днів перебування у ВІТ [7]. Вчені продемонстрували зменшення площі поперечного перерізу на 20 %, а в пацієнтів із ПОД це зменшення становило 30 %. Також дослідники оцінили в пацієнтів синтез протеїну ноги (вимірювали шляхом включення лейцину) і розподіл (вимірювали розчиненням фенілаланіну стеговою веною) на 1-й день (без харчової підтримки) і на 7-й день (усі харчувались ентєрально). Цікаво, що на 7-й день синтез білка різко підвищувався, але розпад був послідовно більшим у всіх пацієнтів з результуючим негативним білковим балансом. Біопсію м'язів проводили від 7-го дня, щоб спостерігати за внутрішньоклітинними регуляторами гомеостазу білка, що показало зниження анаболізму та збільшення катаболічних сигналів. На 7-й день у біоптатах 40 % пацієнтів виявлено некроз та клітинний інфільтрат. Імунний аналіз показав, що ці клітини були нейтрофілами та макрофагами; це свідчить про те, що викликаний запаленням міонекроз може відігравати важливу роль у втраті м'язової маси хворих із ХКС, що підтвердили й інші дослідники [8]. Зниження рівня АТФ у м'язах, креатину і фосфокреатину було тісно пов'язане з втратою м'язового білка — феномен, відомий як біоенергетична недостатність м'язів [9]. Відповідно, під час цієї катаболічної фази м'язу може не вистачати енергії, необхідної для підтримки й обігу, а націлювання на функцію мітохондрій може допомогти захистити м'яз від енергетичного стресу [10].

Наявні дані свідчать про те, що відновлення ММ дуже мінливе і часто неповне, оскільки м'язова атрофія зберігається в більшості пацієнтів навіть на шостому місяці після виписки з ВІТ [11]. Лише третина пацієнтів досягають ММ у межах 95% довірчого інтервалу очікуваних нормальних значень, але навіть вони відчувають стійку м'язову слабкість [11]. Тому відновлення ММ не обов'язково дорівнює відновленню м'язової сили. Це можна пояснити порушенням нервово-м'язової передачі сигналів, неефективним внутрішньоклітинним енергетичним обміном або структурними змінами в м'язах, такими як м'язовий фіброз або некроз м'язів, що часто спостерігаються при УЗД [12]. Подальше збільшення ММ через 6 місяців виявляється обмеженим [13]. Отже, на ММ та функціонування під час та після критичних захворювань впливають три фази: катаболічна фаза, де катаболізм м'язового білка згодом призводить до втрати ММ та функціонування, фаза відновлення, коли відновлюється білковий баланс, а потім деяке відновлення в масі, меншою мірою у функціонуванні, та тривалий стан, коли відновлення ММ та функції застоюється, а функція м'язів постійно нижча, ніж до прийому у ВІТ.

Крім того, м'язова атрофія найчастіше пов'язана зі зменшенням синтезу білка та збільшенням його розпаду, що посилюються при значній нерухомості хворого. Імобілізація, яка відбувається практично в усіх хворих у ВІТ, є катаболічним стимулом, здатним викликати тяжку атрофію м'язів навіть у здорових добровольців [14]. М'язові релаксанти та використання внутрішньовенної седації ще більше посилюють імобілізаційний компонент і є сильним провісником функціонального результату після ВІТ [15]. Імобілізація впливає на всі етапи синтезу білка (транскрипційний, трансляційний, посттрансляційний), але найчастіше ураженням є етап трансляції. Білок mTOR (mammalian target of rapamycin, mechanistic target of rapamycin) та інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1 — insulin-like growth factor-1) — це два внутрішньоклітинні регуляторні білки, що відіграють важливу роль у механізмах трансляційного контролю [16]. Водночас у механізмах сприйняття амінокислот важливу роль відіграє ATF4 (activating transcription factor 4) [17]. mTOR взаємодіє з позаклітинними стимулами, включаючи поживні речовини та фактори росту, такі як IGF-1, і модулює ріст скелетних м'язів за рахунок активації трансляційних факторів синтезу білка [16]. Відомо, що IGF-1 збільшує синтез білка, зменшує його деградацію й, отже, протидіє виснаженню м'язів, активуючи шлях PI3K/Akt/mTOR (phosphoinositide 3-kinase/akt-protein kinase B/mammalian target of rapamycin) [18]. В експерименті на мишах і щурах доведено, що імобілізація тимчасово знижує рівень мРНК IGF-1 та активність протеїнкінази, активованої аденозинмонофосфатом, і спричинює тяжку атрофію м'язів [19]. Крім того, м'язове виснаження може бути спричинене анаболічною резистентністю у скелетному м'язі, що викликане ендотеліальною дисфункцією, а також порушенням доставки амінокислот за рахунок зниження активності mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex) і підвищення активності ATF4 [17]. Тривала імобілізація також стимулює деградацію м'язового білка за допомогою різних

протеолітичних шляхів, таких як: 1) шлях ядерного фактора каппа В (NF-κB — nuclear factor-каппа В); 2) убівітин-протеасомний шлях; 3) кальцій-залежні кальпаїни; 4) система каспази-3 і 5) лізосомальні протеази [20].

Запалення є не тільки ознакою критичної хвороби, але й потужним рушієм катаболізму та атрофії м'язів за допомогою активації цитокінами убівітин-протеасомної системи, необхідної для протеолізу [21]. Внутрішньом'язове запалення, про що свідчать запальні інфільтрати лейкоцитів у м'язових біоптатах хворих у ВІТ, ще більше посилює катаболічний вплив запалення [11]. Воно також часто асоціюється з гіпоксією, й обидва тісно пов'язані зі зниженням синтезу білка та анаболічною резистентністю, що спостерігається у ранній фазі критичного захворювання [9]. Убіквітин-протеасомний шлях, член родини протеїн-розчинюючих ферментів, може активуватися після пошкодження саркомера й особливо пов'язаний зі швидкою атрофією м'язів [22]. При цьому прискорюється деградація білка, що опосередковується MAFbx (muscle atrophy F-box protein/atrogin-1), а також MuRF1 (muscle RING-finger 1), які є обидві м'язово-специфічними убівітин-лігазами [23]. Крім того, кальпаїни відіграють певну роль в активації шляху NF-κB, і через те, що сарколема пошкоджена, індукований кальпаїном NF-κB активується і призводить до загибелі клітин [24]. Система каспази-3 виконує певні функції на ранній стадії деградації білка й активується активними радикалами кисню [25]. У пацієнтів у критичному стані лізосомальний шлях активується та регулюється шляхами убівітину та кальпаїну [26]. У моделях на мишах було показано, що лізосомальна активність збільшується після денервації м'язів [27]. Складні механізми та взаємодії також відіграють важливу роль, коли використовуються ці п'ять шляхів у розпаді м'язового білка. Проте вважають, що стійка м'язова атрофія після ВІТ пов'язана у першу чергу з недостатністю сателітних клітин, що призводить до порушення регенеративних процесів [11].

Споживання білка

Європейське товариство з ентального та парентального харчування рекомендує від 1,3 до 1,5 г/кг/добу білка майже для всіх критичних хворих, а Європейське товариство інтенсивної допомоги — 1,8 г/кг/добу [28, 29]. Хоча в клінічній літературі є різні рекомендації, більшість тяжкохворих пацієнтів повинні отримувати не менше 1,5 г/кг/добу білка, а клінічні дослідження також настійно рекомендують, що 2–2,5 г/кг/добу білка є безпечним і корисним для пацієнтів у критичному стані [30]. Серед хворих із ХКС оптимальні кількості споживання білків можуть бути важливішими, ніж сумарне щоденне споживання калорій, у сприянні відновленню. Проте оптимальні добові рівні білка для введення пацієнтам із ХКС не з'ясовані. Якщо пацієнти з раковою кахексією та старечою саркопенією, то рекомендоване добове споживання білків становитиме 1,5–2,0 г/кг/добу [31]. Консенсус «Білкового саміту» (Protein Summit) рекомендує 2 г/кг/добу для тяжкохворих та пацієнтів зі стійким запаленням [32]. У 2013 році N. Deutz і R. Wolfe описали анаболічну відповідь, при

якій вищі добавки білка пригнічували його ендogenous розпад залежним від дози способом [33]. Це має велике значення для пацієнтів із ХКС-ССЗІК щодо боротьби з катаболізмом при годуванні їх високими дозами білка.

У дослідженнях критичних і некритичних пацієнтів літнього віку комбіновані фізичні вправи та дієта з більшим умістом білка (1–1,5 г/кг/добу) є найефективнішими втручаннями [34]. У консенсусній заяві Protein Summit рекомендовано, що для встановлення оптимізації харчування, збереження ММ та зменшення смертності може бути необхідна добавка у ВІТ білка до 1,2–2,5 г/кг/добу [34].

D. Herndon зі співавт. рекомендували білкову добавку у 2 г/кг/добу для компенсації величезного катаболічного удару при опіках [35]. Одне проспективне обсерваційне когортне дослідження 113 хворих із опіками було спрямовано на вивчення взаємозв'язку між летальністю та потребами в енергії і білках. У цих тяжкохворих у ВІТ вище забезпечення білками і амінокислотами було пов'язане з меншою смертністю ($0,79 \pm 0,29$ г; $1,06 \pm 0,23$ г та $1,46 \pm 0,29$ г білка/кг/добу корелювало з 10-денною виживаністю у 50, 78 і 87 % відповідно) [36]. Крім того, деякі настанови (Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) рекомендують 2,0 г білка/кг ідеальної маси тіла як мінімальну кількість для забезпечення хворих із тяжкими опіками і травмами та мінімум 2,5 г білка/кг ідеальної маси тіла для тяжкохворих із ожирінням [37]. Настанова Американської асоціації з опіків рекомендує 1,5–3,0 г білка/кг маси тіла пацієнтам із тяжкими опіками [38].

Щодо пацієнтів з активним захворюванням в огляді досліджень ракової кахексії було зроблено висновок про те, що дієтичний білок $> 1,5$ г/кг/добу може підтримувати або покращувати ММ, і ці ефекти можуть бути більш істотними при поєднанні з фізичними вправами в інших клінічних групах із кахексією [39]. Це також узгоджується з опублікованим документом позиції «Товариства саркопенії, кахексії та розладів виснаження» (Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders) [40]. На тлі низької ММ при раку досі невідомо, чи є достатньою кількістю 1,5 г/кг/добу для сприятливого модулювання складу тіла. Під час написання нових керівних принципів щодо онкологічного харчування ESPEN відзначила відсутність сучасних досліджень для оновлення попередніх рекомендацій [41]. Ця настанова дозволяє стверджувати, що потрібен більший діапазон споживання білка (1,2–1,5 г/кг/добу), і 2,0 г/кг/добу асоціюється з позитивним балансом білка, хоча дослідження необхідні для підтримки останнього як рекомендації [41].

Анаболічні ад'юванти

Пацієнти, які вижили у ВІТ, стикаються з постійним катаболізмом і гіперметаболізмом протягом місяців або років. У дослідженні HP-ONS і іншому огляді підкреслюється, що анаболічні й антикатаболічні втручання, такі як пропранолол, оксандролон та інші засоби, спрямовані на відновлення ММ, можуть бути важливими компонентами, що забезпечують значуще відновлення якості життя і виживання після ВІТ [42, 43].

Деякі дослідники показали, що додаткові анаболічні втручання при опіках можуть попередити руйнування м'язів і зберегти ММ, зокрема: 1) оксандролон [44]; 2) пропранолол [45]; 3) програми фізичних вправ [46]. Вивчено п'ять анаболічних стратегій та їх вплив на ускладнення і смертність у дітей з опіками, у тому числі: 1) гормон росту; 2) інтенсивна інсулінотерапія; 3) оксандролон; 4) пропранолол; 5) програми фізичних вправ. D. Hart зі співавт. продемонстрували, що гормон росту може бути потужним анаболічним агентом і сприятливим модулятором посттравматичних метаболічних реакцій протягом 12 місяців спостереження [47]. В іншому дослідженні L. Porro зі співавт. довели, що оксандролон істотно зменшує споживання енергії у спокої, збільшує секрецію інсуліноподібного фактора росту-1 протягом першого року після опікової травми, а в комбінації з фізичними вправами збільшує ММ тіла та м'язову силу [44], тоді як D. Herndon зі співавт. показали зменшення протеолізу, викликаного опіками, зі збільшенням м'язового анаболізму після приймання пропранололу [45].

Серед вищезазначених стратегій бета-адренергічне блокування було найбільш вивченою терапевтичною стратегією з усіх і єдиною, з якої існує консенсус Американської асоціації з опіків [48] як щодо найбільш адекватної в контролі метаболічної відповіді на стрес у цих пацієнтів. Це так, тому що під час опіку спостерігається значне збільшення кількості катехоламінів — до 10 разів вище порівняно з базовим рівнем, що, зокрема, може пояснити збільшення швидкості основного обміну. Пропранолол, неспецифічний бета-блокатор, здатний послаблювати симпатичну гіперактивність, зменшуючи термогенез у спокої. З іншого боку, він знижує периферичний ліполіз і підвищує ефективність синтезу білка, сприяючи кращій кінетиці білка у скелетних м'язах, з поліпшеним балансом чистого білка, який збільшується майже на 82 % [45]. Використання оксандролону (0,1 мг/кг кожні 12 годин у різні періоди часу (від 6 до 12 місяців) довели позитивні ефекти щодо більш коротких термінів перебування у стаціонарі [49], приросту маси тіла, сили і ММ, загоєння травм і метаболізму кісток [50]; особливо в обпечених пацієнтів під час гострої і реабілітаційної фаз.

Введення гормонів є особливо вивченою терапією саркопенії. Було показано, що гормон росту викликає збільшення ММ [51], але не змінює функціональних результатів і тому має сумнівну цінність. Було показано, що добавки тестостерону збільшують як ММ, так і силу в чоловіків, але також пов'язані з несприятливими серцево-судинними станами [52]. Через їх тканинну селективність особливий інтерес становлять селективні модулятори андрогенних рецепторів. Є надія, що передача андрогенних сигналів сприяє поліпшенню маси і сили скелетних м'язів без впливу дози цих препаратів [53]. Міостатин, талідомід, OHR/AVR118, целекоксиб, VT-122 й анаболічні агенти, такі як грелін і його аналози, MT-102, BYM338 і руксолітиніб, є іншими досліджуваними сполуками як терапія саркопенії. У фазі 2 клінічних випробувань для лікування кахексії в пацієнтів із пізньою стадією раку був протестований MT-102, перший у своєму класі анаболічний катаболічний трансформуючий агент. Результати випробувань пока-

зали істотне збільшення маси тіла у пацієнтів, які отримували 10 мг MT-102 два рази на день протягом періоду випробування у 16 тижнів, порівняно з істотним зниженням маси тіла у пацієнтів, які отримували лікування плацебо [54]. Нині триває робота над MT-102 як середником для терапії саркопенії. Дотепер було зроблено мало спроб фармакотерапії саркопенії після випробувань фази 2. Стимулюючі ріст агенти (в тому числі інгібітори міостатину, тестостерон і SARM) здатні підвищувати ММ у літніх людей, але для перетворення цих переваг у клінічно виражені зміни м'язової сили і фізичної активності потрібна додаткова оцінка [55].

Амінокислоти

Рівні амінокислот у плазмі повинні перевищувати певний анаболічний поріг, щоб надавати анаболічний ефект, на який можна впливати як позитивно, так і негативно. Відомо, що запалення і гіпоксія пригнічують анаболічні сигнали в м'язах [9]. У критично хворих пацієнтів порушується системна доступність амінокислот, похідних ентерального білка, що ускладнює досягнення анаболічного порогу [56]. Слід докласти зусиль до підвищення системної доступності амінокислот у раціоні та поліпшення анаболічного потенціалу м'язів. Збільшення дози білка, що забезпечує гідролізований білок, який легше засвоюється, ніж цілісний білок або болюсний і ніж безперервне годування, може поліпшити системну доступність амінокислот [57].

Аргінін. Розмноження МСК у тих, хто вижив після тяжкого сепсису, сприяє імуносупресії через надмірну експресію аргінази-1, яка виснажує аргінін, тим самим погіршуючи проліферацію лімфоцитів. Отже, додавання аргініну може мати важливе значення для запобігання виникненню ССЗІК. Підвищення аргінази-1 в МСК спостерігається після травми та сепсису [58, 59], що може призвести до втрати аргініну. Аргінін необхідний для функції Т-клітинних рецепторів, так само, як і орнітин, який перетворюється на поліаміни та проліни, необхідні для лікування ран і репарації тканин [60]. Тому при розмноженні МСК та персистенції під час ССЗІК аргінін може відновлювати проліферацію лімфоцитів і сприяти загоєнню ран та репарації тканин.

Лейцин. Інтерес до амінокислот із розгалуженим ланцюгом (BCAAs — branched-chain amino acids, лейцин, ізолейцин і валін) сягає 80-х років, коли було продемонстровано, що ці амінокислоти знижують катаболізм м'язового білка та стимулюють його синтез [61]. Лейцин є однією з декількох амінокислот із розгалуженим ланцюгом [62]. У здорових людей похилого віку лейцин індукуює синтез білка в дозах > 2 г, але довгострокове додавання не обов'язково призводить до збільшення ММ [63]. Із нещодавніх розумінням внутрішньоклітинної регуляції синтезу білків відновився інтерес до лейцину, оскільки було показано, що він є потужним стимулятором синтезу білка mTOR [64, 65]. Останніми роками було проведено багато досліджень з вивчення його ролі в синтезі білка. Відомо, що завдяки активації mTORC1 лейцин може сприяти синтезу білка, діючи як сигнальна молекула прямо на м'язовому рівні [66]. У поєднанні шляху PI3K/Akt/mTOR і UPS показано, що додавання лейцину покращує регенерацію скелетних

м'язів у старих шурів внаслідок збереження деяких біологічних реакцій, таких як більша кількість проліферуючих сателітних клітин і більший розмір регенеруючих м'язових волокон [67]. Інше дослідження повідомило, що дієтичний лейцин може відігравати роль в експресії генів, стимулюючи трансляційну програму, що сприяє посиленню енергетичного обміну і здатності до синтезу білка [66]. Доповнення лейцином може мати частковий захисний вплив на здоров'я м'язів протягом відносно коротких періодів фізичної активності до 14 днів [62]. Відповідно до ідеї, що лейцинові добавки повинні стимулювати синтез протеїну, останнім часом було показано, що він ефективний у людей похилого віку [68]. Крім того, це підтверджується і в пацієнтів з онкологічними захворюваннями [69].

Під час фази ХКС (тобто понад 14 днів) лейцин та потенційний β -гідрокси- β -метилбутират (НМВ — β -hydroxy- β -methylbutyrate; метаболіт лейцину) можуть допомогти послабити і навіть повернути назад катаболічний стан [70]. Довготривале перебування у ВІТ тільки додає хронічності до постійного катаболізму, що спричинює слабкість і фенотип ХКС-ССЗІК [71]. Добавка лейцину та НМВ може збільшити ММ і силу для поліпшення реабілітаційного потенціалу пацієнтів та відновлення деякої подоби базової функції і незалежності після виписки з ВІТ, а також, можливо, для покращення загальної виживаності [72].

β -гідрокси- β -метилбутират є метаболітом ВСАА, лейцину і, природно, знаходиться на низькому рівні в раціоні. Вважається, що він модулює обмін білка, насамперед мінімізуючи його деградацію [73]. Протеоліз — головний механізм, завдяки якому м'язи втрачаються при раку [74]; отже, НМВ досліджувався як потенційно ефективна харчова добавка. Проте не існує опублікованих досліджень, які оцінювали би вплив тільки НМВ на пов'язану з раком втрату м'язів; НМВ поєднувався, зазвичай, з іншими амінокислотами в добавках. Водночас ефективність НМВ була показана у здорових людей похилого віку, при ВІЛ/СНІДі, хронічній обструктивній хворобі легень і ревматоїдному артриті [75].

З огляду на нечутливість скелетних м'язів людини до анаболічного впливу лейцину в постпрандіальному періоді у літніх чоловіків було запропоновано приймати препарати лейцину поза їжею [76]. Хоча кількісні та якісні маніпуляції з подачею лейцину можуть полегшити анаболічну стійкість, це питання залишається спірним з точки зору можливих несприятливих побічних ефектів високої дози, тривалої добавки лейцину на резистентність до інсуліну та пухлиногенез [77].

Глутамін. Глутамін — незамінна амінокислота, яка відіграє багато ролей у метаболізмі людини. Він є джерелом енергії для шлунково-кишкових ентероцитів, субстратом для глюконеогенезу і діє як поживна речовина в метаболізмі білка у м'язах під час інфекції, запалення та травми [78]. Глутамін може стати умовно важливим при таких захворюваннях, як рак. Він може бути корисним для запобігання низькій ММ через його роль у синтезі білка.

Креатин. Креатин — це трипептид, що складається з аргініну, метіоніну та гліцину. Креатин можна отримувати за допомогою різноманітної дієти; протягом десятиліть він використовувався спортсменами як до-

повнення, завдяки його здатності покращувати продуктивність під час коротких, високоінтенсивних тренувань [79]. У старших людей добавки з креатином можуть покращити ММ і функцію. Також добавки з креатином застосовувались у десятках досліджень цієї популяції [80]. При ХКС-ССЗІК потрібні додаткові дослідження.

Омега-3 поліненасичені жирні кислоти та SPM

М. Rondanelli зі співавт. повідомили, що на додаток до фізичних вправ та білкових добавок вітамін D і покращене співвідношення ω -6 до ω -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) (або добавки ω -3 безпосередньо, або споживання риби щонайменше 4 рази на тиждень) позитивно впливають на підтримання ММ у людей похилого віку [81]. Омега-3 жирні кислоти та спеціалізовані прорезолуючі медіатори (specialized proresolving mediators — SPM) мають потенційні переваги як пряме допоміжне харчування для пацієнтів із ХКС-ССЗІК. Ейкозапентаєнова кислота окремо або в добавках із риб'ячим жиром є ефективним середником для зменшення системного запалення, збільшення маси тіла, збільшення споживання їжі та покращення працездатності [82]. Зважаючи на велику кількість досліджень, що повідомляють про позитивний вплив на ММ, цілком імовірно, що застосування риб'ячого жиру було би практичною та ефективною методикою запобігання втраті м'язів без значних побічних ефектів.

Вважається, що SPM є біоактивним агентом при ферментативній конверсії ω -3 ПНЖК [83]. Вони поділяються на три класи: резолвіни, протектини та марезини (макрофагальні медіатори запалення). Резолвіни — це плюрипотентні молекули, що розрішують запалення, які служать ендогенним гальмом запалення через різні механізми: зменшення нейтрофільної інфільтрації та діapedезу із посткапілярних венул, рекрутинг мононуклеарних клітин, зниження активації тромбоцитів, зменшення молекул адгезії та стимулювання фагоцитозу та ефероцитозу макрофагів [83, 84]. Існує лише одне дослідження пацієнтів ВІТ, яке виявило, що у померлих після сепсису спостерігається більш високий рівень прозапальних медіаторів порівняно з резолвінами [85]. Наразі відомо, що SPM також сприяють регенерації тканин, зменшують біль, збільшують кліренс клітинних уламків та потенційно обмежують поточне пошкодження органів шляхом зменшення фіброзу, що може допомогти запобігти прогресуванню ХКС-ССЗІК [86]. N. Chiang і C. Serhan заявили, що зараз є нові докази, які свідчать про те, що патологічні стани, пов'язані зі зниженими SPMs, можуть сприяти хронічності та масштабу постійного запалення [87]. У цьому контексті SPM (зокрема, резолвіни) можуть відігравати вирішальну роль у перешкоджанні розвитку ХКС-ССЗІК шляхом зменшення катаболізму, спричиненого стійким запаленням.

Вітамін D

Використання вітаміну D може покращити клінічні результати лікування саркопенії, а також запобігти їй [88]. A. Braun зі співавт. вивчали взаємозв'язок між дефіцитом 25-гідроксивітаміну-D (25(OH)D) і летальністю від усіх причин у 1325 тяжкохворих пацієнтів. Вони

продемонстрували, що дефіцит 25(OH)D прогнозує короткочасну та довгострокову смертність. Коефіцієнт шансів смертності виявився 1,85 при дефіциті 25(OH)D (≤ 15 нг/мл) і 1,31 при недостатності (16–29 нг/мл). Кількість хворих на сепсис та органну недостатність була більшою у групі дефіциту 25(OH)D ($p < 0,001$ і $p = 0,009$ відповідно) [89]. Ще одне дослідження D. Higgins зі співавт. продемонструвало, що недостатність 25(OH)D дуже часто зустрічається у ВІТ (82 %) і значною мірою пов'язана з тривалим перебуванням у ВІТ; вони також повідомили, що рівень 25(OH)D продовжував значно знижуватися протягом усього періоду перебування у ВІТ [90]. В іншому ретроспективному дослідженні було встановлено, що у пацієнтів у ВІТ, що вижили, спостерігався значно нижчий показник дефіциту вітаміну D порівняно з померлими (28 проти 53 %), а пацієнти з дефіцитом вітаміну D перебували у ВІТ протягом ≥ 3 днів і мали значно більший ризик смерті ($RR = 1,81$) порівняно з недефіцитною групою. Отже, у своєму дослідженні вони рекомендували регулярно перевіряти рівень 25(OH)D і ліквідувати цей дефіцит [91].

Вітамін D у поєднанні з білком покращує роботу м'язів та масу у старших людей при застосуванні тренувань [88] або без них [92].

Висновок

Оптимальних терапевтичних варіантів для зворотного ССЗІК-асоційованого персистуючого катаболізму та мінімізації виснаження м'язів ще не визначено. Клінічні протоколи, що включають ранню мобілізацію та фізичні вправи, а також адекватне та послідовне введення білкових і калорійних потреб, імовірно, будуть необхідні як частина багатомодального підходу до терапії [93]. Дисфункції у використанні субстрату (а не справжній дефіцит), найімовірніше, є ключовим компонентом цього катаболічного стану, а це означає, що адекватне харчування та фізична реабілітація є, мабуть, недостатньою терапією. Подальший розвиток уявлень про механізми, що стимулюють стійкий катаболізм при ХКС, необхідний для розробки цільової терапії, спрямованої на оборотність або обмеження виснаження м'язів, пов'язаних з ССЗІК, та покращення функціональних результатів у будь-яких майбутніх мульти-модальних терапевтичних підходах.

З огляду на патогенетичні механізми розвитку саркопенії і її корекції при опіках, старінні та раку основними шляхами боротьби з катаболізмом при ССЗІК натеper можна вважати: адекватне енергетичне забезпечення та споживання білка, використання харчових добавок і анаболічних ад'ювантів, вітаміну D, фізичну реабілітацію.

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

Внесок авторів у підготовку статті: С.М. Чуклін — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; С.С. Чуклін — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті; Г.В. Шершень — написання статті.

Список літератури

1. Mira J.C., Gentile L.F., Mathias B.J. et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit. Care Med.* 2017. Vol. 45. P. 253-262.
2. Stortz J.A., Mira J.C., Raymond S.L. et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2018. Vol. 84. P. 342-349.
3. Gardner A.K., Ghita G.L., Wang Z. et al. The development of chronic critical illness determines physical function, quality of life, and longterm survival among early survivors of sepsis in surgical ICUs. *Crit. Care Med.* 2019. Vol. 47. P. 566-573.
4. Gentile L.F., Cuenca A.G., Efron P.A. et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012. Vol. 72. P. 1491-1501.
5. Mira J.C., Cuschieri J., Ozrazgat-Baslantı T. et al. The epidemiology of chronic critical illness after severe traumatic injury at two level-one trauma centers. *Crit. Care Med.* 2017. Vol. 45. P. 1989-1996.
6. Monk D.N., Plank L.D., Franch-Arcas G. et al. Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. *Ann. Surg.* 1996. Vol. 223. P. 395-405.
7. Puthucherry Z.A., Rawal J., McPhail M., et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA.* 2013. Vol. 310. P. 1591-1600.
8. Wischmeyer P.E., San-Millan I. Winning the war against ICU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit. Care.* 2015. Vol. 19, Suppl. 3. S6.
9. Puthucherry Z.A., Astin R., McPhail M.J.W. et al. Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness. *Thorax.* 2018. Vol. 73. P. 926-935.
10. Wesselink E., Koekkoek W.A.C., Grefte S. et al. Feeding mitochondria: potential role of nutritional components to improve critical illness convalescence. *Clin. Nutr.* 2019. Vol. 38. P. 982-995.
11. Dos Santos C., Hussain S.N., Mathur S. et al. Mechanisms of chronic muscle wasting and dysfunction after an intensive care unit stay. A pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 194. P. 821-830.
12. Parry S.M., El-Ansary D., Cartwright M.S. et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J. Crit. Care.* 2015. Vol. 30. 1151. e9-1151.e14.
13. Chan K.S., Mourtzakis M., Aronson Friedman L. et al. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Network. Evaluating muscle mass in survivors of acute respiratory distress syndrome: a 1-year multicenter longitudinal study. *Crit. Care Med.* 2018. Vol. 46. P. 1238-1246.
14. Wall B.T., Dirks M.L., Snijders T. et al. Substantial skeletal muscle loss occurs during only 5 days of disuse. *Acta Physiol.* 2014. Vol. 210. P. 600-611.
15. Gandotra S., Lovato J., Case D. et al. Physical function trajectories in survivors of acute respiratory failure. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019. Vol. 16. P. 471-477.
16. Schefold J.C., Bierbrauer J., Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010. Vol. 1. P. 147-157.
17. Moro T., Ebert S.M., Adams C.M., Rasmussen B.B. Amino acid sensing in skeletal muscle. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 27. P. 796-806.
18. Bowen T.S., Schuler G., Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015. Vol. 6. P. 197-207.
19. Gordon S.E., Lake J.A., Westerkamp C.M., Thomson D.M. Does AMP-activated protein kinase negatively mediate aged fast-twitch skeletal muscle mass? *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2008. Vol. 36. P. 179-186.
20. Meng S.J., Yu L.J. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int. J. Mol. Sci.* 2010. Vol. 11. P. 1509-1526.
21. Schiaffino S., Dyar K.A., Ciciliot S. et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J.* 2013. Vol. 280. P. 4294-4314.
22. Glass D.J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005. Vol. 37. P. 1974-1984.
23. Wada S., Kato Y., Okutsu M. et al. Translational suppression of atrophic regulators by microRNA-23a integrates resistance to skeletal muscle atrophy. *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. P. 38456-38465.

24. Mourkioti F., Rosenthal N. NF-kappaB signaling in skeletal muscle: prospects for intervention in muscle diseases. *J. Mol. Med.* 2008. Vol. 86. P. 747-759.
25. Mitch W.E., Hu Z., Lee S.W., Du J. Strategies for suppressing muscle atrophy in chronic kidney disease: mechanisms activating distinct proteolytic systems. *J. Renal Nutr.* 2005. Vol. 15. P. 23-27.
26. Diaz M.C., Ospina-Tascon G.A., Salazar C.B. Respiratory muscle dysfunction: a multicausal entity in the critically ill patient undergoing mechanical ventilation. *Arch. Bronconeumol.* 2014. Vol. 50. P. 73-77.
27. Tagerud S., Libelius R. Lysosomes in skeletal muscle following denervation. Time course of horseradish peroxidase uptake and increase of lysosomal enzymes. *Cell Tissue Res.* 1984. Vol. 236. P. 73-79.
28. Singer P., Berger M.M., Van den Berghe G., Biolo G. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin. Nutr.* 2009. Vol. 28. P. 387-400.
29. Jolliet P., Pichard C., Biolo G. et al. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. Working group on nutrition and metabolism, ESICM. European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1998. Vol. 24. P. 848-859.
30. Hoffer L.J., Bistrian B.R. What is the best nutritional support for critically ill patients? *Hepatobil. Surg. Nutr.* 2014. Vol. 3. P. 172-174.
31. Moore F.A., Phillips S.M., McClain C.J. et al. Nutrition support for persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. *Nutr. Clin. Pract.* 2017. Vol. 32. Suppl. 1. S. 121-127.
32. Hurt R.T., McClave S.A., Martindale R.G. et al. Summary points and consensus recommendations from the international protein summit. *Nutr. Clin. Pract.* 2017. Vol. 32. Suppl. 1. S. 142-151.
33. Deutz N.E., Wolfe R.R. Is there a maximal anabolic response to protein intake with a meal? *Clin. Nutr.* 2013. Vol. 32. P. 309-313.
34. Anton S.D., Hida A., Mankowski R. et al. Nutrition and exercise in sarcopenia. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2018. Vol. 19. P. 649-667.
35. Herndon D.N., Tompkins R.G. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet.* 2004. Vol. 363. P. 1895-1902.
36. Allingstrup M.J., Esmailzadeh N., Wilkens Knudsen A. et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin. Nutr.* 2012. Vol. 31. P. 462-468.
37. McClave S.A., Martindale R.G., Vanek V.W. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2009. Vol. 33. P. 277-316.
38. Hoffer L.J., Bistrian B.R. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 96. P. 591-600.
39. Op den Kamp C.M., Langen R.C., Haegens A., Schols A.M. Muscle atrophy in cachexia: can dietary protein tip the balance? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2009. Vol. 12. P. 611-616.
40. Bauer J., Morley J.E., Schols A.M.W.J. et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD Position Paper. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019. Vol. 10. P. 956-961.
41. Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin. Nutr.* 2017. Vol. 36. P. 11-48.
42. Deutz N.E., Matheson E.M., Matarese L.E. et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: a randomized clinical trial. *Clin. Nutr.* 2016. Vol. 35. P. 18-26.
43. Stanojcic M., Finnerty C.C., Jeschke M.G. Anabolic and anticatabolic agents in critical care. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2016. Vol. 22. P. 325-331.
44. Porro L.J., Herndon D.N., Rodriguez N.A. et al. Five-year outcomes after oxandrolone administration in severely burned children: a randomized clinical trial of safety and efficacy. *J. Am. Coll. Surg.* 2012. Vol. 214. P. 489-502.
45. Herndon D.N., Hart D.W., Wolf S.E. et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 1223-1229.
46. Suman O.E., Spies R.J., Celis M.M. et al. Effects of a 12-wk resistance exercise program on skeletal muscle strength in children with burn injuries. *J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 91. P. 1168-1175.
47. Hart D.W., Herndon D.N., Klein G. et al. Attenuation of post-traumatic muscle catabolism and osteopenia by long-term growth hormone therapy. *Ann. Surg.* 2001. Vol. 17. P. 827-834.
48. Gibran N., Wiechman S., Meyer W. et al. Summary of the 2012 ABA burn quality consensus conference. *J. Burn Care Res.* 2013. Vol. 34. P. 361-385.
49. Jeschke M.G., Finnerty C.C., Suman O.E. et al. The effect of oxandrolone on the endocrinologic, inflammatory, and hypermetabolic responses during the acute phase postburn. *Ann. Surg.* 2007. Vol. 246. P. 351-360.
50. Reeves P.T., Herndon D.N., Tanksley J.D. et al. Five-year outcomes after long-term oxandrolone administration in severely burned children. *Shock.* 2016. Vol. 45. P. 367-374.
51. Giannoulis M.G., Martin F.C., Nair K.S. et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr. Rev.* 2012. Vol. 33. P. 314-377.
52. Xu L., Freeman G., Cowling B.J., Schooling C.M. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.* 2013. Vol. 11. Article number: 108.
53. Lynch G.S. Emerging drugs for sarcopenia: Age-related muscle wasting. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2004. Vol. 9. P. 345-361.
54. Stewart Coats A.J., Srinivasan V., Surendran J. et al. The ACT-ONE trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer: Study design. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011. Vol. 2. P. 201-207.
55. Rooks D., Roubeno R. Development of Pharmacotherapies for the Treatment of Sarcopenia. *J. Frailty Aging.* 2019. Vol. 8. P. 120-130.
56. Liebau F., Wernerman J., van Loon L.J., Rooyackers O. Effect of initiating enteral protein feeding on whole-body protein turnover in critically ill patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. Vol. 101. P. 549-557.
57. Bear D.E., Hart N., Puthucherry Z. Continuous or intermittent feeding: pros and cons. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018. Vol. 24. P. 256-261.
58. Mathias B., Delmas A.L., Ozragat-Baslanti T. et al. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock. *Ann. Surg.* 2017. Vol. 265. P. 827-834.
59. Zhu X., Pribis J.P., Rodriguez P.C., Morris S.M. Jr. et al. The central role of arginine catabolism in T-cell dysfunction and increased susceptibility to infection after physical injury. *Ann. Surg.* 2014. Vol. 259. P. 171-178.
60. Wu G., Bazer F.W., Davis T.A. et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids.* 2009. Vol. 37. P. 153-168.
61. Rosenthal M.D., Vanzant E.L., Martindale R.G., Moore F.A. Evolving paradigms in the nutritional support of critically ill surgical patients. *Curr. Probl. Surg.* 2015. Vol. 52. P. 147-182.
62. English K.L., Mettler J.A., Ellison J.B. et al. Leucine partially protects muscle mass and function during bed rest in middle-aged adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 103. P. 465-473.
63. Nicastro H., Artioli G.G., Costa Ados S. et al. An overview of the therapeutic effects of leucine supplementation on skeletal muscle under atrophic conditions. *Amino Acids.* 2011. Vol. 40. P. 287-300.
64. Cynober L., De Bandt J.P., Moinard C. Leucine and citrulline: two major regulators of protein turnover. *World Rev. Nutr. Diet.* 2013. Vol. 105. P. 97-105.
65. Hernandez-Garcia A.D., Columbus D.A., Manjarin R. et al. Leucine supplementation stimulates protein synthesis and reduces degradation signal activation in muscle of newborn pigs during acute endotoxemia. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 311. E. 791-801.
66. Drummond M.J., Reidy P.T., Baird L.M. et al. Leucine differentially regulates gene-specific translation in mouse skeletal muscle. *J. Nutr.* 2017. Vol. 147. P. 1616-1623.
67. Pereira M.G., Silva M.T., da Cunha F.M. et al. Leucine supplementation improves regeneration of skeletal muscles from old rats. *Exp. Gerontol.* 2015. Vol. 72. P. 269-277.
68. Katsanos C.S., Kobayashi H., Sheffield-Moore M. et al. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am. J. Physiol.* 2006. Vol. 291. E. 381-387.
69. Deutz N.E., Safar A., Schutzler S. et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin. Nutr.* 2011. Vol. 30. P. 759-768.
70. Holecsek M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017. Vol. 8. P. 529-541.

71. Rosenthal M.D., Rosenthal C.M., Moore F.A., Martindale R.G. Persistent immunosuppression, inflammation, catabolism syndrome and diaphragmatic dysfunction. *Curr. Pulmonol. Rep.* 2017. Vol. 6. P. 54-57.
72. Delphan M., Lin T., Liesenfeld D.B. et al. Associations of branched chain amino acids with parameters of energy balance and survival in colorectal cancer patients: results from the ColoCare Study. *Metabolomics*. 2018. 2018(14). 22.
73. Nissen S.L., Abumrad N.N. Nutritional role of the leucine metabolite β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB). *J. Nutr. Biochem.* 1997. Vol. 8. P. 300-311.
74. Smith K.L., Tisdale M.J. Increased protein degradation and decreased protein synthesis in skeletal muscle during cancer cachexia. *Br. J. Cancer*. 1993. Vol. 67. P. 680-685.
75. Bear D.E., Langan A., Dimidi E. et al. β -hydroxy- β -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019. Vol. 109. P. 1119-1132.
76. Mitchell W.K., Phillips B.E., Hill I. et al. Human skeletal muscle is refractory to the anabolic effects of leucine during the postprandial muscle-full period in older men. *Clin. Sci.* 2017. Vol. 131. P. 2643-2653.
77. De Bandt J.P. Leucine and mammalian target of rapamycin-dependent activation of muscle protein synthesis in aging. *J. Nutr.* 2016. Vol. 146. S. 2616-2624.
78. Bergstrom J., Furst P., Noree L.O., Vinnars E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J. Appl. Physiol.* 1974. Vol. 36. P. 693-697.
79. Thomas D.T., Erdman K.A., Burke L.M. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: nutrition and athletic performance. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2016. Vol. 116. P. 501-528.
80. Gualano B., Rawson E.S., Candow D.G., Chilibeck P.D. Creatine supplementation in the aging population: effects on skeletal muscle, bone and brain. *Amino Acids*. 2016. Vol. 48. P. 1793-1805.
81. Rondanelli M., Faliya M., Monteferrario F. et al. Novel insights on nutrient management of sarcopenia in elderly. *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. Article ID 524948.
82. Pappalardo G., Almeida A., Ravasco P. Eicosapentaenoic acid in cancer improves body composition and modulates metabolism. *Nutrition*. 2015. Vol. 31. P. 549-555.
83. Rosenthal M.D., Patel J., Staton K. et al. Can specialized pro-resolving mediators deliver benefit originally expected from fish oil? *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2018. Vol. 20. Article 40.
84. Dallı J., Colas R.A., Serhan C.N. Novel n-3 immunoresolvents: structures and actions. *Sci. Rep.* 2013. Vol. 3. Article 1940.
85. Dallı J., Colas R.A., Quintana C. et al. Human sepsis eicosanoid and proresolving lipid mediator temporal profiles: correlations with survival and clinical outcomes. *Crit. Care. Med.* 2017. Vol. 45. P. 58-68.
86. Serhan C.N., Dallı J., Karamnov S. et al. Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *FASEB J.* 2012. Vol. 26. P. 1755-1765.
87. Chiang N., Serhan C.N. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol. Aspects Med.* 2017. Vol. 58. P. 114-129.
88. Rondanelli M., Klersy C., Terracol G. et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 103. P. 830-840.
89. Braun A.B., Gibbons F.K., Litonjua A.A. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit. Care Med.* 2012. Vol. 40. P. 63-72.
90. Higgins D.M., Wischmeyer P.E., Queensland K.M. et al. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2012. Vol. 36. P. 713-720.
91. McKinney J.D., Bailey B.A., Garrett L.H. et al. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J. Am. Med. Di. Assoc.* 2011. Vol. 12. P. 208-211.
92. Bauer J.M., Verlaan S., Bautmans I. et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015. Vol. 16. P. 740-747.
93. Rosenthal M.D., Kamel A.Y., Rosenthal C.M. et al. Chronic critical illness: Application of what we know. *Nutr. Clin. Pract.* 2018. Vol. 33. P. 39-45.

Отримано/Received 11.08.2020

Рецензовано/Revised 20.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 30.08.2020

S.M. Chuklin, S.S. Chuklin, G.V. Shershen
Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome: mechanisms of sarcopenia and ways of correction

Abstract. Due to advances in intensive care, many patients with severe pathology are discharged from intensive care units. However, prolonged mild degree inflammation persists in some patients, recovery is protracted, and chronic critical illness develops in them. In addition, persistent inflammation, immunosuppression and catabolism arise. In 2012, this condition was identified as a separate syndrome, which can be observed after severe trauma and burns,

sepsis, necrotizing pancreatitis. Significant loss of muscle mass that is difficult to correct is one of the leading clinical manifestations in this case. Using literature from the MEDLINE database, modern ideas about the mechanisms of sarcopenia in the persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome and possible ways of optimal anabolic support are described.

Keywords: sarcopenia; inflammation; catabolism; nutrition

Чуклін С.Н., Чуклін С.С., Шершень Г.В.
Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Синдром персистируючого запалення, імуносупресії та катаболізму: механізми саркопенії та шляхи корекції

Резюме. Благодаря прогрессу в области интенсивной терапии многие пациенты с тяжелой патологией выписываются из отделений интенсивной терапии. Однако у части больных сохраняется длительное слабой степени воспаление, восстановление является затяжным, и у них развивается хроническое критическое состояние. Кроме того, у некоторых пациентов наряду с устойчивым воспалением возникают иммуносупрессия и катаболизм. В 2012 году это состояние было выделено в отдельный синдром, который может наблюдаться после тяжелой травмы

и ожогов, сепсиса, некротического панкреатита. Один из ведущих клинических проявлений при этом — значительная потеря мышечной массы тела, плохо поддающаяся коррекции. При использовании литературы из базы MedLine описываются современные представления о механизмах саркопении при синдроме устойчивого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма и возможные пути оптимальной анаболической поддержки.

Ключевые слова: саркопения; воспаление; катаболизм; пищевая поддержка

УДК 616-036.81-08:[615.356:557.164.2]

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223713>

Чуклін С.М., Чуклін С.С.

Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Вітамін С при критичних станах: від експерименту до клініки (частина 1)

Резюме. Вітамін С (аскорбінова кислота) відіграє важливу фізіологічну роль у численних метаболічних функціях. Він також є кофактором у синтезі важливих речовин, зокрема катехоламінів і вазопресину. Зниження рівня аскорбінової кислоти відзначено при різних захворюваннях і часто супроводжує тяжкий стан хворого. Метою цієї статті є огляд сучасних уявлень щодо фізіологічної ролі вітаміну С та експериментального обґрунтування його застосування при критичних станах у хірургічних хворих. Розглядається фармакодинаміка аскорбінової кислоти, можливість застосування високих доз вітаміну С. Для пошуку літературних джерел використовувалася база MEDLINE на платформі PubMed за ключовими словами: вітамін С, сепсис, шок, травма, опіки.

Ключові слова: вітамін С; фармакокінетика; фізіологічна роль; сепсис; шок; травма; опіки

Вступ

Вітамін С (аскорбінова кислота — АК) бере безпосередню участь у патофізіологічних процесах, пов'язаних з ішемією-реперфузією, імунотропією та запаленням. Критичні стани призводять до швидкого виснаження запасів АК. З огляду на фізіологічну роль АК в організмі проводяться численні експериментальні дослідження із застосування АК як терапевтичного засобу при опіках, травмі, сепсисі, після кардіохірургічних операцій, при ішемічно-реперфузійних ускладненнях. У даному огляді розглядаються механізми дії АК, обґрунтовується можливість її клінічного застосування при критичних станах.

Фармакокінетика

Вітамін С, або L-аскорбінова кислота — це водорозчинний вітамін, який міститься в усіх фруктах та овочах, але особливо зосереджений у цитрусових, зеленому перці, полуниці, броколі, зеленому листі та картоплі. Він був уперше виділений між 1927 і 1930 роками з надниркових залоз нобелівським лауреатом Albert Szent-Györgyi у Кембриджському університеті та клініці Mayo. Аскорбінова кислота синтезується в печінці або нирках із глюкозо-6-фосфату в більшості ссавців та із фруктозо-6-фосфату в усіх рослин. Проте люди, деякі ссавці (зокрема, горили, мавпи, кажани та морські свинки), птахи і риби не можуть виробляти АК [1], тому що втратили

здатність синтезувати фермент L-гулоно-γ-лактон-оксидазу (L-gulono-γ-lactone oxidase, GLO), який каталізує останній етап синтезу АК: окиснення L-гулоно-1-лактону до L-аскорбінової кислоти [1]. Ген GLO людини був інактивований випадковими мутаціями десь між 38 та 92 мільйонами років тому [2]. Ця втрата генів була сумісною з виживанням через велику кількість АК у раціоні людини [3]. Хімічно вітамін С є донором електронів, а електрони з аскорбату припадають на всі його відомі фізіологічні ефекти. Аскорбат жертвує один електрон у вільнорадикальних реакціях, генеруючи аскорбатний радикал, однак він може жертвувати два електрони в інших окиснювальних реакціях, таких як з гіпохлорною кислотою (HOCl) [4]. Дисмутація двох радикалів аскорбату утворює молекулу кожного аскорбату та дегідроаскорбату за наявності достатньої кількості редукторів. Гідроліз лактонового кільця дегідроаскорбату необоротно перетворює його у 2,3-дикето-1-гулонову кислоту, яка потім перетворюється в оксалат і виводиться з сечею.

Оскільки людина не синтезує АК, вона залежить від її прийому в раціоні, щоб залишитися живою. Рекомендована добова пероральна доза АК становить 75 мг для жінок і 90 мг для чоловіків, а для запобігання цинзі необхідно лише 10 мг добової дози пероральної АК (рівень у плазмі < 0,1 мг/дл; нормальний діапазон 0,8–1,6 мг/дл; 50–80 мкМ). Організм людини зберігає приблизно 1,5 г

© «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: Чуклін Сергій Миколайович, доктор медичних наук, професор, Львівська обласна клінічна лікарня, вул. Некрасова, 4, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; контактний тел.: +38 (050) 989 25 59.

For correspondence: Serge Chooklin, MD, DrSc, Professor, Lviv Regional Clinical Hospital, Nekrasova, 4, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +38 (050) 989 25 59.

АК, а цинга розвивається, коли запаси нижчі від 0,3 г [5], проте концентрація у тканинах часто може досягати мілімолярного рівня (за винятком слини) [5]. У здорових людей дефіцит АК легко відновлюється прийомом вітаміну С 200 мг/добу внутрішньовенно або 500 мг/добу перорально протягом семи днів. Вітамін С також секретується в шлунковий сік, спинномозкову рідину та слюзну рідину, всі вони мають вищі концентрації, ніж у плазмі. Вітамін С циркулює в плазмі та переміщується внутрішньоклітинно білками-носіями, відомими як натрій-залежні транспортери вітаміну С (sodium-dependent vitamin C transporter, SVCT). Існують дві ізоформи SVCT (SVCT1 і SVCT2), які є глікопротеїнами з 12 трансмембранними доменами [6]. Хоча майже всі тканини тіла (включаючи лейкоцити й тромбоцити) експресують SVCT2, SVCT1 експресується винятково клітинами епітелію кишок, проксимальними звивистими каналцями нирок і печінкою [6]. При пероральному прийомі SVCT1 в апікальній мембрані епітеліального просвіту тонкої кишки активно транспортує АК в епітеліальні клітини [7]. Крім того, в просвіті кишок окиснена форма АК (дегідроаскорбінова кислота, ДГАК) переміщується транспортерами глюкози (glucose transporters, GLUT) в епітелій [7]. Якщо більш конкретно, то GLUT2 та GLUT8, які експресуються на апікальній (люмінальній) мембрані кишкового епітелію, є невід'ємними частинами поглинання ДГАК [8]. Після всмоктування водорозчинна молекула АК розподіляється в крові та позаклітинному просторі. Потім тканини поглинають АК через транспортери SVCT2 [8]. Еритроцити є винятком, оскільки вони поглинають ДГАК і знижують її за допомогою білка глутаредоксину або глутатіону [9]. Нарешті, нирки вільно фільтрують АК і реабсорбують її через SVCT1 у проксимальних звивистих каналцях [8]. В умовах гіповітамінозу С його виділення з сечею є мінімальним [10]. У той час як SVCT1 регулює гомеостаз АК у всьому тілі, SVCT2 захищає метаболічно-активні клітини від окиснювального стресу, що полегшує накопичення АК там, де це потрібно [11].

Фармакокінетика поглинання АК була визначена у важливому дослідженні добровольців [12]. Біодоступність, що становить відсоток препарату, що досягає системного кровообігу, становить 100 % для разової пероральної дози 200 мг, але зменшується до 33 % при одноразовій дозі 1250 мг [12]. Це пояснюється тим, що кишковий транспортер SVCT1 досягає максимальної насиченості близько 500–1000 мг. Загалом максимальна пікова концентрація в плазмі крові, що була досягнута при тривалому пероральному застосуванні з високою дозою (тобто 3 г кожні 4 год), становить 220 мкМ [13]. Внутрішньовенне введення АК, однак, може обійти обмеження біодоступності, спричинене SVCT1, для досягнення 70-кратних вищих концентрацій у плазмі крові порівняно з пероральним прийомом [13]. На відміну від прийому всередину при внутрішньовенному введенні може бути досягнута пікова концентрація в плазмі до 15 000 мкМ [13].

Один із можливих побічних ефектів високих доз АК — підвищена схильність до продукції оксалатових каменів у нирках, але це досі не показало жодне клінічне випробування. Вважається, що використання АК може спричи-

нити артефактичне підвищення рівня глюкози в крові при дослідженні майже в усіх пристроях, що здійснюють вимірювання [14]. Слід зазначити, що АК може потенційно впливати на лабораторні тести, які спираються на реакції відновлення окиснення. Високі концентрації АК у плазмі крові (15 та 30 мг/дл) можуть спричинити помилкове підвищення рівня глюкози в цільній крові при вимірюванні певними глюкометрами [15]. Помилкове збільшення рівня натрію, калію, кальцію, креатиніну в сироватці крові, а також помилкове зниження концентрації хлориду, загального білірубину, сечової кислоти, загального холестерину, тригліцеридів, аміаку та лактату було зареєстровано при концентрації АК у сироватці крові 12 ммоль/л навіть на стандартних лабораторних аналізаторах [16]. Однак, якщо використовувати для аналізу технологію гексокінази, показники крові з основної метаболічної панелі зазвичай є адекватними [17]. Слід особливо подбати про те, щоб забезпечити точний рівень глюкози в крові перед початком будь-якої інсулінотерапії, з урахуванням ризику виникнення гіпоглікемії через неправильне дозування інсуліну за артефактичних показань глюкометра.

Функції вітаміну С

Численні фізіологічні ролі АК залежать від її здатності бути донором електронів або відновлювачем. У цій якості АК є потужним антиоксидантом, що безпосередньо очищує вільні радикали кисню, а також перешкоджає утворенню нових вільних радикалів завдяки супресивним впливам на шляхи НАДФ-оксидази, ксантиноксидази [18]. Низький потенціал відновлення електронів як АК, так і його продукту одноелектронного окиснення, аскорбіл радикалу, дозволяє їм знижувати більшість клінічно важливих радикалів та окиснювачів. Дегідроаскорбінова кислота, продукт двоелектронного окиснення АК, переміщується через транспортер GLUT1 в мітохондрії, де перетворюється на АК і діє як потужний антиоксидант, що обмежує окисне пошкодження мітохондрій [19]. Вітамін С є також кофактором для численних біологічних реакцій, відіграє вирішальну роль у нейротрансмісії та нейромодуляції [20]. Крім того, АК відіграє критичну роль у захисті організму від інфекцій, збільшуючи бактеріальне знищення, захищаючи господаря від окиснювального пошкодження, зберігаючи мітохондріальну та метаболічну функції, модулюючи запальну відповідь, обмежуючи пошкодження органів [18, 21, 22]. Показано, що АК підсилює хемотаксис нейтрофілів, фагоцитоз і, отже, мікробний кліренс [23], регулює бактерицидну активність макрофагів та супресує активацію NF-κB через пригнічення фосфорилування інгібіторної каппа-В кінази (IκB кінази), тим самим зменшуючи продукування прозапальних медіаторів (наприклад, ФНП-альфа) [24]. Крім того, АК сприяє проліферації Т-клітин та природних клітин-кілерів і модулює їх функції [25]. У дослідженнях впливу АК на В-клітини виявлено суперечливі дані щодо проліферації та диференціювання [25]. Вітамін С індукуює вироблення антитіл у лімфоцитах людини та морських свинок [26]. Нарешті, АК запобігає імуносупресії, спричиненій сепсисом, імовірно внаслідок зменшення апоптозу лімфоцитів та моноцитів [27].

Вітамін С також покращує мікроциркуляцію, пригнічуючи експресію міжклітинної молекули адгезії-1, індукованої ФНП, тим самим зменшуючи адгезивність лейкоцитів [10].

Крім того, АК місцево підвищує біосинтез колагену у шкірі здорових добровольців [28], забезпечуючи належне складання ланцюга проколагену [4]. Ендотеліальна функція та мікроциркуляційний потік зберігаються завдяки сприянню АК синтезу колагену та його впливу на щільність з'єднань між ендотеліальними та епітеліальними клітинами [4].

Вітамін С є кофактором у синтезі карнітину — молекули, що сприяє проникненню жирних кислот у мітохондрії, зменшує окиснювальний стрес та сприяє росту ендотелію [29]. Дефіцит карнітину пов'язаний з кардіоміопатією та нейрометаболічним захворюванням [30], може виникнути на тлі сепсису, а попередні дані свідчать про те, що інфузія L-карнітину може бути корисною для пацієнтів із септичним шоком [31].

Вітамін С також є кофактором синтезу катехоламінів і стероїдогенезу надниркових залоз [32], підвищує адренергічну передачу речовин [33]. У мишей покаутування транспортера SVCT2 призводить до помітного зниження синтезу норадреналіну, епінефрину та кортикостероїдів у наднирниках [34]. Аскорбат підсилює активність як α -адренергічних, так і β -адренергічних рецепторів через зв'язування з рецептором, тим самим посилюючи його активацію катехоламінами [35].

Аскорбінова кислота сприяє перетворенню дофаміну в норадреналін під впливом бета-гідроксилази дофаміну [35], підсилює синтез норадреналіну як шляхом рециркуляції тетрагідробіоптерину, критичного кофактора в синтезі катехоламінів, так і шляхом збільшення експресії тирозингідроксилази [36]. Крім того, АК є кофактором α -амідуючої монооксигенази пептидилгліцину, необхідної для ендогенного синтезу вазопресину [33].

Вітамін С є важливим кофактором активності моно- та діоксигеназних ферментів, що містять залізо та мідь [37]. Аскорбінова кислота знижує секрецію HMGB1 [38], який є важливим пізнім прозапальним цитокином. Вітамін С може зменшити синтез та інактивувати гістамін [39], який відіграє важливу роль при сепсисі [40]. Вітамін С впливає на експресію генів, тому що є кофактором деметилювання як ДНК, так і гістонів [4]. Основні функції АК підсумовані у табл. 1.

Різні переваги АК, виявлені як у доклінічних, так і в клінічних випробуваннях, відповідно до різних систем [42]:

- Система гемостазу: покращує функцію тромбоцитів, зменшує проникність капілярів, зменшує сепсис-індуковану тромбоцитопенію.

- Імунна система: пригнічує ріст бактерій, покращує знешкодження бактерій, покращує епітеліальний бар'єр.

- Нервова система: захист нейронів від оксидантів (у великих дозах), зменшення розміру інфаркту після ішемії.

- Система травлення: зменшує запалення, пригнічує апоптоз, зменшує інфільтрацію нейтрофілами.

- Серцево-судинна система: зменшує розмір інфаркту міокарда, зменшує потребу у вазопресорах, зменшує фібриляцію передсердь, покращує ендотеліальну функцію.

- Дихальна система: зменшує час штучної вентиляції легень, зменшує захворюваність на пневмонію, зменшує запалення альвеол.

- Ниркова система: зменшує потребу в рідині, збільшує продукування сечі.

Хоча АК є найпотужнішим та найважливішим антиоксидантом у ссавців, за наявності перехідних металів (заліза та міді) АК може парадоксально асоціюватися з прооксидантною дією [43]. За наявності вільного заліза АК може відновлювати його до двохвалентної форми. Потім ця форма вступає в реакцію типу Fenton з пероксидом водню, призводячи до гідроксильних або гідроксилородоподібних реакцій. Вітамін С може генерувати активні форми кисню в експериментах *in vitro*, культури клітин або при інкубації тканин, де можуть існувати вільні іони металів [43]. Зазвичай залізо щільно зв'язується з білком і не існує у вільній формі. Однак в таких умовах, як гіпоксія (ішемія-реперфузія) та сепсис, вільне залізо може вивільнятися з феритину. Крім того, сепсис асоціюється з гемолізом і вивільненням вільного гема. Вільний гем може бути сильно цитотоксичним за наявності прозапальних медіаторів [44]. Атом двохвалентного заліза, що міститься в його кільці протопорфірину IX, може сприяти продукуванню вільних радикалів. За наявності вільного заліза або вільного гема та залежно від дози АК і термінів введення дози відносно ініціації події АК може діяти як антиоксидант або прооксидант. Ця концепція була продемонстрована в моделі ішемії-реперфузії печінки, де М. Seo і S. Lee продемонстрували, що введення 30 та 100 мг/кг АК зменшує маркери окиснювального пошкодження, тоді як ці маркери збільшувались при дозі 300 і 1000 мг/кг [45]. Аналогічно, у моделі печінкової ішемії-реперфузії S. Park зі співавторами продемонстрували, що окиснювальне пошкодження послаблюється при концентрації АК 0,25 та 0,5 мМ, проте посилюється при концентрації 2 мМ [46]. Ця концепція додатково підтримується низкою досліджень з використанням моделі ішемії-реперфузії із зупинкою серця. У двох дослідженнях на мишах застосування АК у дозі 50 та 100 мг/кг внутрішньовенно (в/в) зменшило пошкодження міокарда, покращивши неврологічний результат та рівень виживання [47, 48]. Однак, використовуючи подібну модель, J. Motl зі співавторами повідомили, що доза 250 мг/кг є шкідливою [49].

За відсутності вільного заліза чи гема АК діє як окиснювач лише у надзвичайно високих фармакологічних дозах (> 100 г), коли застосовується як допоміжне лікування у хворих на рак [50]. Повторні внутрішньовенні ін'єкції АК 750–7500 мг/добу протягом шести днів у здорових добровольців не викликали зміни прооксидантних маркерів у плазмі [51].

Застосування вітаміну С в експерименті

До плейотропних функцій АК, що мають відношення до критичних станів, зараховують її імуністимулюючі, антиоксидантні та потенційні антимутагенні ефекти [52]. З огляду на це проводяться численні експериментальні дослідження для підтвердження можливостей застосування АК у клінічній практиці.

Y. Gao зі співавт., використовуючи модель сепсису лігуванням і пункцією сліпої кишки (cecal ligation and puncture, CLP) у звичайних мишей та мишей із браком GULO, продемонстрували більшу виживаність звичайних мишей [27]. Однак смертність знизилася майже до нуля в обох групах мишей, яких лікували АК парентерально. Це дослідження демонструє корисну роль як ендогенно виробленої, так і екзогенної (терапевтичної) АК при сепсисі. J. Arnot зі співавт. повідомили, що у подібній моделі рівень аскорбату в плазмі швидко знизився на 50 %, що було пов'язано зі збільшенням концентрації аскорбату в сечі на 1000 % [53], а введення АК відновлювало артеріальний тиск та мікросудинну перфузію [54], покращувало виживання внаслідок зміни пригнічуючої функції регуляторних Т-клітин [27]. Експериментальні дані також показали, що АК зменшує прозапальні та прокоагулянтні зміни, що індукують ураження судин легень при сепсисі [55], і зберігає їх бар'єрну функцію

[56]. В іншому дослідженні на тваринах (щури із сепсисом) B. Bark зі співавт. досліджували гіпотезу, що АК зменшує втрати об'єму плазми при сепсисі. Проте вони не виявили значних відмінностей в обсязі плазми або у фізіологічних показниках, але визначили більше вироблення сечі при одноразових болюсних дозах (200 мг/кг) порівняно з контрольною групою [57].

Біологічні властивості АК посилюються синергічно при поєднанні з іншими агентами (антибіотиками, кортикостероїдами, тіаміном). S. Dey і B. Bishayi [58] оцінювали АК в поєднанні з антибіотиками (офлоксацин і хлорамфенікол) для знищення *S. aureus* мишачими перитонеальними макрофагами. У цій моделі знищення бактерій було значно посилене, коли мишачі перитонеальні макрофаги попередньо інкубували з АК, а потім обробляли антибіотиками, порівняно з дією тільки антибіотиків. Крім того, інкубування з АК зменшило вироблення прозапальних цитокінів, включаючи ФНП- α ,

Таблиця 1. Плейотропні фізіологічні функції вітаміну С [41]

Основні функції вітаміну С	
Ключовий антиоксидант організму	Зменшує окиснення ліпідів активними формами кисню (reactive oxygen species, ROS) нейтрофілів. Зменшує виснаження інших антиоксидантів (наприклад, вітаміну Е та глутатіону), щоб запобігти окисненню ліпідів, білків та ДНК
Біосинтез норепінефрину Біосинтез дофаміну	Кофактор дофаміну β -гідроксилази, що каталізує утворення норадреналіну з дофаміну. Підвищує активність адренорецепторів. Полегшує утилізацію кофактора ферменту тетрагідробіоптерину (BH4); обмежує швидкість гідроксилювання L-тирозину з утворенням L-DOPA
Біосинтез вазопресину	Кофактор α -амідувальної монооксигенази пептидилгліцину, що бере участь у біосинтезі вазопресину
Вміст у сполучній тканині	Життєво важливий при загоєнні ран; кофактор пропіл-3-гідроксилази, пропіл-4-гідроксилази та лізил-гідроксилази, які каталізують біосинтез проколагену та еластину. Каталізує гідроксилювання проколагену з утворенням потрійної спіралі колагену. Індукує експресію гена колагену фібробластів, стимулюючи вироблення нового колагену
Регулювання експресії клітинних генів у відповідь на гіпоксію та стрес	Необхідний для гідроксилювання (таким чином, зниження) індукованого гіпоксією фактора 1 α (Hypoxia Induced Factor 1 α , HIF-1 α) пропіл- та лізил-гідроксилазами та FIF-1 (аспарагініл гідроксилаза або фактор, що інгібує HIF-1, asparaginyl hydroxylase or factor inhibiting HIF-1). HIF-1 α — фактор транскрипції білка, який регулює сотні генів у відповідь на гіпоксію та клітинний стрес і є маркером клітинної гіпоксії з підвищеною експресією при шоківних станах
Біосинтез карнітину	Кофактор γ -бутиробетайн гідроксилази, діоксигенази, що бере участь у синтезі карнітину, який транспортує жирні кислоти в мітохондрії. L-карнітин може знижувати ФНП- α під дією ендотоксинів, впливати на ліпідний обмін та зменшувати ступінь вираженості септичного шоку
Фагоцитарна функція клітин	Сильний дефіцит АК призводить до порушення нейтрофільного фагоцитозу та продукування ROS. У ситуаціях з порушенням вироблення ROS нейтрофілами АК підсилює гексозомонофосфатний шунт та антигілозалежну клітинну цитотоксичність, що призводить до посилення знешкодження бактерій. Поліпшує хемотаксис. Накопичення в нейтрофілах може захистити їх від нейтрофіл-залежних окиснювальних вибухів. Зменшує запалення і ROS через ослаблення активації NF- κ B
Запалення: кліренс імунних клітин	Сприяє апоптозу нейтрофілів замість некрозу шляхом активації білків каспази-3. Показано, що внутрішньовенне введення високої дози АК зменшує кількість вільно циркулюючої ДНК (наслідок утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (NET) або NETosis), і вона може брати участь в органічній недостатності при сепсисі
Лімфоцитарна функція	Може сприяти проліферації, диференціюванню та дозріванню лімфоцитів
Епігенетична модуляція	Кофактор для десяти-одинадцяти транслокаційних ферментів та Jumonji-C-вміщуючих гістонових деметилаз (Jumonji-C domain-containing histone demethylases, JHDM); АК підвищує ферментативну активність обох, що призводить до посилення деметилювання ДНК та деметилювання гістону відповідно, що контролює транскрипцію генів та активацію або репресію генів
Пряма антимікробна активність	Високі концентрації безпосередньо пригнічують ріст бактерій і виявляють бактерицидну активність <i>in vitro</i>
Медіатори запалення	Модулює вироблення цитокінів і може знижувати рівень циркулюючого гістаміну
Ендотеліальна функція	Високі дози АК знижують циркулюючий тромбомодулін, рецептор білка ендотеліальної мембрани для тромбіну, який перетворює тромбін в антикоагулянт, здатний активувати білок С. Знижує рівень у плазмі Syndecan-1, побічного продукту шедінгу ендотеліального глікокаліксу
Функція тромбоцитів і тромбоз	Змінює окисні стани тромбоцитів, пригнічуючи експресію ліганда CD40 на поверхні тромбоцитів. Тривалий вплив високих доз АК на тромбоцити збільшує рівні тромбоксану B ₂ і простагландину E ₂ . Високі дози АК стабілізують рівні ADAMTS13 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13) та його активність з розщеплення фактора von Willebrand

інтерферон- γ та інтерлейкін-6, і маркерів запалення, зокрема індуктибельну синтазу оксиду нітрогену (iNOS) і циклооксигеназу-2. Аналогічно, N. Varabutis зі співавт. продемонстрували, що комбінація АК та кортикостероїдів захищала легеневі ендотеліальні клітини від індукованої ліпополісахаридом загибелі клітин при застосуванні у комбінації, але не при призначенні самостійно [59].

Травма та геморагічний шок можуть призвести до значної коагулопатії та запалення, що збільшує смертність та кількість ускладнень. З огляду на антиоксидантну дію АК тривалий час оцінювалась як захисний засіб для пом'якшення впливу на прозапальні та прокоагулянтні шляхи, викликані травмою та геморагічним шоком [60]. У моделі гострого геморагічного шоку у свиней тварин рандомізували для отримання внутрішньовенно звичайного фізіологічного розчину, низької (50 мг/кг) або високої дози АК (200 мг/кг). У групі тварин, які отримували звичайний фізіологічний розчин (контроль), спостерігалися значно тяжчі ураження органів, підтверджені гістологічно, підвищені показники гострого пошкодження легень та рівні мРНК IL-1 β , IL-8, ФНП- α , інгібітора-1 активації плазміногену і тканинного фактора, порівняно з групами, які отримували АК. Крім того, у групі з АК спостерігалася лише незначна корекція коагулопатії порівняно з групою звичайного фізіологічного розчину [60]. Аналогічно, у шурячій моделі геморагічного шоку показано, що введення АК (низька доза 100 мг/кг або висока доза 500 мг/кг) послаблює ураження нирок, можливо, за допомогою механізму, опосередкованого SIRT1 (Sirtuin 1). Рівні креатиніну в сироватці крові, азоту сечовини, ФНП- α та IL-1 β були нижчими у групі з АК порівняно з контрольною групою. І навпаки, рівень гемооксигенази-1 (HO-1), білка стрес-відповіді, який, як вважається, відіграє ключову роль у захисті від окиснювального пошкодження легень, був вищим у нирках тварин, які отримували АК. Цей ефект не залежав від уведеної дози АК [61].

Ще одне дослідження впливу АК (100 мг/кг) на функцію нирок виявило зменшення експресії індукованої дендритними клітинами міжклітинної адгезії молекули-3, яка захоплює неінтегріновий білок у трубчастих епітеліальних клітинах нирок шурів. Вважається, що рівні цього білка корелюють із виникненням ураження нирок. Також було встановлено, що введення АК до ресусцитації зменшує вироблення прозапальних цитокінів, що пом'якшує ураження нирок [62]. Ще в одній шурячій моделі геморагічного шоку виявили, що лікування АК індуквало експресію HO-1 у різних тканинах, включаючи нирки, легені та печінку, зі зменшенням ураження органів та прозапальної реакції [63]. Можливо, що попереднє лікування АК в умовах геморагічного шоку захищає епітелій кишківника внаслідок зниження експресії запальних цитокінів і нейтрофільної інфільтрації. Вважається, що цей ефект був опосередкований HO-1 і був скасований фармакологічним гальмуванням HO-1 [64]. Дослідження свідчать, що попереднє введення шурам АК (1 мг/100 г або 5 мг/100 г) зменшує кровотечу зі слизової шлунка після індукції геморагічного шоку та ретрансфузії [65]. Також комбінація прийому АК (50 мг/кг на добу протягом 3 діб) до індукції крово-

течі разом із внутрішньовенною інфузією АК (50 мг/кг) після кровотечі покращила серцево-судинні параметри, такі як артеріальний тиск і функцію лівого шлуночка, а також зменшила вироблення вільних радикалів у шурячій моделі геморагічної гіпотензії [66]. Ці корисні ефекти АК відрізняються від результатів, отриманих у шурячій моделі травми печінки та геморагічного шоку, в яких попереднє введення АК (10 мг/кг) не покращило одужання тварин після реанімації [67]. Аналогічно, дослідження виживання шурів з геморагічним шоком не показало різниці, коли для реанімації вводили розчин Рінгера лактат плюс АК (50 мг/кг), порівняно із самим розчином Рінгера лактату [68]. Ці доклінічні дослідження вказують на безліч механізмів, за допомогою яких АК може бути антиоксидантом при геморагічному шоці і, таким чином, може забезпечити захист органів. Однак доказів, що свідчать на користь АК щодо виживання, немає. Також немає даних про дослідження на людях, які б демонстрували клінічну користь введення АК як доповнення до лікування травм і геморагічного шоку.

У моделі гризунів при опіковій травмі виявилося, що високі дози АК покращують дисфункцію мікросудинного бар'єра, не впливаючи на активацію лейкоцитів [69]. У дослідженні морських свинок із 70% опіками третього ступеня, які отримували високу дозу АК (170, 340 та 680 мг/кг на добу), потреби в рідині були значно знижені при збереженні стабільного серцевого викиду [70]. Під час дослідження собак з опіковими травмами прийом АК (14 мг/кг на годину) зменшив пероксидне окиснення ліпідів і витік білків та рідини з мікросудин [70]. Дослідження опіку в овець надало додаткові докази того, що високі дози АК (250 мг/кг болюсно плюс 15 мг/кг на годину) можуть зменшити потребу в рідині та пероксидне окиснення ліпідів, а також покращити антиоксидантний статус [71]. Вітамін С є кофактором синтезу колагену, мітогеном для фібробластів, і, як вважають, позитивно модулює прозапальну передачу сигналів і розршення запалення, що виникають у поранених ложах [72]. Додаток АК у дефіцитних мишей сприяє загоєнню ран через посилене відкладання матриксу та проліферацію фібробластів [72], запобігання дефосфорилюванню окклюдину [10].

Плейотропна дія АК [73], що враховується при ішемічно-реперфузійному пошкодженні: очищує вільні радикали від супероксиду (O_2^-); інгібує активацію ксантиноксидази та NADPH-оксидази; захищає мітохондрії від окисного стресу, спричиненого посиленням витоком електронів з дисфункціонального ланцюга транспорту електронів; відновлює тетрагідробіоптерин (BH4) з дигідробіоптерину (BH2), відновлюючи активність ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) та збільшуючи біодоступність eNO; пригнічує активацію індуктибельної NOS (iNOS), запобігаючи рясному продукуванню iNO та генерації пероксинітриду (ONOO $^-$); видаляє ONOO $^-$, запобігаючи втраті тісних з'єднань ендотелію; відновлює α -токоферол, який захищає від пероксидного окиснення ліпідів.

Л. Нео зі співавт. продемонстрували, що АК суттєво зменшує оксидативне пошкодження міокарда, послаблює апоптоз та підтримує функціональну цілісність мітохондрій, обмежуючи перевантаження кальцієм та інгібуючи відкриття перехідних пор мітохондріальної

проникності (mPTR) [74]. Ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда може спричинити чотири типи тяжкої серцевої дисфункції: летальну реперфузійну травму (інфаркт), реперфузійну аритмію, мікросудинне ураження (феномен *no-reflow*, невідновлення кровотоку) та скорочувальну дисфункцію (оглушення міокарда). Пошкодження від реперфузії становить до 50 % кінцевого інфаркту міокарда. У дослідженнях на тваринах високі дози в/в АК переважно зменшували розмір інфаркту [75–78]. Однак деякі дослідження не показали зменшення [79–81] або лише зменшення серця при діабеті [82], або коли АК вводили в окисненій формі ДГСК [83] або в поєднанні з глутатионом [84]. Ішемічно-реперфузійна аритмія сприяє безлічі епізодів раптової смерті у людини [85]. Вибух АФК, викликаний реперфузією, призводить до пероксидного окиснення ліпідів у клітинній мембрані, що може призвести до притоку кальцію через пошкоджену сарколему. Крім того, АФК гальмують поглинання кальцію в саркоплазматичному ретикулумі. Ці фактори збільшують рівень внутрішньоклітинного вільного кальцію, що може призвести до аномального утворення/проведення імпульсу та виникнення аритмії. Висока доза в/в вітаміну С зменшувала реперфузійні аритмії, такі як шлуночкова фібриляція, шлуночкова тахікардія та передчасні шлуночкові комплекси [86], хоча не всі зміни були суттєвими [85]. У деяких дослідженнях значне зниження спостерігалось лише тоді, коли АК поєднувалася з дефероксаміном [86] або глутатионом [84]. Постішемічна реперфузія викликає набухання ендотеліальних клітин і блеббінг люмінальної мембрани в мікроциркуляції міокарда. Ці фактори сприяють зменшенню мікроциркуляторного потоку (*'no-reflow' phenomenon*). Крім того, міоцити, що набухли, стискають сусідні капіляри. Вітамін С запобігав набуханню клітин ендотелію та міоцитів і зменшував блеббінг мембран [87]. Навіть коли пошкодження не є необоротним і коронарний кровотік повністю відновлюється після ішемії міокарда, скорочувальна дисфункція може зберігатися після реперфузії (оглушення міокарда). Це може призвести до систолічної та діастолічної недостатності та навіть кардіогенного шоку. Вітамін С покращував функцію лівого шлуночка у багатьох [76, 77, 82], хоча не в усіх дослідженнях [79].

Ефект високої дози в/в вітаміну С при системній ішемічно-реперфузійній травмі після зупинки серця досліджувався лише у трьох доклінічних дослідженнях, а не в клінічних умовах. У всіх дослідженнях використовували шурячу модель фібриляції шлуночків та ураження електричним струмом. Під час зупинки серця міокард уражений не тільки основною ішемічною хворобою серця та ішемічно-реперфузійним пошкодженням, а й фібриляцією шлуночків та електричним шоком. Отримана травма міокарда є важливою причиною внутрішньолікарняної смертності після серцевої зупинки. Дози ураження електричним струмом, які застосовуються у моделях зупинки серця шурів, є великими при перенесенні на людину на ваговій основі. У двох дослідженнях на шурах АК (50 та 100 мг/кг в/в) зменшила ураження міокарда та покращила виживаність та неврологічні результати [88, 89]. Окиснювальний стрес міокарда, оцінений за концентраціями малонового діальдегіду, був значно знижений. Ці сприят-

ливі ефекти спостерігалися не тільки при введенні АК на початку серцево-легеневої реанімації, але і при введенні після повернення спонтанного кровообігу. Водночас дослідження, яке використовувало як АК, так і ідегідраскорбат, окиснену форму АК, у значно більшій дозі (250 мг/кг в/в), виявило гіршу чутливість до реанімації [49].

Висновки

З огляду на важливу роль вітаміну С в організмі після багатьох експериментів *in vitro* та *in vivo* є велика кількість правдоподібних даних щодо захисного впливу АК при різноманітних критичних станах. Тільки при парентеральному застосуванні високої дози дефіцит АК можна скорегувати ефективно. Вітамін С знову стає центром інтенсивного інтересу щодо його ролі в лікуванні тяжких пацієнтів.

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

Внесок авторів у підготовку статті: С.М. Чуклін — дизайн роботи, пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; С.С. Чуклін — пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті.

Список літератури

1. Drouin G., Godin J.-R., Pagé B. The genetics of vitamin C loss in vertebrates. *Curr. Genom.* 2011. Vol. 12. P. 371-378.
2. Lachapelle M.Y., Drouin G. Inactivation dates of the human and guinea pig vitamin C genes. *Genetica.* 2011. Vol. 139. P. 199-207.
3. Pauling L. Evolution and the need for ascorbic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1970. Vol. 67. P. 1643-1648.
4. May J.M., Harrison F.E. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid. Redox Signal.* 2013. Vol. 19. P. 2068-2083.
5. Granger M., Eck P. Dietary vitamin C in human health. *Adv. Food Nutr. Res.* 2018. Vol. 83. P. 281-310.
6. Daruwala R., Song J., Koh W.S. et al. Cloning and functional characterization of the human sodium-dependent vitamin C transporters hSVCT1 and hSVCT2. *FEBS Lett.* 1999. Vol. 460. P. 480-484.
7. Tsukaguchi H., Tokui T., Mackenzie B. et al. A family of mammalian Na⁺-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature.* 1999. Vol. 399. P. 70-75.
8. Corpe C.P., Eck P., Wang J. et al. Intestinal dehydroascorbic acid (DHA) transport mediated by the facilitative sugar transporters, GLUT2 and GLUT8. *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. P. 9092-9101.
9. Kuhn V., Diederich L., Keller T.C.S. et al. Red blood cell function and dysfunction: Redox regulation, nitric oxide metabolism, anemia. *Antioxid. Redox Signal.* 2017. Vol. 26. P. 718-742.
10. Berger M.M., Oudemans-van Straaten H.M. Vitamin C supplementation in the critically ill patient. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2015. Vol. 18. P. 193-201.
11. Savini I., Rossi A., Pierro C. et al. SVCT1 and SVCT2: key proteins for vitamin C uptake. *Amino Acids.* 2008. Vol. 34. P. 347-355.
12. Levine M., Conry-Cantilena C., Wang Y. et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 3704-3709.
13. Padayatty S.J., Sun H., Wang Y. et al. Vitamin C pharmacokinetics: Implications for oral and intravenous use. *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 140. P. 533-537.
14. Hager D.N., Martin G.S., Sevransky J.E., Hooper M.H. Glucometry when using vitamin C in sepsis: A note of caution. *Chest.* 2018. Vol. 154. P. 228-229.
15. Cho J., Ahn S., Yim J. et al. Influence of vitamin C and maltose on the accuracy of three models of glucose meters. *Ann. Lab. Med.* 2016. Vol. 36(3). P. 271-274.

16. Meng Q.H., Irwin W.C., Fesser J., Massey K.L. Interference of ascorbic acid with chemical analytes. *Ann. Clin. Biochem.* 2005. Vol. 42 (Pt 6). P. 475-477.
17. Smith K.E., Brown C.S., Manning B.M. et al. Accuracy of Point of Care Blood Glucose Level Measurements in Critically Ill Patients with Sepsis Receiving High-Dose Intravenous Vitamin C. *Pharmacotherapy.* 2018. Vol. 38. P. 1155-1161.
18. Moskowitz A., Andersen L.W., Huang D.T. et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit. Care.* 2018. Vol. 22. P. 283.
19. Lowes D.A., Webster N.R., Galley H.F. Dehydroascorbic acid as pre-conditioner: Protection from lipopolysaccharide induced mitochondrial damage. *Free Radic. Res.* 2010. Vol. 44. P. 283-292.
20. Yimcharoen M., Kittikunnathum S., Suknikorn C. et al. Effects of ascorbic acid supplementation on oxidative stress markers in healthy women following a single bout of exercise. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2019. Vol. 16. P. 2.
21. Marik P.E. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients.* 2018. Vol. 10. P. 1762.
22. Marik P.E. Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 189. P. 63-70.
23. Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017. Vol. 9. P. 1211.
24. Padayatty S.J., Levine M. Vitamin C physiology: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral. Dis.* 2016. Vol. 22. P. 463-493.
25. Van Gorkom G.N.Y., Klein Wolterink R.G.J., Van Elsen C.H.M.J. et al. Influence of Vitamin C on Lymphocytes: An Overview. *Antioxidants.* 2018. Vol. 7. E41.
26. Tanaka M., Muto N., Gohda E., Yamamoto I. Enhancement by ascorbic acid 2-glucoside or repeated additions of ascorbate of mitogen-induced IgM and IgG productions by human peripheral blood lymphocytes. *Jpn. J. Pharmacol.* 1994. Vol. 66. P. 451-456.
27. Gao Y.L., Lu B., Zhai J.H. et al. The parenteral vitamin C improves sepsis and sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome via preventing cellular immunosuppression. *Mediators Inflamm.* 2017. Vol. 2017. P. 4024672.
28. Nussgens B.V., Humbert P., Rougier A. et al. Stimulation of collagen biosynthesis by topically applied vitamin C. *Eur. J. Dermatol.* 2002. Vol. P. 12. XXXII-XXXIV.
29. Teuwen L.A., Draoui N., Dubois C., Carmeliet P. Endothelial cell metabolism: an update anno 2017. *Curr. Opin. Hematol.* 2017. Vol. 24. P. 240-247.
30. Wang Z.Y., Liu Y.Y., Liu G.H. et al. L-Carnitine and heart disease. *Life Sci.* 2018. Vol. 194. P. 88-97.
31. Puskasik M.A., Kline J.A., Krabill V. et al. Preliminary safety and efficacy of L-carnitine infusion for the treatment of vasopressor-dependent septic shock: A randomized control trial. *JPEN.* 2014. Vol. 38. P. 736-743.
32. Oudemans-van Straaten H.M., Spoelstra-de Man A., de Waard M.C. Vitamin C revisited. *Crit. Care.* 2014. Vol. 18. P. 460.
33. Carr A.C., Shaw G., Fowler A.A., Natarajan R. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis — a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? *Crit. Care.* 2015. Vol. 19. P. 418.
34. Bornstein S.R., Yoshida-Hiroi M., Sotiriou S. et al. Impaired adrenal catecholamine system function in mice with deficiency of the ascorbic acid transporter (SVCT2). *FASEB J.* 2003. Vol. 17. P. 1928-1930.
35. Dillon P.F., Root-Bernstein R., Robinson N.E. et al. Receptor-mediated enhancement of beta adrenergic drug activity by ascorbate in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2010. Vol. 5. e15130.
36. May J.M., Qu Z.C., Meredith M.E. Mechanisms of ascorbic acid stimulation of norepinephrine synthesis in neuronal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 426. P. 148-152.
37. Wilson J.X. Evaluation of vitamin C for adjuvant sepsis therapy. *Antioxid. Redox Signal.* 2013. Vol. 19. P. 2129-2140.
38. Kim S.R., Kim Y.M., Park E.J. et al. Ascorbic acid reduces HMGB1 secretion in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 cells and improves survival rate in septic mice by activation of Nrf2/HO-1 signals. *Biochem. Pharmacol.* 2015. Vol. 95. P. 279-289.
39. Hagel A.F., Layritz C.M., Hagel W.H. et al. Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2013. Vol. 386. P. 789-793.
40. Hattori M., Yamazaki M., Ohashi W. et al. Critical role of endogenous histamine in promoting end-organ tissue injury in sepsis. *Intensive Care Med. Exp.* 2016. Vol. 4. P. 36.
41. Kashiouris M.G., L'Heureux M., Cable C.A. et al. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients.* 2020. Vol. 12. P. 292.
42. Langlois P.L., Lamontagne F.L. Vitamin C for the critically ill: Is the evidence strong enough? *Nutrition.* 2019. Vol. 60. P. 185-190.
43. Carr A., Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J.* 1999. Vol. 13. P. 1007-1024.
44. Larsen R., Gozzelino R., Jeney V. et al. A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis. *Sci. Transl. Med.* 2010. Vol. 2. 51ra71.
45. Seo M.Y., Lee S.M. Protective effect of low dose of ascorbic acid on hepatobiliary function in hepatic ischemia/reperfusion in rats. *J. Hepatol.* 2002. Vol. 36. P. 72-77.
46. Park S.W., Lee S.M. Antioxidant and prooxidant properties of ascorbic acid on hepatic dysfunction induced by cold ischemia/reperfusion. *Eur. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 580. P. 401-406.
47. Manzella J.P., Roberts N.J. Human macrophage and lymphocyte responses to mitogen stimulation after exposure to influenza virus, ascorbic acid, and hyperthermia. *J. Immunol.* 1979. Vol. 123. P. 1940-1944.
48. Siegel B.V. Enhancement of interferon production by poly(rI)-poly(rC) in mouse cell cultures by ascorbic acid. *Nature.* 1975. Vol. 254. P. 531-532.
49. Motl J., Radhakrishnan J., Ayoub I.M. et al. Vitamin C compromises cardiac resuscitability in a rat model of ventricular fibrillation. *Am. J. Ther.* 2014. Vol. 21. P. 352-357.
50. Levine M., Padayatty S.J., Espey M.G. Vitamin C: A concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Adv. Nutr.* 2011. Vol. 2. P. 78-88.
51. Muhlhofer A., Mrosek S., Schlegel B. et al. High-dose intravenous vitamin C is not associated with an increase of pro-oxidative biomarkers. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 58. P. 1151-1158.
52. Dennis J.M., Witting P.K. Protective Role for Antioxidants in Acute Kidney Disease. *Nutrients.* 2017. Vol. 9. E718.
53. Armour J., Tyml K., Lidington D., Wilson J.X. Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat. *J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 90. P. 795-803.
54. Tyml K., Li F., Wilson J.X. Delayed ascorbate bolus protects against maldistribution of microvascular blood flow in septic rat skeletal muscle. *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33. P. 1823-1828.
55. Fisher B.J., Seropian I.M., Kraskauskas D. et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2011. Vol. 39. P. 1454-1460.
56. Fisher B.-J., Kraskauskas D., Martin E.J. et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2012. Vol. 303. L20-32.
57. Bark B.P., Grände P.-O. The effect of vitamin C on plasma volume in the early stage of sepsis in the rat. *Intensive Care Med. Exp.* 2014. Vol. 2. P. 11.
58. Dey S., Bishayi B. Killing of S.aureus in murine peritoneal macrophages by Ascorbic acid along with antibiotics Chloramphenicol or Ofloxacin: Correlation with inflammation. *Microbial. Pathogenesis.* 2018. Vol. 115. P. 239-250.
59. Barabutis N., Khangoora V., Marik P.E. et al. Hydrocortisone and Ascorbic Acid synergistically protect and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction. *Chest.* 2017. Vol. 152. P. 954-962.
60. Reynolds P.S., Fisher B.J., McCarter J. et al. Interventional vitamin C: A strategy for attenuation of coagulopathy and inflammation in a swine multiple injuries model. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2018. Vol. 85. S. 57-67.
61. Qi M.Z., Yao Y., Xie R.L. et al. Intravenous Vitamin C attenuates hemorrhagic shock-related renal injury through the induction of SIRT1 in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. Vol. 501. P. 358-364.
62. Ma L., Fei J., Chen Y. et al. Vitamin C Attenuates Hemorrhagic Shock-induced Dendritic Cell-specific Intercellular Adhesion Molecule 3-grabbing Nonintegrin Expression in Tubular Epithelial Cells and Renal Injury in Rats. *Chin. Med. J.* 2016. Vol. 129. P. 1731-1736.
63. Zhao B., Fei J., Chen Y. et al. Vitamin C treatment attenuates hemorrhagic shock related multi-organ injuries through the induction of heme oxygenase-1. *BMC Complement Altern. Med.* 2014. Vol. 14. P. 442.
64. Zhao B., Fei J., Chen Y. et al. Pharmacological preconditioning with vitamin C attenuates intestinal injury via the induction of heme oxygenase-1 after hemorrhagic shock in rats. *PLoS One.* 2014. Vol. 9. e99134.
65. Ekman T., Risberg B., Bagge U. Ascorbate reduces gastric bleeding after hemorrhagic shock and retransfusion in rats. *Eur. Surg. Res.* 1994. Vol. 26. P. 187-193.
66. Bhandari B., Kohli S.K., Lal V. Protective role of ascorbic acid in hemorrhage-induced cardiovascular depression. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2014. Vol. 58. P. 371-375.

67. Minor T., Niessen F., Klauke H., Isselhard W. No evidence for a protective effect of ascorbic acid on free radical generation and liver injury after hemorrhagic shock in rats. *Shock*. 1996. Vol. 5. P. 280-283.
68. Daughters K., Waxman K., Gassel A., Zommer S. Anti-oxidant treatment for shock: vitamin E but not vitamin C improves survival. *Am. Surg.* 1996. Vol. 62. P. 789-792.
69. Kremer T., Harenberg P., Hernekamp F. et al. High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats. *J. Burn. Care Res.* 2010. Vol. 31. P. 470-479.
70. Matsuda T., Tanaka H., Williams S. et al. Reduced fluid volume requirement for resuscitation of third-degree burns with high-dose vitamin C. *J. Burn Care Rehabil.* 1991. Vol. 12. P. 525-532.
71. Dubick M.A., Williams C., Eljio G.I., Kramer G.C. High-dose vitamin C infusion reduces fluid requirements in the resuscitation of burn-injured sheep. *Shock*. 2005. Vol. 24. P. 139-144.
72. Mohammed B.M., Fisher B.J., Kraskauskas D. et al. Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms. *Int. Wound J.* 2016. Vol. 13. P. 572-584.
73. Spoelstra-de Man A.M.E., Elbers P.W.G., Oudemans-van Straaten H.M. Making sense of early high-dose intravenous vitamin C in ischemia/reperfusion injury. *Critical Care*. 2018. Vol. 22. P. 70.
74. Hao J., Li W.W., Du H. et al. Role of vitamin C in cardioprotection of ischemia/reperfusion injury by activation of mitochondrial KATP channel. *Chem. Pharm.* 2016. Bull. 64. P. 548-557.
75. Okazaki T., Otani H., Shimazu T. et al. Ascorbic acid and N-acetyl cysteine prevent uncoupling of nitric oxide synthase and increase tolerance to ischemia/reperfusion injury in diabetic rat heart. *Free Radic. Res.* 2011. Vol. 45. P. 1173-1183.
76. Klein H.H., Pich S., Lindert S. et al. Combined treatment with vitamins E and C in experimental myocardial infarction in pigs. *Am. Heart J.* 1989. Vol. 118. P. 667-673.
77. Doppelfeld I.S., Parnham M.J. Experimental conditions determine effects of ascorbic acid on reperfusion injury: comparison of tissue damage with hemodynamic parameters in rat isolated hearts. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 1992. Vol. 14. P. 419-430.
78. Mickle D.A., Li R.K., Weisel R.D. et al. Myocardial salvage with trolox and ascorbic acid for an acute evolving infarction. *Ann. Thorac. Surg.* 1989. Vol. 47. P. 553-557.
79. Chatzathanasiou G.N., Nikas D.N., Katsouras C.S. et al. Combined intravenous treatment with ascorbic acid and desferrioxamine to reduce myocardial reperfusion injury in an experimental model resembling the clinical setting of primary PCI. *Hell. J. Cardiol.* 2012. Vol. 53. P. 195-204.
80. Skyschally A., Schulz R., Gres P., Korth H.G., Heusch G. Attenuation of ischemic preconditioning in pigs by scavenging of free oxyradicals with ascorbic acid. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol. 284. H698-703.
81. Nikas D.N., Chatzathanasiou G., Kotsia A. et al. Effect of intravenous administration of antioxidants alone and in combination on myocardial reperfusion injury in an experimental pig model. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2008. Vol. 69. P. 423-439.
82. Okazaki T., Otani H., Shimazu T. et al. Ascorbic acid and N-acetyl cysteine prevent uncoupling of nitric oxide synthase and increase tolerance to ischemia/reperfusion injury in diabetic rat heart. *Free Radic. Res.* 2011. Vol. 45. P. 1173-1183.
83. Guaiquil V.H., Golde D.W., Beckles D.L., Vitamin C inhibits hypoxia-induced damage and apoptotic signaling pathways in cardiomyocytes and ischemic hearts. *Free Radic. Biol. Med.* 2004. Vol. 37. P. 1419-1429.
84. Gao F., Yao C. L., Gao E. et al. Enhancement of glutathione cardioprotection by ascorbic acid in myocardial reperfusion injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 301. P. 543-550.
85. Tan D.X., Manchester L.C., Reiter R.J. et al. Ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in the isolated rat heart: prevention by melatonin. *J. Pineal. Res.* 1998. Vol. 25. P. 184-191.
86. Karahaliou A., Katsouras C., Koulouras V. et al. Ventricular arrhythmias and antioxidative medication: experimental study. *Hell. J. Cardiol.* 2008. Vol. 49. P. 320-328.
87. Molyneux C.A., Glyn M.C., Ward B.J. Oxidative stress and cardiac microvascular structure in ischemia and reperfusion: the protective effect of antioxidant vitamins. *Microvasc. Res.* 2002. Vol. 64. P. 265-277.
88. Tsai M.S., Huang C.H., Tsai C.Y. et al. Ascorbic acid mitigates the myocardial injury after cardiac arrest and electrical shock. *Intensive Care Med.* 2011. Vol. 37. P. 2033-2040.
89. Tsai M.S., Huang C.H., Tsai C.Y. et al. Combination of intravenous ascorbic acid administration and hypothermia after resuscitation improves myocardial function and survival in a ventricular fibrillation cardiac arrest model in the rat. *Acad. Emerg. Med.* 2014. Vol. 21. P. 257-265.

Отримано/Received 11.08.2020

Рецензовано/Revised 20.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 30.08.2020

S.M. Chuklin, S.S. Chuklin
Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

Vitamin C in critical conditions: from bench to bedside (part 1)

Abstract. Vitamin C (ascorbic acid) plays an important physiological role in numerous metabolic functions. It is also a cofactor in the synthesis of important substances, in particular catecholamines and vasopressin. A decrease in the level of ascorbic acid has been noted in various diseases, often accompanying the severity of the patient's state. The aim of this article is to review the current knowledge on the physiological role of vitamin C and the experi-

mental evidences of its use in critically ill surgical patients. The pharmacodynamics of ascorbic acid, the possibility of using high doses of vitamin C are also considered. MEDLINE database on the PubMed platform was used to search for the literature sources with key words: vitamin C, sepsis, shock, trauma, burns.

Keywords: vitamin C; pharmacokinetics; physiological role; sepsis; shock; trauma; burns

Чуклин С.Н., Чуклин С.С.
Львовская областная клиническая больница, г. Львов, Украина

Витамин С при критических состояниях: от эксперимента к клинике (часть 1)

Резюме. Витамин С (аскорбиновая кислота) играет важную физиологическую роль в многочисленных метаболических функциях. Он также является кофактором в синтезе важных веществ, в частности катехоламинов и вазопрессина. Снижение уровня аскорбиновой кислоты отмечено при различных заболеваниях и часто сопровождается тяжелое состояние больного. Целью этой статьи является обзор современных представлений о физиологической роли витамина С и экспериментального обо-

снования его применения при критических состояниях у хирургических больных. Рассматривается также фармакодинамика аскорбиновой кислоты, возможность применения высоких доз витамина С. Для поиска литературных источников использовалась база MEDLINE на платформе PubMed по ключевым словам: витамин С, сепсис, шок, травма, ожоги.

Ключевые слова: витамин С; фармакокинетика; физиологическая роль; сепсис; шок; травма; ожоги

УДК 616-071.2/079.5:616.12-008.313.315-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223714>Кріштафор Д.А.^{1,2}, Кріштафор А.А.¹, Станін Д.М.¹¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна² КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова», м. Дніпро, Україна

Діаметр зіниць при смерті мозку або клінічній смерті: наскільки надійний критерій?

Резюме. Розширення зіниць традиційно вважається однією з основних ознак клінічної смерті і смерті мозку. Однак в клінічній практиці нерідко навіть після настання біологічної смерті діаметр зіниць залишається середнім. Оцінка діаметру зіниць не входить у сучасні протоколи серцево-легеневої реанімації і діагностики смерті мозку.

Ключові слова: зіниці; діаметр зіниць; смерть мозку

Розширення зіниць традиційно вважається однією із основних ознак клінічної смерті [1]. Те ж саме стосується діагностики смерті мозку [2]. Але у клінічній практиці можна спостерігати зіниці середнього розміру або навіть міоз у пацієнтів з підтвердженою відсутністю кровотоку у мозкових артеріях, у пацієнтів в стані клінічної смерті та навіть після появи трупних плям. Наведемо два таких випадки.

Жінка 27 років, збита автомобілем, отримала тяжку політравму: забій головного мозку тяжкого ступеня з переломом кісток скеліття та основи черепа, множинні переломи ребер, трубчастих кісток та кісток таза, внутрішньочеревна кровотеча. Після оперативної зупинки кровотоку доставлена до відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Стан вкрай тяжкий, кома 3-го ст. На 4-ту добу перебування у ВІТ проведено ультразвукове ангиосканування мозкових судин, виявлений реверберуючий кровотік в обох сонних артеріях, відсутність кровотоку по мозкових артеріях. На 6-ту добу перебування у ВІТ відбулася зупинка кровообігу на тлі штучної вентиляції легень (ШВЛ), реанімаційні заходи протягом 30 хвилин без ефекту. Зіниці залишалися середнього розміру без фотореакції протягом усього часу перебування у ВІТ, реанімаційних заходів та після констатації біологічної смерті, а також через 30 хвилин після констатації біологічної смерті. Подальше спостереження не проводилося.

Чоловік 72 років, гостре порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом. При надходженні до

ВІТ стан тяжкий. Рівень свідомості був розцінений як кома 2-го ст. через вузькі зіниці та самостійне утримання гемодинаміки за відсутності спонтанних дихальних спроб та реакції на будь-яку стимуляцію. Через 3 доби перебування у ВІТ спостерігалась зупинка кровообігу на тлі ШВЛ, реанімаційні заходи протягом 30 хвилин без ефекту. Зіниці залишалися вузькими без фотореакції протягом усього часу перебування у ВІТ, реанімаційних заходів та після констатації біологічної смерті, а також через 30 хвилин після констатації біологічної смерті. Подальше спостереження не проводилося.

Подібні випадки описані у літературі. R. Fogelholm зі співавт. (1988) описують випадок пацієнтки 69 років з ішемічною хворобою серця та гострим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, яка підлягала каротидній ендартеректомії. Через 12 годин після операції відбулася кровотеча з сонної артерії з утворенням гематоми шиї, яка ускладнювала забезпечення прохідності дихальних шляхів, що призвело до зупинки кровообігу. Після відновлення кровообігу пацієнтка залишалася у глибокій комі без реакції на стимули. Спостерігалися вузькі зіниці без реакції на світло. Проведений тест апноетичної оксигенації, дихальних спроб не зафіксовано. Через невідповідність діаметра зіниць клінічним ознакам смерті мозку тест був повторно проведений через 24 години з тим самим результатом. Із анамнезу стало відомо, що пацієнтка постійно користувалася очними краплями з пілокарпіном для лікування глаукоми, у тому числі безпосередньо пе-

© «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: Кріштафор Дар'я Артурівна, асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: shredderine@gmail.com, тел.: +38 (066) 407-84-84.

For correspondence: Daria Krishtafor, Assistant at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: shredderine@gmail.com, phone: +38 (066) 407-84-84.

ред операцією та після операції [3]. J. Wexler (1971) також описує двох пацієнтів у необоротній комі без розширення зіниць, які вживали міотики для лікування глаукоми [4]. D.B. Chandra (1979) в експерименті на кроликах отримувал звуження зіниці при введенні міотика у передню камеру ока після зупинки кровообігу. Повторне розширення зіниці відбувалося через 16–26 годин залежно від температури зовнішнього середовища, але діаметр зіниці залишався меншим, ніж без застосування міотика [5].

К. Sagishima зі співавт. (2016) вивчав діаметр зіниць у 148 пацієнтів одразу та через 6 годин після констатації смерті мозку. Середній діаметр зіниці становив $6,1 \pm 1,1$ мм при першому огляді та $6,4 \pm 1,1$ мм через 6 годин, з розмахом 3,88–8,30 мм при першому огляді та 4,25–8,58 мм при повторному. Одним із критеріїв для діагностики смерті мозку у Японії є діаметр зіниці ≥ 4 мм з відсутністю фотореакції [6].

Існуючі публікації щодо стану зіниць при клінічній смерті та серцево-легеневій реанімації (СЛР) фокусуються не на діаметрі зіниць, а на відсутності реакції на світло [7]. Деякі автори також відмічають значні варіації діаметра зіниць при клінічній смерті, що ставить під сумнів його діагностичну цінність [8]. На даний момент оцінка стану зіниць не входить до міжнародних протоколів СЛР [9–11]. У протоколах діагностики смерті мозку, включаючи вітчизняні, діагностичним критерієм є відсутність фотореакції, а не діаметр зіниць [12].

Таким чином, середній розмір зіниць або навіть міоз не є надійним критерієм наявності мозкового кровотоку, оскільки може спостерігатися при підтвердженій смерті мозку, зупинці кровообігу та навіть після настання біологічної смерті. При оцінці зіниць слід орієнтуватися на наявність або відсутність реакції на світло. При діагностиці клінічної смерті діаметр зіниць не свідчить про наявність або відсутність кровообігу, а витрати часу на оцінку фотореакції можуть призвести до відкладання початку реанімаційних заходів.

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

Список літератури

1. Odendaal C.L. Cardiopulmonary-cerebral resuscitation. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2010. Vol. 16. № 2. P. 45–60. doi: 10.1080/22201173.2010.10872665.
2. Westphal G.A., Garcia V.D., Lisboa de Souza R. et al. Guidelines for the assessment and acceptance of potential brain-dead organ donors. *Rev. bras. ter. intensiva*. 2016. Vol. 28. № 3. P. 220–255. doi: 10.5935/0103-507X.20160049.
3. Fogelholm R., Laru-Sompa R. Brain death and pinpoint pupils. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1988. Vol. 51(7). P. 1002. doi: 10.1136/jnnp.51.7.1002.
4. Wexler J. Pupil size and irreversible coma. *N. Engl. J. Med.* 1971. Vol. 285(9). P. 526. doi: 10.1056/nejm197108262850922.
5. Chandra D.B., Agarwal T.N., Bihari V. Estimation of the time of death by papillary behaviour at different temperatures. *Indian Journal of Ophthalmology*. 1979. Vol. 27. № 4. P. 208–209.
6. Sagishima K., Kinoshita Y. Pupil diameter for confirmation of brain death in adult organ donors in Japan. *Acute Med. Surg.* 2017. Vol. 4(1). P. 19–24. doi: 10.1002/ams2.208.
7. Jung E., You K.M., Lee S.J. et al. Continuous measurement of pupil size and light reflex during CPR in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2017. Vol. 118(Suppl. 1). P. e86–e87. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.08.208.
8. Gilston A. The eyes, the brain, and cardiac resuscitation. *Resuscitation*. 1994. Vol. 27. № 1. P. 77–79. doi: 10.1016/0300-9572(94)90026-4.
9. Hazinski M.F. Basic life support: provider manual. American Heart Association. Dallas, USA, 2016. 85 p.
10. Highlights of the 2015 American Heart Association Guidelines Update for CPR and ECC. Dallas, USA, 2015. 33 p.
11. Monsieura K.G., Nolanc J.P., Bossaerte L.L. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015. Vol. 95. P. 1–80.
12. Наказ МОЗ України від 23.09.2013 р. № 821 «Про встановлення діагностичних критеріїв смерті мозку та процедури констатації моменту смерті людини» [Електронний ресурс]. 2013. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1757-13>.

Отримано/Received 03.07.2020

Рецензовано/Revised 15.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.07.2020 ■

D.A. Krishtafor^{1,2}, A.A. Krishtafor¹, D.M. Stanin¹

¹ State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

² Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Pupillary diameter in brain death or clinical death: is it reliable?

Abstract. Dilated pupils are traditionally considered one of the main signs of clinical death and brain death. Although in clinical practice even in biological death pupil size often remains medium.

Pupil size evaluation is not included into modern CPR protocols and brain death diagnostics protocols.

Keywords: pupils; pupillary diameter; brain death

Криштафор Д.А.^{1,2}, Криштафор А.А.¹, Станин Д.М.¹

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

² КП «Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова», г. Днепр, Украина

Диаметр зрачков при смерти мозга или клинической смерти: насколько надежный критерий?

Резюме. Расширение зрачков традиционно считается одним из основных признаков клинической смерти и смерти мозга. Однако в клинической практике нередко даже после наступления биологической смерти диаметр зрачка остается

средним. Оценка диаметра зрачков не входит в современные протоколы сердечно-легочной реанимации и диагностики смерти мозга.

Ключевые слова: зрачки; диаметр зрачков; смерть мозга

УДК 616.914

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223715>

Дацюк О.І., Бевз Г.В., Титаренко Н.В., Костюченко А.В., Дацюк Л.В., Бондар Р.А.
КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», м. Вінниця, Україна
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна
КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради», м. Вінниця, Україна

Клінічний досвід лікування легеневих ускладнень вісцеральної форми вітряної віспи

Резюме. Вітряна віспа викликається висококонтагіозною вірусною інфекцією з повітряно-крапельним механізмом передачі, яка частіше зустрічається у дітей і зазвичай має сприятливий наслідок. Проте в низці випадків це захворювання може призводити до серйозних, потенційно летальних ускладнень, які частіше зустрічаються у дорослих. Одним із найгрізніших ускладнень є пневмонія. У статті описаний клінічний випадок у пацієнта з вітряною вісною, ускладненою тяжкою двобічною тотальною пневмонією.

Ключові слова: ускладнення вітряної віспи; імунodefіцит; пневмонія; вітряна віспа у дорослих; лікування легеневих ускладнень вітряної віспи

Вступ

Вітряна віспа — поширена вірусна інфекція в дитячому віці, яка зазвичай вражає дітей віком від 2 до 8 років і переважно має доброякісний наслідок. Однак у частині випадків можуть розвиватися тяжкі ускладнення, що призводять до смерті, особливо у новонароджених дітей, підлітків, дорослих, вагітних жінок та імуноскомпрометованих людей будь-якого віку [1]. Дані з Європи та Північної Америки показали, що захворюваність на вітряну віспу у дорослих останніми роками подвоїлася, і це супроводжувалось збільшенням частоти госпіталізації хворих [2–6] та їх летальності [7], яка варіює в межах 0,29–0,46 на 1 мільйон випадків [8]. Пневмонія є хоча і рідкісним, проте найбільш серйозним ускладненням вітряної віспи у здорових дорослих людей [8–12]. Респіраторні ускладнення вітряної віспи майже у 25 разів частіше зустрічаються у дорослих, ніж у дітей. Пневмонія як ускладнення вітряної віспи зустрічається в 1 з 400 випадків зараження [13, 14]. Згідно з іншим аналізом, частота пневмонії при вітряній віспі становить < 1,5/100 000 на рік [15].

До різноманітних встановлених факторів ризику розвитку пневмонії належать: наявність в анамнезі контакту з пацієнтом з вітряною, тютюнопаління, хронічні захворювання легень, порушення імунного статусу, виражені шкірні висипання та третій триместр вагітності [8, 14]. Летальність від пневмонії, спричиненої вітряною вісною, коливається в межах від 10 до 33 % [16] та наближається до 50 % у пацієнтів з тяжкою дихальною недостатністю, які потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ) [17].

Перебіг вітряної віспи більш тяжкий та атиповий у пацієнтів з імунodefіцитом, що індукований фоновим захворюванням або лікувальними препаратами [18–20]. Незважаючи на те, що клінічна симптоматика захворювання у хворих з порушеннями імунної системи схожа на маніфестні прояви вітряної віспи у початково здорових осіб, симптоми захворювання виражені яскравіше: інкубаційний період коротший, температура вища, висипання поширюються більш інтенсивно і швидко, елементи більш рельєфні і часто формуються на долонній поверхні кисті, підошвах стоп, загоєння

© «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: Дацюк Олександр Іванович, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна, факс: (0432) 35-05-63, (0432) 66-13-93; e-mail: datsyuk4@ukr.net; контактний тел.: +38 (067) 760-43-52.

For correspondence: Alexandr Datsyuk, MD, Professor, Department of anesthesiology, intensive therapy and emergency medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; fax: (0432) 35-05-63, (0432) 66-13-93; e-mail: datsyuk4@ukr.net; phone: +38 (067) 760-43-52.

висипань протікає довше, подовжуючи дискомфорт [21]. Ускладнення реєструються частіше, ризик летального наслідку вищий [22].

Пневмонія, асоційована з вітряною віспою, є відносно рідкісним ускладненням, через що широкомасштабні клінічні дослідження не проводились, більшість даних походять з малих ретроспективних досліджень [8], і за останні 30 років у світі було описано менше 300 клінічних випадків [8]. Тому, на нашу думку, актуальним було узагальнення нашого досвіду, пов'язаного з лікуванням цієї патології з точки зору факторів ризику, клінічних, лабораторних, рентгенологічних характеристик, а також результатів лікування.

Клінічний випадок

У хворого С., 31 р., з'явилося пустульозне висипання по тілу, температура тіла вище 38 °С. За 2 тижні перед цим перехворіли на вітряну віспу троє дітей хворого. Лікувався дома, за медичною допомогою не звертався. Упродовж 5 днів перебування вдома стан хворого не покращувався, і він був госпіталізований в інфекційне відділення центральної районної лікарні. Температура тіла була вище 39 °С, поліморфне пустульозно-геморагічне висипання по всьому тілу, в легенях жорстке дихання, сухі хрипи на всьому протязі, SpO₂ — 96 %. Артеріальний тиск — 120/80 мм рт.ст. Лабораторно відзначався лейкоцитоз — 9,5 тис., паличкоядерний зсув крові — 12. Протягом доби наросли ознаки дихальної недостатності та інтоксикації: збільшення частоти серцевих скорочень до 120 за 1 хв, частота дихання (ЧД) до 32–34 на 1 хв, SpO₂ 60 % без кисню та 92 % на кисні через лицеву маску. Сухий кашель, кровохаркання.

Був встановлений діагноз «вітряна віспа, геморагічна та вісцеральна форма, тяжкий перебіг, негоспітальна двобічна тотальна вірусно-бактеріальна пневмонія, IV клінічна група, ЛН III, двобічний адгезивний плеврит, набряк легень, сепсис, синдром поліорганної недостатності».

Хворий був переведений на масково-апаратну ШВЛ в режимі СРАР. Проводилось лікування антибіотиками та ацикловіром.

Перебіг захворювання

Однак упродовж подальших трьох діб стан хворого не покращувався, і у зв'язку з прогресуванням дихальної недостатності хворий був заінтубований, розпочато ШВЛ з його транспортуванням до обласної лікарні із забезпеченням садації та міорелаксації під час транспортування. Лабораторно, при надходженні до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) обласної клінічної лікарні, звертав на себе увагу лейкоцитоз — до 11,5 тис., паличкоядерний зсув до 30 % при лімфопенії до 3 %, тромбоцитопенія — 51 тис. Протромбіновий індекс — 53 %, фібриноген — 2200 мг/л, сечовина та креатинін крові — 12,4 та 145 мкмоль/л відповідно. Протягом 5 діб хворому проводилась ШВЛ через інтубаційну трубку в режимі РС АС із такими параметрами: РЕЕР у межах +5 — +10 см H₂O, Р плато не перевищував 30 см H₂O, дихальний об'єм — 6 мл/кг ідеальної маси тіла, ЧД в межах 20–30 за 1 хв, необхідна для підтримання Et CO₂ в межах 35–45 мм рт.ст., FiO₂ — мінімально можлива, необхідна для підтримання SpO₂ 94–96 %. Після покращення стану пацієнта режим було змінено на РС BiPAP (із застосуванням схожих параметрів вентиляції), надалі — на режим PS СРАР.

На 7-й день, коли самостійне дихання хворого стало наближатись до адекватних параметрів вентиляції, пацієнт був екстубований, переведений на неінвазивну ШВЛ у режимі СРАР, а ще через 48 годин він вже повністю забезпечував себе на самостійній вентиляції з кисневою підтримкою через звичайну лицеву маску. Для адаптації хворого до ШВЛ протягом 7 діб проводилась садація дексметомідіном в дозі 0,4–0,7 мкг/кг/год, що дозволяло бути в постійному контакті з хворим.

Характерно, що поряд з наявністю в трахеобронхіальному дереві великої кількості гнійної мокротини на слизовій оболонці трахеї та бронхів відмічались множинні папули з геморагічними висипаннями в підсли-

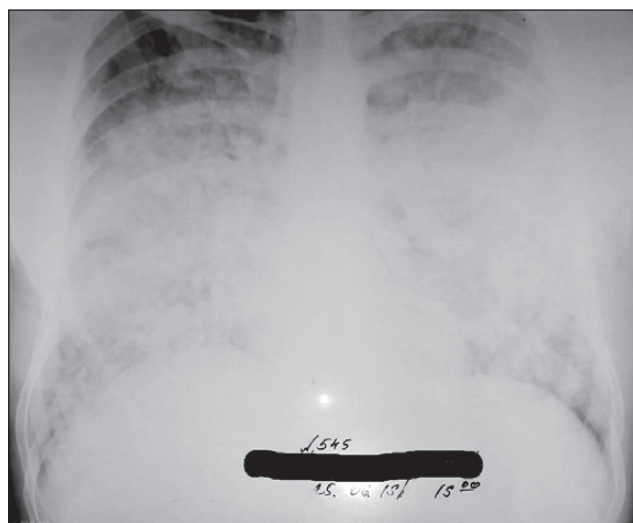


Рисунок 1. Рентген-картина при надходженні до стаціонара



Рисунок 2. Рентген-картина на 2-гу добу лікування

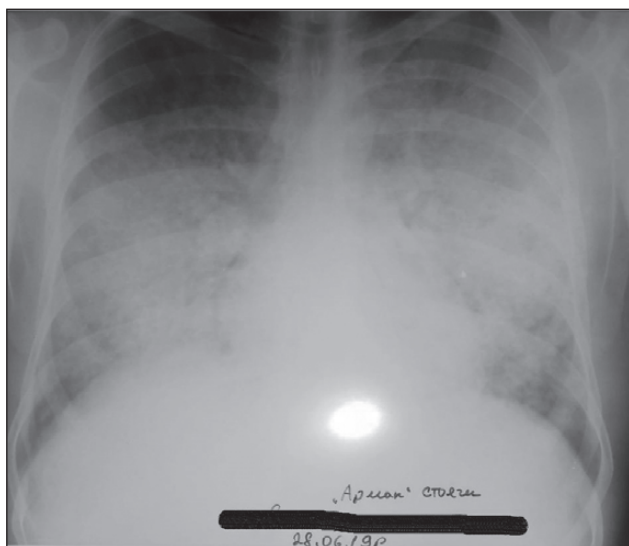


Рисунок 3. Рентген-картина на 4-ту добу лікування

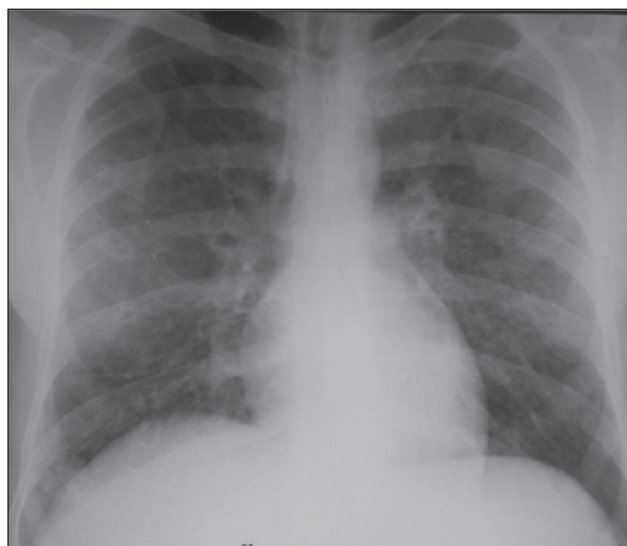


Рисунок 4. Рентген-картина на 12-ту добу лікування

зову оболонку, що типово для системних уражень при вісцеральній формі вітряної віспи. Папули, розкриваючись, часто призводили до порушення прохідності дихальних шляхів, що потребувало ендоскопічних санацій під візуальним контролем, у зв'язку з чим хворому щоденно, а при необхідності — 2 рази на день проводились санаційні фібробронхоскопії.

Хворому проводилось таке медикаментозне лікування: ацикловір 500 мг 3 рази на добу внутрішньовенно (в/в) протягом 10 днів, імуноглобулін G 10% по 50 мл в/в 3 рази на день протягом 3 днів, меропенем 1,0 в/в 3 рази/добу, лінезолід 600 мг в/в 2 р/д протягом 10 днів, дексаметазон в/в 8 мг 1–2 р/д симптоматично, гепатопротекторна терапія — L-орнітин-L-аспартат — по 20 мл 2 рази на день в/в, інфузійна терапія проводилась в рестриктивному режимі — 10–12 мл/кг маси тіла, зондове харчування, сечогінні за необхідності, блокатори протонної помпи, вікасол, свіжозаморожена плазма симптоматично, муколітики, пробіотики, медикаментозна санація дексмететомідином (дексдор) під час проведення респіраторної підтримки.

Результати лікування

У результаті проведеного лікування нормалізувались загальний стан хворого, температура тіла, R-картина легень, лабораторні показники.

На 10-й день після надходження у ВАІТ хворий у задовільному стані був переведений у пульмонологічне відділення лікарні, а ще через 5 днів був виписаний для подальшого лікування за місцем проживання.

Висновки

1. Пізнє звернення пацієнта за медичною допомогою і відповідно пізній початок лікування вітряної віспи в описаному нами клінічному випадку — одна з причин тяжкого перебігу захворювання, ускладненого тотальною двобічною пневмонією.

2. Тяжкість перебігу та ускладнень вітряної віспи у дорослих порівняно з дітьми значно вища, що потребує ранньої госпіталізації цих хворих до інфекційного

стаціонара, обов'язкової ранньої (за відсутності позитивної динаміки від лікування — на 4–5-й день захворювання) скринінгової R-графії органів грудної клітки, а також своєчасно призначеної етіопатогенетичної терапії противірусними препаратами та імуноглобулінами, враховуючи імуносупресивний фон у хворих з вітряною віспою.

3. Важлива адекватна оцінка тяжкості стану дорослих хворих з вітряною віспою лікарями терапевтичного профілю з метою своєчасного переведення цих хворих у відділення інтенсивної терапії.

4. Успішний результат лікування пневмоній у хворих з вісцеральною формою вітряної віспи вимагає використання всього сучасного арсеналу засобів респіраторної підтримки та інтенсивної терапії відповідно до стандартів лікування вірусно-бактеріальних пневмоній.

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

Список літератури

1. Kimberlin D., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. Red Book. 30th ed. USA: American Academy of Pediatrics, 2015. 846–60. [Google Scholar]
2. Miller E., Vurdien J., Farrington P. Shift in age in chickenpox. *Lancet*. 1993. 341. 308–309. [Google Scholar]
3. Joseph C., Noah N.D. Epidemiology of chickenpox in England and Wales, 1967–1985. *BMJ*. 1988. 296. 308–309. [Google Scholar]
4. Wilkins E.G., Leen C.L., McKendrick M.W., Carrington D. Management of chickenpox in adults. *J. Infect.* 1998. 1. 49–48. [Google Scholar]
5. Gray G.C., Palinkas L.A., Kelley P.W. Increasing incidence of varicella hospitalisations in the United States Army and Navy personnel: are today's teenagers becoming more susceptible? Should recruits be vaccinated? *Pediatrics*. 1990. 86. 867–873. [Google Scholar]
6. Choo W.P., Donahue G.J., Manson E.J., Platt R. The epidemiology varicella and its complications. *J. Infect. Dis.* 1995. 172. 706–712. [Google Scholar]

7. Rawson H., Crampian A., Noah N. Death from chickenpox in England and Wales 1995–7: analysis of routine mortality data. *BMJ*. 2001. 323. 1091–1093. [Google Scholar]
8. Mohsen A.H., McKendrick M. Varicella pneumonia in adults. *Eur. Respir. J.* 2003. 21. 886–91. [PubMed] [Google Scholar]
9. Guess H.A., Broughton D.D., Melton L.J., Kurland L.T. Chickenpox hospitalisations among residents of Olmsted County, Minnesota, 1962 through 1981. *Am. J. Dis. Child.* 1984. 138. 1055–1057. [Google Scholar]
10. Poltkin S.A. Clinical and pathogenetic aspects of varicella-zoster. *Postgrad. Med. J.* 1985. 61(Suppl. 4). 7–14. [Google Scholar]
11. Руководство по инфекционным болезням: В 2 кн. Кн. 2. Под ред. акад. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина, проф. К.В. Жданова. 4-е изд., доп. и перераб. СПб.: Издательство «Фолиант», 2011. 83 с.
12. Шпилов М.В., Иванов В.В., Тхана К.А. Ветряная оспа. Смоленск, 2014. 20 с.
13. Gnann J.W. Jr. Varicella-zoster virus: Atypical presentations and unusual complications. *J. Infect. Dis.* 2002. 186(Suppl. 1). S91–8. [PubMed] [Google Scholar]
14. Mandell G.L., Douglas G.R., Bennett J.E. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015. *Principal and Practice of Infectious Diseases*. 1731–7. [Google Scholar]
15. Nilsson A., Ortqvist A. Severe varicella pneumonia in adults in Stockholm county 1980–1989. *Scand. J. Infect. Dis.* 1996. 28. 121–3. [PubMed] [Google Scholar]
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Varicella-related deaths among adults — united States, 1997. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1997. 46. 409–12. [PubMed] [Google Scholar]
17. Feldman S. Varicella-zoster virus pneumonitis. *Chest.* 1994. 106. 22S–27S. [PubMed] [Google Scholar]
18. Васюнин А.В., Краснова Е.И., Куимова И.В., Гаврилова Н.И., Гайнц О.В. Геморрагическая форма ветряной оспы у детей и ее исходы по материалам собственных наблюдений, возможности профилактики. *Лечащий врач*. 2012. 3. 65–68.
19. Кожеева Г.И., Воронина Е.Н., Краснов А.В., Арыжаков В.П., Шестопалова А.С. Генерализованная и геморрагические формы течения ветряной оспы у детей. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2005. 1. 39–41.
20. John W. Gnann, Jr. Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002. 186(Suppl. 1). 891–898.
21. Ратникова Л.И., Миронов И.Л. Фульминантное течение ветряной оспы при иммунодефицитных состояниях (клиническое наблюдение). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2015. 4. 73.
22. Павелкина В.Ф. Дифференциальная диагностика инфекционных экзантем. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2002. 64 с.

Отримано/Received 20.07.2020

Рецензовано/Revised 03.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.08.2020 ■

O.I. Datsyuk, G.V. Bezv, N.V. Titarenko, A.V. Kostyuchenko, L.V. Datsyuk, R.A. Bondar
 Pyrogov Vinnytsia Regional Clinical Hospital of Vinnytsia Regional Council, Vinnytsia, Ukraine
 National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine
 Podillya Regional Center of Oncology of Vinnytsia Regional Council, Vinnytsia, Ukraine

Clinical experience of pulmonary complications of visceral chickenpox

Abstract. Chickenpox is caused by a highly contagious viral infection with an airborne transmission mechanism, which is more common in children and usually has a favorable outcome. However, in some cases, this disease can lead to serious, potentially fatal complications that are more common in adults. One of the most formidable

complications is pneumonia. The article describes a clinical case of a patient with chickenpox complicated by bilateral total pneumonia.

Keywords: complications of chickenpox; immunodeficiency; pneumonia; chickenpox in adults; treatment of pulmonary complications of chickenpox

Дацюк А.И., Бевз Г.В., Титаренко Н.В., Костюченко А.В., Дацюк Л.В., Бондар Р.А.

КНП «Винницкая областная клиническая больница им. Н.И. Пирогова Винницкого областного совета», г. Винница, Украина
 Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина
 КНП «Подольский региональный центр онкологии Винницкого областного совета», г. Винница, Украина

Клинический опыт лечения легочных осложнений висцеральной формы ветряной оспы

Резюме. Ветряная оспа вызывается высококонтагиозной вирусной инфекцией с воздушно-капельным механизмом передачи, которая чаще встречается у детей и, как правило, имеет благоприятный исход. Однако в ряде случаев это заболевание может приводить к серьезным, потенциально летальным осложнениям, которые чаще встречаются у взрослых. Одним из самых

грозных осложнений является пневмония. В статье приводится описание клинического случая пациента, у которого ветряная оспа осложнилась двусторонней тотальной пневмонией.

Ключевые слова: осложнения ветряной оспы; иммунодефицит; пневмония; ветряная оспа у взрослых; лечение легочных осложнений ветряной оспы

УДК 616.12-008616.13216.127-005.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223716>

Шуман Э.П., Венгер И.В., Подоляк А.А., Пилипенко А.В., Косуха Д.А.

КУ «Черниговская городская больница № 2» Черниговского городского совета, г. Чернигов, Украина

Первый опыт использования внутриаортального баллонного контрпульсатора в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования в Черниговской городской больнице № 2

Резюме. Описан успешный результат лечения больной 70 лет с диагнозом «ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения, нестабильное течение», которой была выполнена в экстренном порядке операция — аортокоронарное шунтирование 2. В интраоперационном периоде при наложении венозного шунта на передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии отмечалась нестабильность гемодинамики с развитием кардиогенного шока, в связи с чем в экстренном порядке был подключен аппарат искусственного кровообращения. В связи с сохранявшейся нестабильностью гемодинамики, несмотря на инотропную поддержку, в раннем послеоперационном периоде установлен внутриаортальный баллонный катетер, выполнена реторакотомия, распущены послеоперационные швы и скушена проволока с целью декомпрессии сердца. В последующие дни после стабилизации гемодинамики и кислотно-щелочного состояния проведена стернопластика, удален внутриаортальный баллонный катетер, больная отключена от аппарата искусственной вентиляции легких и успешно экстубирована. На 7-е сутки после проведенного оперативного вмешательства больная переведена из отделения анестезиологии и интенсивной терапии в кардиохирургическое отделение, на 17-е сутки выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование; внутриаортальная баллонная контрпульсация; кардиогенный шок; протективная искусственная вентиляция легких

Введение

Внутриаортальный баллонный контрпульсатор (ВАБК) чаще всего применяется для обеспечения временной поддержки левого желудочка (ЛЖ) у пациентов, которые подвергаются интервенционным кардиологическим и кардиохирургическим вмешательствам. ВАБК увеличивает кровоток в диастолу с уменьшением постнагрузки ЛЖ, в то время как потенциально увеличивается кровоток по коронарным артериям. Несмотря на противоречивые данные по результатам рандомизированных клинических исследований применения внутриаортальной баллонной контрпульсации при кардиогенном шоке (КШ) (IABP-SHOCK II и др.), в американских и европейских клинических рекомендациях использование ВАБК при лечении больных с КШ относится к ре-

комендации I класса с уровнем доказательности В и С соответственно и может быть в критической ситуации той соломинкой, которая при своевременной установке ВАБК и адекватной медикаментозной поддержке позволит пациенту пережить остро возникшую тканевую гипоксию и стабилизировать функцию миокарда.

Клинический случай

Больная N., 70 лет, поступила в кардиохирургическое отделение ЧГБ № 2 15.04.20 г. для выполнения оперативного вмешательства — аортокоронарного шунтирования в связи с наличием у больной диагноза: ишемическая болезнь сердца (ИБС). Стенокардия напряжения. Нестабильное течение стенокардии у больной отмечалось с 13.04.20 г. (периодически

появлялись боли в покое и при минимальной физической нагрузке), в связи с чем с момента поступления в отделение больная находилась на постоянной инфузии изокета. По данным коронаровентрикулографии (КВГ) у больной хроническая окклюзия передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) в среднем отделе 100 %, стеноз общего ствола ЛКА 60 %, стеноз огибающей ветви (ОВ) ЛКА в устье 95 %, стеноз правой коронарной артерии (ПКА) в проксимальном отделе 85 %, в среднем 70 %, дистальном 99 и 90 %. 17.04.2020 г. больная взята в операционную для выполнения экстренного оперативного вмешательства — аортокоронарного

шунтирования. Через 2 минуты после начала наложения анастомоза на уровне средней трети ПМЖВ у больной отмечается нестабильность гемодинамики, несмотря на инфузионную поддержку с адреномimetиками. Фактически у больной развилась клиника острой левожелудочковой недостаточности с развитием кардиогенного шока, что потребовало в экстренном порядке подключения аппарата искусственного кровообращения (АИК). На параллельной перфузии был завершен анастомоз задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии (ЗМЖВ ПКА) с аортой. Выход с АИК усложнялся нестабильностью гемодинамики с развитием метаболического



Рисунок 1

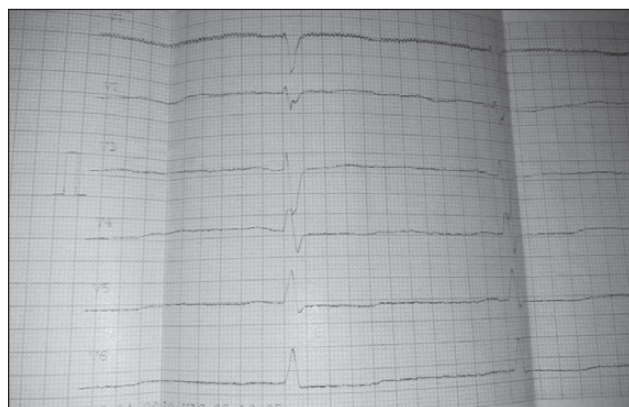


Рисунок 3

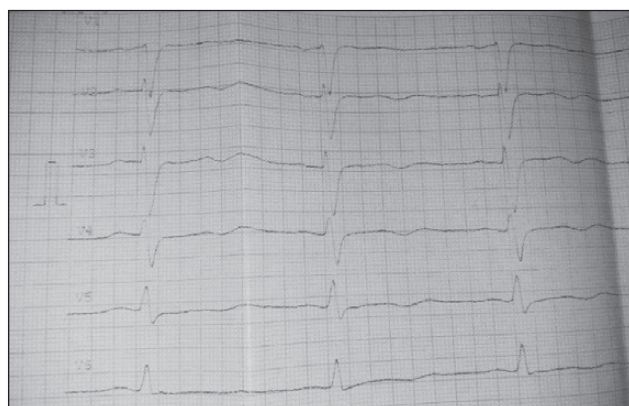


Рисунок 4

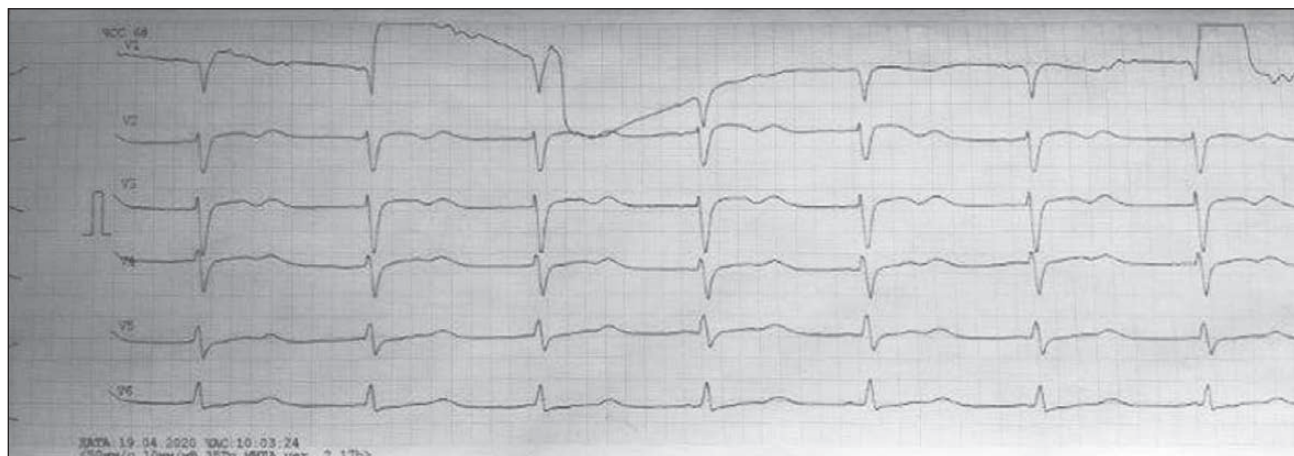


Рисунок 2

ацидоза (рН 7,2, ВЕ — 12 ммоль/л), что потребовало увеличения доз симпатомиметиков и коррекции кислотно-щелочного состояния (КЩС). По ЭКГ отмечались признаки нарушения кровообращения по переднеперегородочной области левого желудочка. В раннем послеоперационном периоде, несмотря на инфузию добутамина (затем дофамина) в дозировке до 10 мкг/кг/мин, норадреналина до 0,25 мкг/кг/мин, адреналина до 0,5 мкг/кг/мин (!), сохранялась нестабильность гемодинамики, АД не превышало 80/40 мм рт.ст., центральное венозное давление (ЦВД) — 160 мм водн.ст., сохранялся метаболический ацидоз. Операционной бригадой было принято решение о подключении ВАБК. В условиях отделения анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ) удалось выполнить установку внутриаортального баллонного катетера размером MEGA 7,5 Fr чрескожно по методике Сельдингера. Синхронизация с ВАБК осуществлялась по ЭКГ, соотношение пульсаций ВАБК и собственных сокращений желудочков 1 : 2. Первые два часа после установки ВАБК не отмечалось значимого повышения АД, в связи с чем было принято решение выполнить реторакотомию с целью декомпрессии сердца. Параллельно продолжалась коррекция КЩС и электролитного обмена (отмечалась умеренная гипокалиемия).

В результате в течение последующих 12 часов появилась позитивная динамика: удалось уменьшить дозу дофамина до 5 мкг/кг/мин, норадреналина до 0,03 мкг/кг/мин, была прекращена инфузия адреналина; одновременно стабилизировалось ЦВД на уровне 60–80 мм водн.ст. Дважды в течение первых суток отмечалась крупноволновая фибрилляция желудочков, которая купировалась путем проведения электрической кардиоверсии разрядом 170 Дж и последующей внутривенной инфузии кордарона и глюкозо-инсулино-калиевой смеси (ГИК).

К 20.04.20 г. удалось добиться стабилизации гемодинамики, выполнена стернопластика. После перевода ВАБК в режим 1 : 3 произведено удаление внутриаортального баллонного катетера. Осложнений нет. В раннем послеоперационном периоде больной проводилась протективная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с использованием малых дыхательных объемов 4,5–5,5 мл/кг идеального веса, положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) 5–7 мм рт.ст. в режимах SIMV, затем ASV и перед экстубацией — Spont.

После стабилизации гемодинамики и нормализации лабораторных показателей (снижения гиперферментемии, нормализации КЩС и электролитов, коррекции гипопротеинемии внутривенной инфузией альбумина и назогастральной нутритивной поддержкой) 22.04.20 выполнена экстубация пациентки. В течение всего пребывания больной на ИВЛ дважды проводилась санационная и диагностическая бронхоскопия.

Благодаря ранней активизации пациентки и своевременной экстубации трахеостомии удалось избежать. С целью профилактики ателектазов проводилась

дыхательная гимнастика с ПДКВ и кратковременные курсы оксигенотерапии с использованием «пакетов спасения» (разработки завкафедры детской анестезиологии ХМАПО профессора В. Корсунова и Biosphere Corporation).

Антибиотикопрофилактика включала в себя назначение с учетом микробного пейзажа отделения в периоперационном периоде комбинации «цефоперазон + сульбактам» 1,0 2 р/сут и левофлоксацина 100 мл (200 мг) 1 р/сут.

В послеоперационном периоде отмечались явления динамической кишечной непроходимости. Были опасения насчет развития ишемии кишечника вследствие применения высоких доз вазопрессоров в интра- и послеоперационном периоде, но динамическую кишечную непроходимость удалось разрешить с помощью короткой пульс-терапии прозеринем (по 1 мл через 30 мин трехкратно), внутривенной инфузии далагина (1,0 2 р/сут), клизмы с гипертоническим раствором. Хороший стимулирующий эффект на перистальтику кишечника оказал прием минеральной воды высокой минерализации 7–14 г/л, приготовленной из рапы (солевого раствора) источника № 6 курорта Моршин. Послабляющий эффект наблюдался уже через 30 минут после употребления 100 мл минеральной воды.

24.04.20 г. больная переведена из ОАИТ в кардиохирургическое отделение. По ЭКГ от 27.04.20 г.: ритм синусовый, гипертрофия левого желудочка, диффузные изменения миокарда. 04.05.20 г. выписана домой в удовлетворительном состоянии для продолжения консервативной терапии в амбулаторных условиях.

Выводы

1. При развитии острой левожелудочковой недостаточности в периоперационном периоде и сохраняющейся нестабильности гемодинамики на фоне инфузии высоких доз симпатомиметиков целесообразно своевременно рассмотреть вопрос о подключении ВАБК с целью улучшения коронарного кровотока и уменьшения постнагрузки левого желудочка.

2. Лечение больных, перенесших кардиогенный шок, по-прежнему представляет крайне трудную задачу, поскольку в процессе терапии intensivистам совместно со смежными специалистами приходится решать задачи по стабилизации гемодинамики, дыхательной функции, системы гемостаза, коррекции электролитных расстройств и КЩС, нормализации работы органов желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы.

3. В идеале все формируемые региональные кардиохирургические центры должны иметь полноценную материально-техническую базу, включающую в себя устройства поддержки и замещения функции сердца, в том числе ВАБК.

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

Благодарность. Авторы выражают благодарность профессору, доктору медицинских наук, заведующему кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика Олегу Анатолієвичу Лоскутову, а также заместителю главного врача по медицинской части НИССХ имени Н.М. Амосова НАМН Украины, кандидату медицинских наук, анестезиологу высшей категории Береговому Александру Анатолієвичу за ценные советы и рекомендации по ведению пациентки.

Список литературы

1. Фредерик А. Хенсли мл., Дональд Е. Мартин, Гленн П. Грэвли. *Практическая кардиоанестезиология*. 5-е издание. М.: МИА, 2017.
2. Тубаро М., Вранкс П. и др. *Европейское руководство по неотложной кардиологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

3. Бунамян А.А., Трекова Н.А., Еременко А.А. *Руководство по кардиоанестезиологии и интенсивной терапии*. 2-е издание. М.: МИА, 2015.
4. Marino Paul L. *Интенсивная терапия*. М.: ГЭОТАР медицина, 1999.
5. Морган Дж. Эдвард мл., Мэвид С. Михаил, Марри Майкл Дж. *Клиническая анестезиология*. 4-е издание. М.: БИНОМ, 2017.
6. Черний В.И. *Инотропы*. Одесса, курс СЕЕА, 2018.
7. Хестанов А.К., Слепушкин В.Д., Тотиков В.З., Зураев К.Э. *Способ стимуляции моторной активности кишечника*. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, 2002. <https://patents.google.com/patent/RU2217139C1/ru>.

Получено/Received 20.08.2020

Рецензировано/Revised 01.09.2020

Принято в печать/Accepted 12.09.2020 ■

Шуман Е.П., Венгер І.В., Подоляк О.А., Пилипенко О.В., Косуха Д.А.
КУ «Чернігівська міська лікарня № 2» Чернігівської міської ради, м. Чернігів, Україна

Перший досвід використання внутрішньоаортального балонного контрпульсатора в ранньому післяопераційному періоді після аортокоронарного шунтування в Чернігівській міській лікарні № 2

Резюме. Описано успішний результат лікування хворої 70 років із діагнозом «ішемічна хвороба серця; стенокардія напруження, нестабільний перебіг», якій була виконана в екстреному порядку операція — аортокоронарне шунтування 2. В інтраопераційному періоді при накладенні венозного шунта на передній міжшлуночковий гілці лівої коронарної артерії визначалася нестабільність гемодинаміки з розвитком кардіогенного шоку, у зв'язку з чим в екстреному порядку був підключений апарат штучного кровообігу. Внаслідок того, що зберігалася нестабільність гемодинаміки, незважаючи на інотропну підтримку, в ранньому післяопераційному періоді встановлено внутрішньоаортальний балонний катетер, виконана реторакотомія, розпущені післяопераційні шви і відкушений дріт із метою декомпресії серця. У наступні дні після стабілізації гемодинаміки й кислотно-лужного стану проведена стернопластика, видалений внутрішньоаортальний балонний катетер, хвора відключена від апарата штучної вентиляції легенів й успішно екстубована. На 7-му добу після проведеного оперативного втручання хвора переведена з відділення анестезіології та інтенсивної терапії в кардіохірургічне відділення, на 17-ту добу виписана додому в задовільному стані.

Ключові слова: аортокоронарне шунтування; внутрішньоаортальна балонна контрпульсація; кардіогенний шок; протективна штучна вентиляція легенів

E.P. Shuman, I.V. Venher, A.A. Podoliak, A.V. Pylypenko, D.A. Kosukha
ME "Chernihiv City Hospital 2" of Chernihiv City Council, Chernihiv, Ukraine

The first experience of using intra-aortic balloon counterpulsation in early postoperative period after coronary artery bypass surgery in Chernihiv City Hospital 2

Abstract. The article deals with the successful treatment of a 70-year-old female patient diagnosed with "ischemic heart disease; angina of effort, an unstable course". The patient underwent emergency surgery — coronary artery bypass graft 2. In the intraoperative period, while placing a venous graft on the anterior interventricular artery, unstable hemodynamics with cardiogenic shock was determined and due to that, a cardiac pump was used. Due to the unstable hemodynamics despite the inotropic support, in the early postoperative period, an intra-aortic balloon catheter was applied, rethoracotomy was performed, the sutures were un-

strung, and the wire was bitten off for cardiac decompression. In the ensuing days, after the hemodynamics and acid-base balance were restored, the sternoplasty was performed, the intra-artery balloon catheter was removed, the patient was taken off a ventilator and successfully extubated. On day 7 after the surgical intervention, the patient was transferred from the anesthesiology and intensive care unit to the cardiac unit and discharged in satisfactory condition.

Keywords: coronary artery bypass graft; intra-aortic balloon counterpulsation; cardiogenic shock; protective artificial ventilation

Епідуральна анестезія: застосування магнезії при переломі нижніх кінцівок

Актуальність

Післяопераційний біль (ПОБ) — складна клінічна проблема, що збільшує кількість післяопераційних ускладнень та підвищує летальність у пацієнтів із травмою нижніх кінцівок. Патогенетичний механізм ПОБ полягає у переході адаптивної больової реакції в патологічну при пошкодженні нервових закінчень тканин навколо операційного поля. Внаслідок порушення цілісності нервів виділяються цитокіни з гістоактивною дією, що призводять до виникнення нейроімунної реакції. У результаті неспецифічного запалення та підвищення чутливості нервових закінчень виникає спотворена больова відповідь, а з часом — ознаки нейропатії. З огляду на те, що основною клінічною ознакою ПОБ є виникнення болю під час рухів, ефективність знеболювальної терапії визначається її здатністю полегшити мобільність пацієнта та відновити моторну функцію. Враховуючи складний механізм формування больового відчуття, для ефективного знеболювання пацієнтів із травмою нижніх кінцівок рекомендоване застосування декількох препаратів з різною фармакологічною дією. Одним із ад'ювантних препаратів, що застосовують у разі больового синдрому, є магнію сульфат. Точний механізм дії препарату залишається нез'ясованим. Однак, імовірно, під час проведення епідуральної анестезії додавання магнезії до місцевих анальгетиків спричиняє тривале блокування больових рецепторів (NMDA-рецептори) та запобігає переходу гострого болю у хронічний. Для підтвердження цієї думки група дослідників на чолі з Хамідом Каялха (Hamid Kayalha), Іранський університет, провела дослідження, результати якого були опубліковані в «Міжнародному журналі превентивної медицини» (International Journal Preventive Medicine) у 2019 р.

Результати

Загалом 60 пацієнтів віком 45–75 років із переломами стегнової кістки та шийки стегна з показаннями для проведення епідуральної анестезії розділили на дві групи. Пацієнти 1-ї групи отримували магнезії сульфат

у комбінації з фізіологічним розчином. Контрольна група отримувала лише фізіологічний розчин. Інтенсивність больового синдрому до втручання та кожні 12 годин упродовж перших двох діб після втручання оцінювали за шкалою VAS.

Як первинну точку визначили дозу опіоїдних анальгетиків, необхідну для зменшення вираженості больового синдрому впродовж перших 12 годин після проведення операції. Вторинною точкою було визначене безсоння та/або порушення сну у 1-шу післяопераційну ніч. Додатково дослідники вивчали тривалість спінальної блокади в пацієнтів.

Проведене оцінювання інтенсивності болю під час фізикального огляду та за шкалою VAS через 12, 24 та 48 годин показало зменшення вираженості больового синдрому в інтервенційній групі порівняно з контрольною ($p = 0,000$). Загалом серед пацієнтів з інтервенційної групи спостерігалось зниження дози та/або необхідності у знеболювальних препаратах групи наркотичних опіоїдів упродовж 1-ї доби після проведення операційного втручання порівняно з контрольною групою ($p = 0,001$). Крім того, дослідники відзначили підвищення рівня спінальної блокади порівняно з контрольною групою ($p = 0,000$).

Висновки

Таким чином, отримані результати свідчать про необхідність проведення подальших досліджень механізму знеболювальної дії магнезії з метою стандартизації дозування препарату.

Підготувала Юлія Жарікова
за матеріалами

Kayalha H., Yaghoubi S., Yazdi Z. et al. Effect of Intervenus Magnesium Sulfate on Decreasing Opioid Requirement after Surgery of the Lower Limb Fracture by Spinal Anesthesia. *Int. J. Prev. Med.* 2019. 10. 57. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_320_17

Джерело: <https://www.umj.com.ua> ■

УДК 61(091)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223718>

Усенко Л.В., Царев А.В.

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

Владимир Неговский: воплощение мечты

Резюме. В статье очерчен жизненный путь и научно-исследовательская деятельность основателя реаниматологии (интенсивной терапии) В.А. Неговского (1909–2003). В 1936 г. он организовал первый в мире научный реанимационный центр, получивший название лаборатории специального назначения по проблеме «Восстановление жизненных процессов при явлениях, сходных со смертью». В период Великой Отечественной войны В.А. Неговским была организована фронтовая бригада, с которой он выехал на передовую и в 1943 г. впервые применил разработанный комплекс реанимационных мероприятий у раненых солдат. В защищенной в 1943 г. докторской диссертации «Восстановление жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или периода клинической смерти» он изложил основные положения патофизиологии терминальных состояний и принципы комплексного метода оживления организма. В том же году диссертация была издана отдельной книгой. В 1945–1946 гг. В.А. Неговский опубликовал сообщения в журналах «JAMA» и «Nature» о клиническом опыте использования разработанного метода сердечно-легочной реанимации и важности разработки данной проблемы медицины, обеспечив, таким образом, приоритет в создании нового научного направления. Коллектив лаборатории в 1952 г. создал первую инструкцию «О внедрении в лечебную практику методов восстановления жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или клинической смерти», которая была издана Министерством здравоохранения СССР для использования в клинической практике. Эта инструкция переиздавалась в 1955, 1959 и 1963 годах с внесением изменений в алгоритм сердечно-легочной реанимации. В 1959 г. по инициативе В.А. Неговского был организован первый в СССР прообраз реанимационного отделения, который получил название «Центр по лечению шока и терминальных состояний». В 1961 г. он сообщает о возникновении новой медицинской науки — реаниматологии, предметом изучения ко-



Владимир Александрович Неговский

торой являются неспецифические общие патологические реакции организма, патогенез, терапия и профилактика терминальных состояний, жизнеобеспечение при критических состояниях. В 1972 г. в первом номере только что созданного журнала «Resuscitation» В.А. Неговский опубликовал статью «Второй шаг в реанимации — терапия постреанимационной болезни», в которой он изложил патофизиологические механизмы развития постреанимационных изменений в организме. Особой темой является преодоление «железного занавеса» и знакомство В.А. Неговского с американским создателем первых отделений интенсивного ухода П. Сафаром, которое заложило основу многолетнего научного взаимодействия и личной дружбы. В 1985 г. на основе лаборатории В.А. Неговским был организован Научно-исследовательский институт общей реаниматологии АМН СССР, который носит теперь его имя.

Ключевые слова: реаниматология; сердечно-легочная и церебральная реанимация; постреанимационная болезнь; интенсивная терапия; история медицины

© «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 корреспонденции: Царев А.В., кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: alex.tsarev@dma.dp.ua

For correspondence: A. Tsarev, 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: alex.tsarev@dma.dp.ua

*Время осудит и оценит лучше нашего —
и наши убеждения, и наши действия,
и если мы верно служили идее,
которая вела нас к истине,
то будем надеяться, что и поток времени
не унесет ее вместе с нами.*

Н.И. Пирогов

Ушел в прошлое и стал историей жизненный и творческий путь великого ученого, академика Владимира Александровича Неговского, родоначальника современной высокотехнологичной специальности — реаниматологии (интенсивной медицины). Выходец из Украины, он своими идеями опередил свое время. Современную медицину невозможно представить без специализированных отделений интенсивной терапии (единственного подразделения лечебных учреждений, число которых в мире с каждым годом увеличивается и критичность наличия которых все человечество ощутило в этом году в связи с пандемией COVID-19), широкого использования методов интенсивной медицины для лечения самых разнообразных заболеваний, обучения принципам интенсивной медицины смежных специалистов, что и легло в основу созданной концепции медицины критических состояний. При этом сама эволюция интенсивной медицины привела к формированию ее как междисциплинарного научного направления, использующего современные достижения биохимии, генетики, молекулярной и клеточной биологии для познания патофизиологических механизмов развития критических и терминальных состояний, а также все более усложняющихся инженерных решений мониторинга и аппаратного поддержания жизненных функций организма. Начало данному направлению в медицине, которое уже минимум 40 лет считается стандартом оказания медицинской помощи самой тяжелой категории пациентов, было положено в 1936 г. — созданием В.А. Неговским первого в мире научно-исследовательского реанимационного центра.

Владимир Александрович Неговский родился 19 марта 1909 г. в городе Козелец Черниговской области в семье учителей. Семья была многодетной: у его отца, Александра Тимофеевича, и матери, Варвары Семеновны, было 9 детей. В юности Владимир Александрович заболел костным туберкулезом и долгое время находился на лечении в больнице. Лечение голеностопного сустава требовало длительной госпитализации. Более 13 месяцев он провел в Киевском институте туберкулеза, где ему был сделан целый ряд операций, в результате которых он смог самостоятельно передвигаться — но только на костылях. Именно этот трагический опыт длительной болезни привел его к решению посвятить свою жизнь медицине. В 1928 г. он на костылях поехал в Москву и поступил во 2-й Московский государственный университет. На третьем курсе он ходил уже с одним костылем, а впоследствии стал обходиться тростью, с которой ходил всю свою жизнь [1–3].

В.А. Неговский вспоминал: «Во время учебы в институте под влиянием академика А.А. Богомольца, крупного ученого, который занимался общими проблемами биологии и медицины, писал о борьбе за жизнь, о необходимости преодолевать смерть, я увлекся идеей борьбы со смертью. Тогда же на меня произвели сильное впечатление работы профессора Ф.А. Андреева, который еще в 1913 году опубликовал книгу “Опыты восстановления деятельности сердца, дыхания и функций центральной нервной системы”» [4]. После окончания университета в 1933 г. В.А. Неговский работал вначале врачом в Подмоскovie, а затем был принят на должность научного сотрудника в патофизиологическую лабораторию Центрального института гематологии и переливания крови, где проработал около года у профессора С.С. Брюхоненко — создателя первого в мире аппарата искусственного кровообращения (автожектора), и где, по-видимому, окончательно сформировались его научные интересы. В последующем В.А. Неговский отмечал: «Работы с изолированными органами послужили базой для последующего, более эффективного экспериментального исследования в области восстановления жизненных функций целого организма» [5].

В 1935 г. С.С. Брюхоненко становится директором недавно созданного Института экспериментальной физиологии и терапии, в котором продолжает свою научную карьеру В.А. Неговский [6]. Результатом проведенных там исследований стала его первая научная статья, опубликованная в 1938 г., «Влияние коагуляторов и стабилизаторов крови на изолированную кишку кролика» [7]. Уже в институте он начал разрабатывать свое собственное направление, собрав вокруг себя группу единомышленников. Однако в 1936 г. все они были уволены из института. Вместе с тем идея восстановления жизненных функций умирающего организма не оставляла его, и в 1936 г. он пишет письмо председателю Совнаркома СССР В.М. Молотову, в котором обосновывает перспективность и необходимость работы в области оживления организма [1, 2]. На удивление, его просьба была удовлетворена, Управлением научными институтами Наркомздрава СССР был издан приказ № 118 от 19 октября 1936 г. об организации лаборатории специального назначения по проблеме «Восстановление жизненных процессов при явлениях, сходных со смертью» [8, 9]. Подобная лаборатория была создана впервые в мире. Выдающийся нейрохирург Н.Н. Бурденко, одним из первых оценивший теоретическое и практическое значение нового научного направления, дал согласие разместить эту лабораторию в Институте нейрохирургии, которым он руководил.

Перед лабораторией были поставлены следующие научные задачи:

— изучение общих закономерностей угасания жизненных функций при умирании и их восстановления после оживления; при этом особое внимание с самого начала было уделено не только патологическим состояниям сердца и дыхания, но и исследованиям угасания и восстановления функций мозга;

— создание эффективного и пригодного для широкого применения метода оживления, который вошел бы в повседневную клиническую практику;

— доказательство реальности оживления в практической медицине, преодоление почти абсолютного скепсиса, недоверия широких врачебных и научных кругов к самой идее оживления и сопротивления ее внедрению в практику [8].

В организованной лаборатории В.А. Неговский и его сотрудники продолжили экспериментальное изучение метода реанимации, который был предложен Ф.А. Андреевым (1879–1952) и заключался в нагнетании раствора Рингера — Локка с адреналином в сонную артерию по направлению к сердцу (центрипетально, т.е. против тока крови). Ф.А. Андреев в экспериментах на собаках показал, что использование предложенного метода через 3–12 минут с момента наступления видимой смерти (от кровопотери, передозировки хлороформа и пр.) у некоторых из них позволяло восстанавливать жизненные функции [10]. В 1939 г. ученик Ф.А. Андреева, хирург И.А. Бирилло, впервые использовал метод центрипетального нагнетания крови у терминальных больных в хирургической клинике Минского медицинского университета [11].

Указанный метод был усовершенствован В.А. Неговским и сотрудниками лаборатории путем использования в качестве доступа для центрипетального нагнетания крови лучевых и плечевых артерий, что позволило упростить методику для применения в клинической практике. Также метод был дополнен проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ) путем принудительного вдвухания воздуха в легкие с помощью мехов, поскольку было показано, что одно только внутриаартериальное нагнетание крови, без ИВЛ, зачастую бывает неэффективным. В предвоенные годы (1938–1941) В.А. Неговский и его коллеги провели цикл исследований, посвященных оживлению животных при смертельной кровопотере, а также по проблеме угасания и восстановления функций головного мозга, результаты которых были освещены в целом ряде публикаций [12–17].

В 1942 г. В.А. Неговский защитил кандидатскую диссертацию на тему «Взаимоотношения дыхания и кровообращения в процессе умирания животных от кровопотери и в последующем периоде восстановления жизненных функций», в которой был решен один из кардинальных вопросов лечения терминальных состояний — значение раннего восстановления функции бульбарных центров для успешного оживления организма. Исследования руководимой Неговским лаборатории послужили толчком для разработки первых моделей отечественных аппаратов для проведения искусственного дыхания.

В период Великой Отечественной войны Владимиром Александровичем была организована фронтовая бригада, с которой он выехал на передовую, где в 1943 г. впервые был применен разработанный ими комплекс реанимационных мероприятий у раненых солдат [5, 18]. В защищенной в 1943 г. докторской диссертации «Восстановление жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или периода клинической смерти» В.А. Неговский изложил основные положения

патофизиологии терминальных состояний и принципы комплексного метода оживления организма, прошедшего апробацию на фронте у раненых, а в дальнейшем внедренного в клиническую практику. В том же 1943 г. материалы диссертации были изданы отдельной книгой, которая стала первой в мире монографией, посвященной проблеме сердечно-легочной реанимации (СЛР) [19]. В 1945–1946 гг. она была полностью переведена на английский язык и опубликована в журнале «American Review of Soviet Medicine» [2, 3].

Показательно описание фронтового опыта одного из первых случаев успешной сердечно-легочной реанимации:

«В Н-ский госпиталь была доставлена в тяжелом состоянии с массивной кровопотерей в результате огнестрельного повреждения плеча раненая М. В течение операции (высокая ампутация плеча), несмотря на ряд принятых мер (переливание крови, введение кофеина, камфоры и др. препаратов), состояние больной постепенно ухудшалось. К концу операции внезапно остановилась сердечная деятельность и прекратилось дыхание. Наступила клиническая смерть, которая продолжалась три минуты. Проведенное артериовенозное нагнетание крови и искусственное дыхание с помощью мехов быстро привели к восстановлению сердечной деятельности и дыхания. Сознание же у этой раненой восстановилось лишь через 19 часов после проведенного комплексного метода оживления. В течение этого времени раненая находилась как бы в состоянии глубокого сна. Через несколько дней состояние больной ухудшилось, было диагностировано осложнение ранения газовой инфекцией, однако она перенесла и это испытание и в ближайшие дни была эвакуирована в тыловую госпиталь в хорошем состоянии. В настоящее время живет в Москве, чувствует себя хорошо» [5].

С 1943 г. лаборатория находилась на базе Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ), а в следующем году приказом только что созданной Академии медицинских наук СССР была вновь переведена в Институт нейрохирургии [2, 3].

В 1945 г. В.А. Неговский издает свою вторую монографию — «Опыт терапии состояний агонии и клинической смерти в войсковом районе» [20]. В 1945–1946 гг. он публикует короткие сообщения в ведущих международных журналах «JAMA» и «Nature» о клиническом опыте использования разработанного метода сердечно-легочной реанимации и важности разработки данной проблемы медицины, обеспечив, таким образом, приоритет в создании нового научного направления [21, 22].

В 1946 г. на заседании Президиума АМН СССР ученый секретарь В.В. Парин (1903–1971) доложил об организации Института оживления в составе академии. Однако Президиум АМН СССР решил, что проблема оживления еще не достигла развития, требующего институтских форм ее разработки, и создание специального института по данной проблеме является преждевременным. Вместе с тем для создания благоприятных условий проведения исследований в этой области постановили расширить лабораторию В.А. Неговского до размеров отделения или отдела

в Институте нейрохирургии [23]. В том же году, используя накопленный фронтовой опыт, сотрудники лаборатории продолжили клиническую работу, начав оказывать помощь умирающим больным в Институте грудной хирургии АМН СССР, создав, таким образом, свое клиническое реанимационное подразделение. В 1947 г. В.А. Неговскому было присвоено звание профессора. Несмотря на достигнутые успехи, В.А. Неговскому и его коллегам приходилось преодолевать упорное непонимание и выраженное сопротивление со стороны многих представителей медицинской общественности. Так, в 1947 г. В.А. Неговский писал: «Нередко можно встретить такие суждения: «Я не верю в эту проблему, ибо труп оживить нельзя». Труп действительно оживить нельзя. Но возражать против возможности оживления на том основании, что мертвых оживлять нельзя, — это значит ломиться в открытую дверь, ибо проблема оживления организма, живая, реальная, хотя и необычайно трудная проблема, ничего общего не имеет с воскрешением мертвых» [5].

В 1948 г. лаборатория получила статус самостоятельного академического научного учреждения под названием «Лаборатория экспериментальной физиологии по оживлению организма АМН СССР» и переехала в новое отдельное помещение возле Красной площади. Это были мрачные и непростые годы сталинской эпохи, события которой нам очень сложно оценивать. Ранее это помещение занимал ликвидированный Институт физиологии АН СССР, директор которого, Л.С. Штерн (1875–1968), была подвергнута репрессиям. Все сотрудники института были уволены. Одним из них был Н.Л. Гурвич, занимавшийся проблемой электрической дефибрилляции сердца — темой, предложенной ему Л.С. Штерн. Потеряв работу, Н.Л. Гурвич обратился к В.А. Неговскому и был принят в штат сотрудников лаборатории. При этом вначале ему было предложено заняться проблемой, интересующей В.А. Неговского на протяжении всей его научной деятельности, — изучением процессов угасания и восстановления функций головного мозга при терминальных состояниях и в постреанимационном периоде. Вместе с тем Н.Л. Гурвичу удалось убедить Владимира Александровича в важности своего направления, развивая которое он в последующем обеспечил достижение одного из немногих глобальных отечественных приоритетов в мировой медицине — создание бифазной дефибрилляции [24–26]. Интересно отметить, что пришедший позже в коллектив лаборатории его однофамилец А.М. Гурвич достиг больших успехов в изучении проблемы угасания и восстановления функций головного мозга, разработав совместно с В.А. Неговским и Е.С. Золотокрылиной концепцию постреанимационной болезни [8].

На пути становления новой науки В.А. Неговский выдвинул понятие клинической и биологической смерти, выделив наличие этапов угасания жизненных функций, на одном из которых возможно обратить это состояние вспять. По его представлению, клиническая смерть — это состояние организма, которое является переходным процессом от жизни к необратимому этапу — биологической смерти. При этом В.А. Неговский отмечал, что «оживление возможно только в тех случаях, когда умирание не

связано с необратимыми изменениями в организме» [27]. Им было установлено, что «...чем короче был срок клинической смерти — тем легче достигается полное и стойкое восстановление жизненных функций» [5] и наиболее полноценное восстановление происходит при длительности клинической смерти не более 5–6 минут. Изучение патогенеза терминальных состояний позволило понять сущность ряда важных процессов, происходящих при умирании и последующем оживлении организма. Результаты исследований показали, что «в более поздние сроки хотя и возможно восстановление сердечной деятельности и дыхания, но организм не может существовать из-за необратимых изменений в высшем отделе головного мозга» [28]. И далее: «Доказано, что ожившая кора способствует более быстрому и совершенному налаживанию той хаотической деятельности всех органов и тканей, которая характерна для ожившего организма... При отсутствии восстановления корковой деятельности собаки производят впечатление неполноценных, бескорковых животных. Они резко худеют... появляются длительно незаживающие трофические язвы. Такие животные совершенно не приспособлены к существованию, условно-рефлекторная деятельность у них полностью отсутствует» [28]. За эти исследования в 1952 г. В.А. Неговскому и его сотрудникам М.С. Гаевской и Е.М. Смиренской, профессору Ф.А. Андрееву была присвоена Сталинская премия. Опыт работы в клиниках Москвы позволил В.А. Неговскому с сотрудниками разработать клинические рекомендации. На их основе коллективом лаборатории была создана первая инструкция для практического здравоохранения «О внедрении в лечебную практику методов восстановления жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или клинической смерти», изданная в 1952 г. Министерством здравоохранения СССР [29]. Показаниями к проведению СЛР были шок, тяжелая кровопотеря (в т.ч. хирургическая и акушерско-гинекологическая), травма, интоксикация, асфиксия (механическая, наркозная или вызванная полиомиелитом, дифтерией, коклюшем) и электротравма. Противопоказаниями были травмы черепа (этот странный подход, как и положение о недопустимости проведения ИВЛ больным с нейротравмой и инсультами по ошибочным воззрениям того времени целого ряда ведущих неврологов и нейрохирургов существовал еще очень долго в клинической практике, даже несмотря на прогресс нейрохирургической оперативной техники), а также травмы и патологические изменения, несовместимые с жизнью [29]. Комплекс реанимационных мероприятий включал в себя центрипетальное нагнетание донорской крови (если групповая принадлежность крови больного не была определена, рекомендовалось использовать кровь 0-й (I) группы) в периферические артерии с добавлением в ампулу крови (200–250 мл) адреналина (0,5–1 мг), 50 мл 40% раствора глюкозы и 0,5 мл 3% раствора перекиси водорода (считалось, что последний приводит к повышению кислородной емкости крови) (рис. 1А, 1Б); проведение ИВЛ (дыхательным объемом 1000–1500 мл) через маску либо после интубации трахеи (оротрахеально при помощи ларингоскопа или вслепую через нос) через резиновую эндотрахеальную трубку при помощи ручного

респиратора типа мехов или более прогрессивного респиратора с автоматической регулировкой давлением дыхательного цикла (рис. 1В, 1Г). Необходимо отметить, что первые респираторы обеспечивали активное отсасывание воздуха из легких на выдохе. В последующем по мере получения новых данных инструкция переиздавалась в 1955, 1959 и 1963 гг. с внесением изменений в алгоритм СЛР [30–32]. Так, в инструкции 1959 г. диагностическим критерием клинической смерти стало отсутствие пульсации на сонных артериях, и комплекс СЛР был дополнен применением прямого массажа сердца и электрической дефибрилляции. В инструкции 1963 г. был узаконен непрямой массаж сердца (с частотой компрессий 50–60/мин, глубиной не менее 3–4 см, а при эмфизематозном расширении грудной клетки — 5–6 см).

Интересным фактом биографии В.А. Неговского стало его участие в реанимации Сталина. Дочь Сталина, Светлана Аллилуева, в своих воспоминаниях писала: «В большом зале, где лежал отец, толпилась масса народу... Привезли установку для искусственного дыхания из какого-то НИИ и с ней молодых специалистов, — кроме них, должно быть, никто бы не сумел ею воспользоваться. Громоздкий агрегат так и простоял без дела, а молодые врачи ошалело озирались вокруг, совершенно подавленные происходящим» [33]. Этими молодыми людьми был профессор В.А. Неговский и приглашенная по его просьбе хирург Г.Д. Чеснокова (1912–1999), которая освоила методы реанимации у Владимира Александровича и, работая тогда в НИИ им. Н.В. Склифосовского, занималась проблемой нарушений функций головного мозга (в последующем — профессор и ведущий хирург). Они безвыездно находились на даче Сталина на протяжении последних дней его жизни. Вспоминая те дни, В.А. Неговский в интервью говорил: «Мы взяли с собой аппарат искусственного дыхания. Это был еще несовершенный аппарат для вдувания мехах воздуха в легкие». Приехав туда, они застали известнейших врачей: «Все знаменитости были собраны там! Я был среди них самым молодым врачом. Рекомендации определенные давал, говорил об искусственном дыхании и массаже сердца. Я рассказывал о вещах, которые не получили еще широкого утверждения» [34]. После остановки кровообращения у Сталина В.А. Неговский и Г.Д. Чеснокова начали попеременно (по 15 минут) проводить закрытый массаж сердца, который они делали около часа. Из воспоминаний Г.Д. Чесноковой: «...мы делали массаж больше часа, когда стало ясно, что сердце завести уже не удастся. Искусственное дыхание делать было нельзя, при кровоизлиянии в мозг это строжайше запрещено. Наконец ко мне подошел Берия и сказал: “Хватит!”». Владимир Александрович вспомнил: «Рядом стояли Берия и Молотов. Молотов почувствовал, что мешает работать, и отошел. Берия через некоторое время начал кричать: “Хватит! Достаточно!”», даже пытался меня отталкивать... Наконец Берия просто встал между нами и телом Сталина. Но мы сделали все что могли» [34].

В 1954 г. вышла в свет монография В.А. Неговского «Патофизиология и терапия агонии и клинической смерти» (она была переведена на голланд-

ский, немецкий, румынский и польский языки) [35]. В монографии было отмечено, что за 9-летний период клинической работы лаборатории, с 1943 по 1952 г., разработанный реанимационный комплекс был применен у 110 пациентов в терминальном состоянии. Из них — у 12 пациентов, находившихся в состоянии клинической смерти, из которых выжили трое [35]. Но уже в опубликованных материалах конференции, посвященной 20-летию лаборатории, было отмечено, что только в 1956 г. ее сотрудниками на клинических базах было проведено лечение 56 пациентов (41 с тяжелым шоком, 9 в состоянии агонии и 3 с клинической смертью) с травмой, кровопотерей, оперативными хирургическими вмешательствами, интоксикацией и асфиксией, в результате которого 23 пациента были выведены из состояния шока, 5 — из состояния агонии и 1 пациент успешно реанимирован после клинической смерти [36]. Надо сказать, что на то время это были очень впечатляющие клинические результаты.

В 1958 г. Министерство здравоохранения СССР разослало циркулярное письмо министрам здравоохранения союзных республик об организации в лечебных учреждениях специальных отделений лечения терминальных состояний (будущих отделений реанимации) [8]. В 1959 г. по инициативе В.А. Неговского в городской клинической больнице имени С.П. Боткина был организован первый в Советском Союзе прообраз реанимационного отделения, который получил название «Центр по лечению шока и терминальных состояний», который от лаборатории возглавила Е.С. Золотокрылина. В 1962 г. он был преобразован в реанимационное отделение на 4 койки, а с 1965 г. — на 18 коек [8]. 1959 г. был знаменателен еще и тем, что в этом году вышел приказ МЗ СССР о создании новой специальности — анестезиологии, так как до этого времени один из авторов данной статьи (как и все ее коллеги того времени) гордо именовался в штатном расписании больницы хирургом-наркозизатором!

В 1960 г. была издана очередная монография «Оживление организма и искусственная гипотермия» (переизданная в Великобритании и Испании), в которой В.А. Неговский обосновал применение искусственной гипотермии при лечении критических и терминальных состояний [37, 38]. В 1961 г. В.А. Неговский сделал доклад на Международном конгрессе травматологов в Будапеште о возникновении новой медицинской науки — реаниматологии, предметом изучения которой являются неспецифические общие патологические реакции организма, патогенез, терапия и профилактика терминальных состояний, жизнеобеспечение при критических состояниях [39]. В результате, опираясь на накопленные фундаментальные данные и опыт предыдущих поколений, результаты собственных экспериментальных исследований и клинической практики, В.А. Неговский сформулировал понятие реаниматологии как самостоятельной дисциплины и раздела науки, что стало значимым событием XX века в медицине.

В.А. Неговский сумел объединить в одну научную школу усилия патофизиологов, биохимиков, морфологов, клиницистов, что позволило:



Рисунок 1. А, Б — центрипетальное нагнетание крови; В — аппарат для проведения ИВЛ с ручным приводом по типу мехов; Г — аппарат ИВЛ с автоматической регулировкой давлением дыхательного цикла [8]

— установить закономерности угасания и восстановления функций органов и систем, прежде всего ЦНС;

— ввести понятие постреанимационной болезни и раскрыть ее суть;

— разработать базисные методы профилактики и лечения постреанимационной энцефалопатии в раннем и отдаленном периодах;

— раскрыть отдельные звенья патогенеза и разработать оптимальные варианты лечения ряда критических состояний.

Особой темой является преодоление «железного занавеса» и знакомство советского родоначальника отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) В.А. Неговского с американским создателем первых отделений интенсивного ухода (Intensive Care Unit — ICU) П. Сафаром, которое заложило основу многолетнего научного взаимодействия и искренней личной дружбы. По воспоминаниям П. Сафара, после прочтения изданной на английском языке монографии В.А. Неговского [38] он вместе с К. Steinboerthner пригласил нашего ученого для участия в работе симпозиума «Противоречивые аспекты реанимации», который проводился в рамках первого Европейского конгресса анестезиологов (Вена, 1962) [40, 41]. Питер Сафар писал: «Нам, жителям Запада, было интересно проникнуть через «железный занавес» с помощью научных связей и совместной работы. Профессор Неговский и я, являясь инициаторами своей формы «гласности» для медицины критических состояний, в 1962 году добились, возможно, больших успехов, чем президенты Кеннеди и Хрущев, которые встречались в Вене приблизительно в то же время, но не прекратили идеологическую и геополитическую конфронтацию между правительствами наших стран» [40].

В ответ в 1963 г. В.А. Неговский пригласил П. Сафара и ряд других зарубежных исследователей в Москву. П. Сафар вспоминал, что в Советском Союзе он встретился с нейрохирургом Н. Rosomoff (пионером в использовании лечебной гипотермии) и Г. Никербоккером (G. Knickerbocker) [42]. Г. Никербоккер совмест-

но с W.B. Kouwenhoven и J. Jude в 1960 г. опубликовали результаты своих экспериментальных и клинических исследований, в которых доказали эффективность закрытого массажа сердца (который тогда использовали редко, отдавая предпочтение прямому массажу сердца). Это позволило П. Сафару в 1961 г., объединив его с искусственным дыханием, создать алгоритм СЛР — ABC. Г. Никербоккер, владея русским языком, в тот момент уже длительное время работал в лаборатории Н.Л. Гурвича, проводя совместно серию экспериментов по сравнению эффективности использования однократного электрического импульса и переменного тока при проведении дефибриляции сердца, о чем позднее они написали совместную статью [43].

В 1972 г. был создан международный журнал «Resuscitation». В его первом номере В.А. Неговский опубликовал статью «Второй шаг в реанимации — терапия постреанимационной болезни» [44], в которой



Слева направо: В.А. Неговский, Н. Rosomoff и P. Safar во время визита в лабораторию в 1963 г.



В.А. Неговский и Л.В. Усенко. Москва, 1998 г.

он сформулировал понятие и раскрыл патофизиологические механизмы развития постреанимационных изменений. В 2012 г., в год сорокалетия с момента основания журнала «Resuscitation», данная работа, ставшая классической, была повторно опубликована [45], что делается крайне редко. Этим был подчеркнут существенный вклад В.А. Неговского в понимание процессов, развивающихся в оживленном организме. В дальнейшем В.А. Неговским, А.М. Гурвичем и Е.С. Золотокрылиной была издана монография «Постреанимационная болезнь» (1979, 1987), вышедшая также и на английском языке (1983) [46, 47].

В 1977 г. лаборатория получила название Научно-исследовательской лаборатории общей реаниматологии АМН СССР, а в 1985 г. на ее базе был создан Научно-исследовательский институт общей реаниматологии АМН СССР. Владимир Александрович был бессменным его руководителем до 1988 г., затем оставался советником созданного им института, который носит теперь его имя. В 1988–1995 гг. институт возглавлял член-корр. РАМН В.Н. Семенов (1938–2003), с 1996 по 2016 г. — член-корр. РАН В.В. Мороз, в настоящее время — И.В. Молчанов. Виктор Васильевич Мороз, который сейчас является научным руководителем НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАН, внес большой вклад в дело продолжения научной школы и традиций, заложенных его основателем. В 2005 г. был создан журнал «Общая реаниматология», бессменным редактором которого он является.

Нельзя не отметить важнейшее значение организации и регулярного проведения В.А. Неговским начиная с 1952 г. [48] всесоюзных и международных конференций и симпозиумов на базе лаборатории, а затем института общей реаниматологии, а с 1989 года — и международных школ молодого реаниматолога с участием ведущих отечественных и зарубежных ученых, где проходил активный обмен опытом ученых, врачей, экспериментаторов.

В.А. Неговский оказал значимое влияние на развитие реаниматологии не только на территории СССР, в том числе и в Украине, но и в зарубежных странах, где он был признан как «Padre reanimazione».

Его идеи в Украине нашли свое воплощение организационно и в научных исследованиях Н.М. Амосова, Л.П. Чепкого, Днепропетровской научной школы и других. Еще в 1954 г. в Днепропетровском медицинском институте (ДМИ) профессор кафедры хирургии Д.А. Василенко свою актовую речь на торжественном заседании ученого совета посвятил теме «Клиническая смерть как обратимый процесс», в которой подчеркнул основополагающую роль В.А. Неговского и перспективность развития этого раздела медицины. С созданием в 1973 г. в ДМИ кафедры анестезиологии и реаниматологии в развитие идей В.А. Неговского одними из направлений научных исследований стали:

- изучение патофизиологических сдвигов при различных критических состояниях, в том числе и после перенесенной клинической смерти;

- разработка методов нейропротективной защиты головного мозга от ишемических и реперфузионных повреждений;

- изучение эффективности и безопасности различных форм дефибриллирующего импульса и их влияния на функциональное состояние миокарда, разработка методов его фармакологической защиты в комплексе СЛР;

- разработка стратегии восстановления личности больных после перенесенных критических состояний;

- разработка и внедрение в клиническую практику терапевтической гипотермии и методов управления терморегуляцией при критических и терминальных состояниях различного генеза [49–55].

В.А. Неговского и его коллегу и друга П. Сафараноминировали на Нобелевскую премию. Имена этих великих людей всегда находились рядом, их объединяла не только наука, которой они посвятили всю свою



**Школа молодого реаниматолога (1997):
Гологорский В.А., Лебедева Р.Н., Николаев Э.К.,
Мороз В.В., Усенко Л.В.**

жизнь, но и нравственные принципы, идеи гуманизма, а также многолетняя личная дружба. Во время их последней встречи в 1999 г. в Москве Питер Сафар сказал: «У нас с Владимиром общим является не только то, что мы изучаем процессы умирания и оживления, но и то, что мы ценим красоту жизни — в природе, музыке, изобразительном искусстве, балете и человеке в целом». Именно представления о ценности каждой человеческой жизни как уникального явления во Вселенной являлись стержнем мировоззрения В.А. Неговского и П. Сафара.

Владимир Александрович любил классическую музыку, прежде всего И.С. Баха, живопись — Боттичелли, Гойю, всегда находил время и силы для лыжных походов. Он умер 2 августа 2003 г. и похоронен на Хованском кладбище в Москве.

Есть люди, чей творческий и жизненный путь составляет целую эпоху, оказывая влияние на много поколений, вызывая чувство глубокого уважения и признания как у современников, так и у потомков. Такой выдающейся личностью являлся Владимир Александрович Неговский, чей гений внес значимый вклад в развитие человеческой цивилизации. Созданный им прочный фундамент, проявленный творческий потенциал, его неизменная вера в возможность предотвращения преждевременной бесосновательной смерти и в будущее реаниматологии всегда будут вдохновлять последующие поколения врачей-анестезиологов и реаниматологов. Как отмечал В.А. Неговский [56], «...хочется верить, что реаниматологические знания будут все шире и глубже распространяться в практической медицине, углубляться, совершенствоваться, что все большее число людей будет возвращено к жизни, труду и счастью».

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

Список литературы

1. Мороз В.В. К 100-летию академика РАМН Владимира Александровича Неговского. *Общая реаниматология*. 2009. № 1. С. 5–11. doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-5
2. Болякина Г.К. Журнал «Resuscitation» о наших соотечественниках. Дополнения к напечатанному. *Клиническая анестезиология и реаниматология*. 2007. № 3. С. 61–66.
3. Мороз В.В., Ивлева В.В., Кожура В.Л., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С., Толова С.В. Становление и развитие научной школы академика Российской АМН В. А. Неговского. *Фундаментальные проблемы реаниматологии*. Том 1. М.: НИИОР РАМН, 2000. С. 240–250.
4. Усенко Л.В., Царев А.В. Владимир Неговский и Питер Сафар — прощание с эпохой. *Достижения и перспективы анестезиологии и интенсивной терапии*. Днепропетровск: Арт-Пресс, 2003. С. 2–12.
5. Неговский В.А. Пути развития проблемы оживления организма. *Природа*. 1947. № 6. С. 18–26.
6. Царев А.В., Усенко Л.В. С.С. Брюхоненко и С.И. Чечулин — рождение искусственного кровообращения. *Медицина неотложных состояний*. 2010. № 4. С. 130–132.
7. Неговский В.А. Влияние коагуляторов и стабилизаторов на изолированную кишку кролика. *Сборник трудов Института экспериментальной физиологии и терапии*. М., 1938. С. 135–164.
8. Научно-исследовательская лаборатория общей реаниматологии (проспект). Москва: Медицина, 1984. 31 с.
9. Сайт института общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН. Режим доступа: //niior.ramn.ru
10. Андреев Ф.А. Опыты восстановления деятельности сердца, дыхания и функций центральной нервной системы. *Вопросы научной медицины*. 1913. № 2. С. 137–172.
11. Неговский В.А. Клиническая смерть как необратимый этап умирания. М.: Издательство АМН СССР. 1951. 32 с.
12. Неговский В.А., Макарычев А.И., Теличева М.И., Шустер М.И., Гаевская М.С. Оживление собак после клинической смерти в результате обескровливания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1938. № 3. С. 358–362.
13. Неговский В.А. Оживление собак после смертельной кровопотери. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1938. № 3. С. 250–255.
14. Неговский В.А. К вопросу о восстановлении жизненных функций организма (Обзор). *Архив биологии наук*. 1940. № 2. С. 135–146.
15. Смирнов Г.Д., Неговский В.А., Зачиняева И.А. Физиологические свойства коры в состоянии «клинической смерти» и в периоде последующего восстановления. *Тезисы докладов 7-го совещания по проблемам высшей нервной деятельности, посвященного памяти акад. И.П. Павлова*. 16–19.V.1940. Л., 1940. С. 63–65.
16. Смирнов Г.Д., Неговский В.А. Изменения электроэнцефалограммы у собак при нарастающей кровопотере во время «клинической смерти» и при последующем восстановлении жизненных функций. *Вопросы нейрохирургии*. 1941. № 5–6. С. 70–76.
17. Неговский В.А. Взаимоотношения дыхания и кровообращения в процессе умирания животных от кровопотери и в последующем периоде восстановления жизненных функций. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1943. № 6. С. 37–40.
18. Неговский В.А. К вопросу об активной терапии состояний агонии и клинической смерти. *Госпитальное дело*. 1943. № 10. С. 47–52.
19. Неговский В.А. Восстановление жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или в периоде клинической смерти. М.: Медгиз, 1943. 170 с.
20. Неговский В.А. Опыт терапии состояний агонии и клинической смерти в войсковом районе. М.: Медгиз, 1945. 94 с.
21. Negovsky V. Treatment of the agonal state and clinical death. *JAMA*. 1945. Vol. 129 (17). P. 1226.
22. Negovsky V. Treatment of the agonal state and clinical death. *Nature*. 1946. Vol. 157. P. 3980.
23. Карнеева И.Е. История формирования и динамика структуры Российской академии медицинских наук: Дис... канд. ист. наук. М., 1994. 203 с.
24. Ussenko L.V., Tsarev A.V., Leschenko Y.A. Naum L. Gurvich. A pioneer of defibrillation. *Resuscitation*. 2006. Vol. 70 (2). P. 170–172. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.05.005
25. Горбунов Б.Б., Венин И.В., Востриков В.А. История дефибрилляции в СССР, России и Украине: Техника на службе медицины. LAP LAMBERT Academic Publishing Saarbrücken, 2016. 105 с. ISBN: 978-3-659-94784-1.
26. Efimov I.R. Naum Lazarevich Gurvich (1905–1981) and his contribution to the history of defibrillation. *Cardiol. J.* 2009. Vol. 16 (2). P. 190–193.

27. Неговский В.А. Восстановление жизненных функций организма (проблема оживления). Наука и жизнь. 1946. № 10. С. 24-28.
28. Неговский В.А. Восстановление жизненных функций организма. Природа. 1952. № 12. С. 36-44.
29. О внедрении в лечебную практику методов восстановления жизненных функций организма, находящегося в состоянии агонии или клинической смерти. МЗ СССР. М.: Медгиз, 1952. 19 с.
30. О внедрении в лечебную практику метода лечения терминальных состояний. МЗ СССР. М.: Медгиз, 1955. 23 с.
31. Инструкция по применению методов восстановления жизненных функций больных, находящихся в терминальных состояниях. МЗ СССР. М.: Медгиз, 1959. 50 с.
32. Инструкция по применению непрямого массажа сердца и искусственного дыхания при оказании неотложной помощи. М.: МЗ СССР, 1963. 19 с.
33. Аллилуева С.И. Двадцать писем к другу. М.: Книга, 1989. 24 с.
34. Павлов А. «Я причесала Иосифу Виссарионовичу брови, потом волосы. А пятачков для глаз не нашлось...» Комсомольская правда. 1998. № 42 (366/21776). С. 1, 3.
35. Неговский В.А. Патопфизиология и терапия агонии и клинической смерти. М.: Медгиз, 1954. 256 с.
36. Буланова О.Н. 20-летие Лаборатории экспериментальной физиологии по оживлению организма АМН СССР. Вестник АМН СССР. 1957. № 2. С. 79-83.
37. Неговский В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия. М.: Медгиз, 1960. 303 с.
38. Negovskii V.A. Resuscitation and artificial hypothermia. New York: Consult, Bureau, 1962. 314 p.
39. Неговский В.А. Реаниматология и ее задачи. Хирургия. 1961. № 11. С. 11-20.
40. Safar P. Memoirs about Vladimir Negovsky of Moscow professor and Academician. Теоретические и клинические проблемы современной реаниматологии. Материалы международного симпозиума, посвященного 90-летию со дня рождения академика РАМН В.А. Неговского. 23-24 марта 1999 г. М., 1999. С. 6-8.
41. Safar P. (Ed.) Resuscitation controversial aspects. An international symposium held at the first European Congress of Anaesthesiology of the World Federation of Societies of Anaesthesiologists. Vienna, Austria, September 5, 1962. Berlin: Springer-Verlag, 1963. 64 p.
42. Safar P. Vladimir A. Negovsky the father of «reanimatology». In: P. Baskett, Th. Baskett (Red.) Resuscitation Greats. Bristol: Clinical Press, 2007. P. 206-212.
43. Гурвич Н.Л., Никербоккер Г.Г., Макарычев В.А. Сравнительная эффективность одиночного электрического импульса и переменного тока для дефибрилляции сердца при электротравме. Электричество. 1966. № 3. С. 38-40.
44. Negovsky V.A. The second step in resuscitation — the treatment of the 'post-resuscitation' disease. Resuscitation. 1972. Vol. 1 (1). P. 1-7.
45. Negovsky V.A. Reprint of: The second step in resuscitation — the treatment of the post-resuscitation disease Resuscitation. 2012. Vol. 83 (10). P. 1187-1190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.07.023>
46. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Пост-реанимационная болезнь. М.: Медицина, 1979. 383 с.
47. Negovsky V.A., Gurvitch A.M., Zolotokrylina E.S. Postresuscitation disease. Amsterdam; N.Y.; Oxford: Elsevier, 1983. 392 p.
48. Труды конференции, посвященной проблеме патофизиологии и терапии терминальных состояний в клинике и практике неотложной помощи. 10-12.XII.1952. М.: Медгиз, 1954. 240 с.
49. Усенко Л.В. Стратегия восстановления личности больных после перенесенных критических состояний. Днепрпетровск, 2014. 27 с.
50. Усенко Л.В., Криштафор А.А. Влияние перфторана на качество психоневрологического восстановления после перенесенной клинической смерти. Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пуцино, 1999. С. 87-94.
51. Царев А.В. Оценка эффективности и безопасности квазисинусоидального и трапецеидального биполярных импульсов при трансторакальной дефибрилляции в эксперименте. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2008. № 4. С. 48-52.
52. Tsarev A.V., Ussenko L.V. Comparison between biphasic quasisinusoidal and truncated waveforms in a swine model of VF. Resuscitation. 2010. Vol. 81. P. S54.
53. Кобеляцкий Ю.Ю., Царев А.В. Механическая компрессия грудной клетки при проведении сердечно-легочной реанимации: опыт использования аппарата «Autopulse». Медицина неотложных состояний. 2013. № 4. С. 62-67.
54. Bhatti F., Naiman M., Tsarev A., Kulstad E. Esophageal temperature management in patients suffering from traumatic brain injury. Therapeutic Hypothermia and Temperature Management. 2019. Vol. 9 (4). P. 238-242.
55. Усенко Л.В., Царев А.В. Искусственная гипотермия в современной реаниматологии. Общая реаниматология. 2009. № 1. С. 21-23.
56. Усенко Л.В., Кобеляцкий Ю.Ю., Криштафор А.А. В.А. Неговский — время, идеи, воплощения. Асклепий. 2009. № 1. С. 69-78.

Получено/Received 11.07.2020

Рецензировано/Revised 20.07.2020

Принято в печать/Accepted 29.07.2020 ■

L.V. Usenko, A.V. Tsarev

SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Vladimir Negovsky: a dream incarnation

Abstract. The article deals with the life path and research activities of the founder of resuscitation science (intensive care) Vladimir A. Negovsky. He was born in 1909 in the city of Kozelets, Ukraine. After graduating from university in 1933, Negovsky worked as a researcher in the pathophysiological laboratory of the Central Institute of Hematology and Blood Transfusion in Moscow, where he worked for about a year with Professor S.S. Bryuchonenko, the creator of one of the world's first heart-lung apparatus and where, apparently, his scientific interests were finally formed. In 1936, Ne-

govsky wrote a letter to the Prime Minister of the USSR V.M. Molotov, in which he substantiated the prospects and importance of research in the field of cardiopulmonary resuscitation and asked for help in creating a research laboratory on this problem. Surprisingly, his request was granted — in the same year an order was issued on the organization of a special-purpose laboratory on the problem: 'Restoration of life processes in phenomena similar to death'. Such a scientific research laboratory was created for the first time in the world. V.A. Negovsky and his collaborators modified the resuscita-

tion method proposed by F.A. Andreev (1879–1952) and included the injection of Ringer-Locke's solution with adrenaline into the carotid artery towards the heart (centripetally, i.e. against the blood flow). This method was improved by Negovsky and the Laboratory staff by using the radial and brachial arteries as an access for centripetal blood injection, which made it possible to simplify the technique for use in clinical practice and was supplemented by artificial lung ventilation by forced air injection into the lungs with bellows, as they have shown that intra-arterial pumping alone without mechanical ventilation is often ineffective. In the years before the attack of Nazi Germany on the USSR (1938–1941), V.A. Negovsky and his colleagues carried out a series of experimental studies devoted to the resuscitation of animals with lethal blood loss, as well as to the problem of extinction and restoration of brain functions, the results of which were published in several articles. In 1942, V.A. Negovsky defended his PhD on the topic "The relationship of respiration and blood circulation in the process of dying of animals from blood loss and in the subsequent period of restoration of vital functions". During World War II, Negovsky organized a front-line medical teams, with which he went to the front line and where, in 1943, the developed complex of resuscitation measures was first used for wounded soldiers. In his dissertation on medicine "Restoration of vital functions of an organism in a state of agony or a period of clinical death" defended in 1943, he outlined the main provisions of the pathophysiology of terminal states and the principles of a complex method of resuscitation; the dissertation was published in a book in the same year. In 1945–1946, V.A. Negovsky publishes reports in the journals "JAMA" and "Nature" about the clinical experience of using the developed method of cardiopulmonary resuscitation and the importance of developing this problem of medicine, thus providing a priority in creating a new scientific direction. In 1946, using the experience gained in the war, the Laboratory staff continued their clinical work, starting to provide medical care to dying patients at the Institute of Thoracic Surgery of the USSR of the Academy of Medical Sciences, thus creating their own clinical resuscitation unit. In 1947, V.A. Negovsky was awarded the title

of professor. Despite the successes achieved, Negovsky and his colleagues had to overcome stubborn misunderstanding and expressed resistance from many representatives of the medical community. An interesting fact in the biography of V.A. Negovsky was his participation in 1953 in the CPR (chest compression and administration of pharmacological drugs) of Joseph Stalin. In 1952, the Laboratory team created the first instruction, which was published by the USSR Ministry of Health for use in clinical practice "On the introduction into medical practice of methods for restoring the vital functions of an organism in a state of agony or clinical death", which was republished in 1955, 1959 and 1963 with the introduction of changes to the CPR algorithm. In 1959, on the initiative of V. \A. Negovsky, the first prototype of the intensive care unit in the USSR was organized, which was named "Center for the Treatment of Shock and Terminal States". In 1961, he reported about creating a new medical science — resuscitation science, the subject of which is nonspecific general pathological reactions of the body, pathogenesis, therapy, and prevention of terminal states, life support in critical states. In 1972, in the first issue of the newly created journal "Resuscitation", V.A. Negovsky published an article "The second step in resuscitation — the treatment of the 'post-resuscitation' disease", in which he outlines the pathophysiological mechanisms of the development of post-resuscitation changes in the body. A special topic is overcoming the "iron curtain" and acquaintance of V.A. Negovsky with the American founder of the first Intensive Care Units (ICU) P. Safar, who laid the foundation for many years of scientific interaction and personal friendship. In 1985, on the basis of the Laboratory, Negovsky organized the Research Institute of General Reanimatology of the USSR of the Academy of Medical Sciences, which now bears his name. Vladimir Negovsky loved classical music, especially I.S. Bach, painting — Sandro Botticelli, Francisco Goya, always found time and energy for skiing. He died on August 2, 2003, and is buried in Moscow.

Keywords: resuscitation; cardiopulmonary and cerebral resuscitation; post-resuscitation disease; intensive care; history of medicine

Усенко Л.В., Царьов А.В.

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

Володимир Неговський: втілення мрії

Резюме. У статті окреслений життєвий шлях і науково-дослідницька діяльність засновника реаніматології (інтенсивної терапії) В.А. Неговського (1909–2003). У 1936 р. він організував перший у світі науковий реанімаційний центр, що отримав назву лабораторії спеціального призначення з проблеми «Відновлення життєвих процесів при явищах, подібних до смерті». У період Великої Вітчизняної війни В.А. Неговським була організована фронтова бригада, з якою він виїхав на передову і в 1943 р. вперше застосував розроблений комплекс реанімаційних заходів у поранених солдатів. У захищений в 1943 р. докторській дисертації «Відновлення життєвих функцій організму, що знаходиться в стані агонії або періоду клінічної смерті» він виклав основні положення патофізіології термінальних станів і принципи комплексного методу оживлення організму. У тому ж році дисертація була видана окремою книгою. У 1945–1946 рр. В.А. Неговський публікує повідомлення в журналах «JAMA» і «Nature» про клінічний досвід використання розробленого методу серцево-легеневої реанімації і важливість розробки даної проблеми медицини, забезпечивши таким чином пріоритет у створенні нового наукового напрямку. Колектив лабораторії в 1952 р. створив першу інструкцію «Про впровадження в лікувальну практику методів відновлення життєвих функцій організму, що знаходиться в стані агонії або клінічної смерті», яка була видана Міністерством охорони здоров'я СРСР для використання

в клінічній практиці. Ця інструкція перевидавалася у 1955, 1959 і 1963 роках із внесенням змін до алгоритму серцево-легеневої реанімації. У 1959 р. за ініціативою В.А. Неговського був організований перший в СРСР прообраз реанімаційного відділення, що отримав назву «Центр лікування шоку і термінальних станів». У 1961 р. він повідомляє про виникнення нової медичної науки — реаніматології, предметом якої є вивчення неспецифічних загальних патологічних реакцій організму, патогенез, терапія і профілактика термінальних станів, життєзабезпечення при критичних станах. У 1972 р. в першому номері щойно створеного журналу «Resuscitation» В.А. Неговський публікує статтю «Другий крок в реанімації — терапія постреанімаційної хвороби», у якій він викладає патофізіологічні механізми розвитку постреанімаційних змін в організмі. Особливою темою є подолання «залізної завіси» і знайомство В.А. Неговського з американським засновником перших відділень інтенсивного догляду (Intensive Care Unit) П. Сафаром, яке заклало основу багаторічної наукової взаємодії й особистої дружби. У 1985 р. на основі лабораторії В.А. Неговським був організований Науково-дослідний інститут загальної реаніматології АМН СРСР, який носить тепер його ім'я.

Ключові слова: реаніматологія; серцево-легенева і церебральна реанімація; постреанімаційна хвороба; інтенсивна терапія; історія медицини



Постереліз

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Безпечно. Активно. Традиційно плідно й продуктивно 16–18 вересня в Києві відбувся Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» — головна медична подія України!

Уперше в Україні за карантинних умов групі компаній LMT вдалося провести виставковий захід одночасно offline та online, залучивши до участі загалом понад 12 000 спеціалістів!

Зважаючи на перешкоди, зумовлені пандемією COVID-19, організатор створив усі необхідні умови для безпечної комунікації учасників, відвідувачів і гостей Форуму. Обов'язкове перебування в масці, проходження температурного скринінгу та дезінфектори для рук, що були розміщені на території виставкового центру ACCO International, не завадили знайомствам, спілкуванню й підтриманню бізнес-зв'язків.

Як реалізується медична реформа? Які інноваційні технології впроваджуються в медичних закладах? Наскільки суттєво зміниться система безперервної медичної освіти? Ці та інші питання обговорювали фахівці, діяльність яких безпосередньо пов'язана з медициною. До обговорення були запрошені вчені й лікарі різних спеціальностей, керівники закладів охорони здоров'я різних форм власності, медичні директори і їх заступники, розробники нових технологій і IT-програм, виробники й постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медзакладів.

Захід проводився за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги й медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, група компаній LMT. **Співорганізатор:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися профільні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади, ЗМІ України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму — CANON.

Офіційний партнер Форуму — Український медичний клуб.

Посол IMF — Іван Миколайович Сорока.

Партнери-учасники: Protech Solution Ukraine, RH, Philips, «Амбулаторія.com», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «Віола Медтехніка», «Ксенко», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «Модем 1», «УКРОРГСИНТЕЗ», «Медапаратура» та інші.

Почути, побачити, випробувати

Під час Міжнародного медичного форуму відбулася **Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO**, на якій компанії на своїх стендах презентували повний спектр медичного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення тощо. Як кажуть самі учасники, зона експозиції — це гіпермаркет медичного обладнання, де можна швидко й безпомилково обрати для себе найкращий варіант.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMA-EXPO — майданчик, де були представлені лікарські препарати, парафармацевтична продукція, медичні вироби. Також відвідувачі отримали можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Традиційно під час Форуму налагоджуються бізнес-зв'язки, формуються спільноти за інтересами, проводяться експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

Серед учасників виставок — провідні вітчизняні виробники, постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медичних закладів різного профілю: 3DDevice, «4Life Україна», CHEROKEE UKRAINE, crutch.tips, Dana Medical, «DEKA Лазер», EUROMED, Inherent Simplicity Baltic, Likarni.com, «ІНТЕРНЕТШІЛ МЕДІКАЛ ЕКІПМЕНТ» (OMRON), RH, «АСАП ГРЕЙД», «АТІС Фарма», «ВЕГА МЕДІКА», «ВЕСТМЕД», «ДЕЙЛІ-ТРЕЙД», «Доппельгерц», «ЕКСІМ», «ЕКСКЛЮЗИВ», «ІМЕСК», «Каммед», «КАРДІО», «КАСКАД МЕДІКАЛ РЕГІОНИ», «КОЛПЕКС», «ЛАЙФ-

МЕДИКА», «Масантра», «Мед Ексім», «МЕД ТЕХНОЛОДЖІ», «МЕДАКАДЕМІЯ», «МЕДАПАРАТУРА», «МЕДІНОВА», «Медістор», «Медітерра», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «МІЗ-МА», корпорація «МІРС», «МК Сономедика», «Модем 1», «МРІЯ-МЕДІКАЛ», «МУКОС Фарма», «Нафталан Фарм Груп», «Нектар», «Нікатор», «Ортомед», «ОСД Східна Європа», «Партнер Декор», «Провіденс Медіка», «Протек Солюшнз Україна», «РедМед», «Роял Інтеграція», «Салютіс Прінт», «Сінево», «Спентіс», «Спец-Ком-Сервіс», «СПІКАРД», «Спілка Автоматизаторів Бізнесу», «ТІ ДЖІ ХЕЛС», «Топлайн», «УКРОРГСИНТЕЗ», «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН», «Ультрасайн», «ФАРМЛІНК», «Хелсівей» та багато інших.

Ідеї. Інновації. Рішення

Науково-практична програма Форуму реалізується в рамках **IX Міжнародного медичного конгресу** «Упровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році».

Відвідувачам виставки була надана можливість поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, шкіл, майстер-класів, що вперше проводилися online та offline.

Щоразу гості Форуму отримують яскраві враження, генерують оригінальні ідеї, знайомляться з технологічними інноваціями та, головне, спільно знаходять рішення гострих проблем.

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу відбулися понад 25 науково-практичних заходів і 20 майстер-класів за напрямками «Організація і управління охороною здоров'я», «Приватна медицина», «Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека», «Загальна практика — сімейна медицина», «Терапія, гастроентерологія», «Медицина невідкладних станів і медицина катастроф», «Хірургія, нейрохірургія», «Травматологія та ортопедія», «Функціональна діагностика», «Онкологія», «Акушерство і гінекологія, репродуктологія», «Сестринська справа».

Під час науково-практичної конференції «Інноваційні моделі управління та оптимізації діяльності органів, підприємств та закладів охорони здоров'я», організованої кафедрою управління охороною здоров'я НМАПО імені П.Л. Шупика, відбувся діалог між медичними директорами та їх заступниками, керівниками структурних підрозділів лікувальних закладів різного медичного профілю. Спілкувалися учасники про особливості підготовки керівників закладів охорони здоров'я, особливості контролю знань при підвищенні кваліфікації лікарів за очно-заочною формою з елементами дистанційного навчання, обговорювали особливості організації вторинної стаціонарної медичної допомоги в період реформування галузі охорони здоров'я.

З успіхом пройшов семінар-практикум «Актуальні організаційно-правові питання медичної практики в умовах реформ: завдання та відповідальність керівника» (організатор — журнал «Практика управління медичним закладом»). На семінарі розглянули останні зміни нормативних актів, які регламентують провадження медич-

ної практики; умови й порядок отримання ліцензії для юридичних осіб; актуальні організаційні, кадрові та інші питання у закладах охорони здоров'я у зв'язку із пандемією COVID-19; планові й позапланові перевірки закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19 та інші не менш важливі питання.

Глобальні стандарти забезпечення процесів якості в закладах охорони здоров'я було розглянуто на семінарі, організованому ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL). Учасники семінару зосередилися на розв'язанні актуальних тем, таких як акредитація лабораторій медичних закладів відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015, нові підходи до управління якістю надання медичної допомоги на національному рівні, практика впровадження міжнародних стандартів у медичному закладі, ризик-менеджмент у медичному закладі та ін.

З успіхом пройшла науково-практична конференція «Можливості високотехнологічних мультимодальних методів діагностики», організована кафедрою радіології НМАПО ім. П.Л. Шупика. Цього року конференція відбулася online та offline, що дозволило приєднатися до обговорення понад 700 спеціалістам із різних куточків України.

Лікарів ультразвукової діагностики, радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція «Актуальні проблеми променевої діагностики», організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Не менш цікавою для спеціалістів була науково-практична конференція з міжнародною участю «Інтенсивна терапія в онкорадіології» від ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики: краще один раз побачити, ніж сто разів почути. Спонсором школи стала медична лабораторія «Сінево Україна».

Школа проходила online та offline. Учасники дводенної школи, а це понад 5500 спеціалістів з України та зарубіжжя, дізналися про поточний стан ультразвукової діагностики в Україні та світі, отримали інформацію про ультразвукове дослідження легень в епоху COVID, розглянули особливості ремоделювання магістральних артерій у хворих на гепатоцеребральну дистрофію, УЗД післяопераційних і післяпроменевих змін у молочних залозах і практичне використання доплерометрії в акушерстві. Завдяки online-трансляції своїми знаннями поділилися провідні фахівці з інших країн світу.

Компанії бізнесу продемонстрували слухачам школи своє сучасне обладнання в дії.

Організаторами школи стали: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, компанії ринку.

Уперше було організовано **Всеукраїнську школу ультразвукової і функціональної діагностики для сімейних лікарів**, у рамках якої експерти розповідали про УЗД у практиці сімейного лікаря, розглянули портативні УЗД-апарати, ультразвукові системи штучного інтелекту. Організатори: Інститут сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», група компаній LMT, компанії ринку.

Шостий рік поспіль терапевтів і сімейних лікарів збирає **VI терапевтична школа** «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів», яку організовує кафедра терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Проблеми діагностики й лікування хвороб органів травлення розглянули на симпозіумі від ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень лікарень зібрав симпозіум «Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф», що цього року проходив у форматі online та offline. Організаторами заходу стали: НМАПО імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф і військової підготовки); Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва; Харківська медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); Запорізька медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги.

У рамках **школи екстреної медичної допомоги** відбулася низка майстер-класів, було розглянуто й продемонстровано на прикладах використання ультразвуку при невідкладних станах і в інтенсивній терапії дорослих, дітей (протоколи POCUS, BLUE, FAST), особливості протоколів TCCC і TECC, базову та спеціалізовану підтримку життя.

За напрямом «**Хірургія, нейрохірургія**» відбулася низка насичених заходів — науково-практична конференція «Інтервенційне лікування болю 2020» (організатори: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Pain Medicine Journal, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, ДУ «Інститут урології НАМН України», ГО «Український інститут дослідження болю», Медичне товариство «DoctorThinking» («ДокторДумає») і науково-практична конференція «Діагностика та лікування захворювань стравоходу та стравохідно-шлункового переходу» від ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України». Слухачі заходів отримали вичерпну інформацію про сучасні можливості хірургічного лікування раку стравоходу, особливості анестезіологічного забезпечення операцій на стравоході, розглянули проблемні питання в хірургічному лікуванні гриж стравохідного отвору діафрагми, сучасні аспекти лікування ахалазії кардії, також обговорили такі питання, як стероїдні ін'єкції в лікуванні вертеброгенного болю, периферичні ін'єкції під КТ-навігацією, нейромодуляція при хронічному болю: можливості та перспективи, ультразвукова навігація в медицині болю, і багато інших питань.

Нові технології в ортопедії та травматології було розглянуто на конференції спеціалістами ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

На науково-практичній конференції «Хірургічне лікування ушкоджень у ділянці ліктьового суглоба. Актуальні питання діагностики та лікування наслідків ушкоджень у ділянці гомілковостопного суглоба» ділилися своїми знаннями представники ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися на науково-практичній конференції до 100-річчя Національного інституту раку «Сучасна стратегія променевої діагностики та оцінки ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин» (організатор — науково-дослідне відділення променевої діагностики Національного інституту раку).

Актуальні та важливі питання розглянули на своїй науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в лікуванні онкозахворювань» експерти Національного інституту раку.

Привернули увагу й залучили до жвавої дискусії акушерів і гінекологів представники ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на науково-практичній конференції «Інноваційні підходи до збереження репродуктивного здоров'я жінок». Не менш цікавою була науково-практична конференція «Вагітність і пологи високого ризику» від кафедри акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, де було розглянуто низку актуальних питань.

Як завжди, з успіхом відбулася **школа медсестринства**, яку організували Асоціація медичних сестер України та група компаній LMT.

Що потрібно знати медичній сестрі, особливості підготовки спеціалістів з невідкладної медичної допомоги в медсестринстві, принципи надання домедичної допомоги травмованим при надзвичайних ситуаціях, практика гігієни рук в умовах пандемії — системні помилки, виявлення, наслідки та методи їх усунення, мінімізація ризиків передачі інфекцій при наданні медичної допомоги, COVID-19 як внутрішньолікарняна інфекція: ефективні методи профілактики — усі ці та безліч інших питань розглядалися в рамках школи. Також було проведено низку майстер-класів з надання домедичної допомоги травмованим і при раптовій зупинці серця.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримали СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Міжнародний медичний форум 2020 у цифрах:

- 3000 м² виставкової площі;
- 75 компаній-учасниць;
- відвідали й долучилися online понад 12 000 фахівців;
- 25 науково-практичних заходів (online та offline);
- 20 майстер-класів (online та offline).

Три насичені дні. Три дні виступів, обміну досвідом, нових знайомств і зустрічей зі старими друзями, сотні фото, особлива атмосфера, піднесений настрій. Висновки, що базуються на попередніх спостереженнях, та окреслені плани на майбутнє.

Міжнародному медичному форуму вкотре вдалося об'єднати під одним дахом експертів різних напрямів, які ділилися своєю таємною силою — знаннями й унікальним досвідом — і залишили незабутні спогади.

**До зустрічі
на XII Міжнародному медичному форумі
20–22 квітня 2021 року!
Дізнайтеся про все цікаве у світі медицини!**

WWW.MEDFORUM.IN.UA ■

придаточних пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, глазничной щели, нервной и сосудистой системы, 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 характерной 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 судисиндромного 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 тригеминального невралгии:

- криохирургическая термодеструкция;
- криохирургическая криотомия в тригеминальную цистерну;
- микроваскулярная декомпрессия;
- криохирургическая компрессия ганглиона 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 мимической мускулатуры.

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 длительном нахождении под кондиционером.

Важное 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 пациенты в начале заболевания на стороне поражения отмечают легкий болевой синдром в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне ядра лицевого нерва (например, при спонгиозной форме полиомиелита):

- паралич мимической мускулатуры.

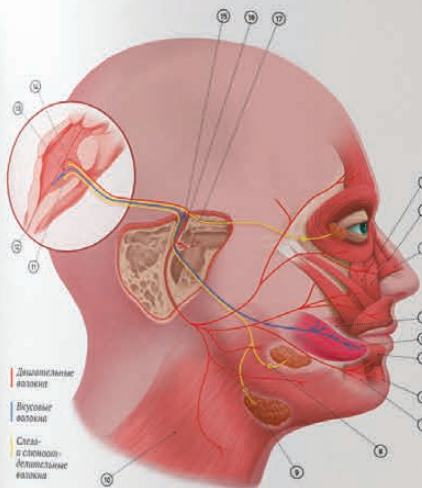
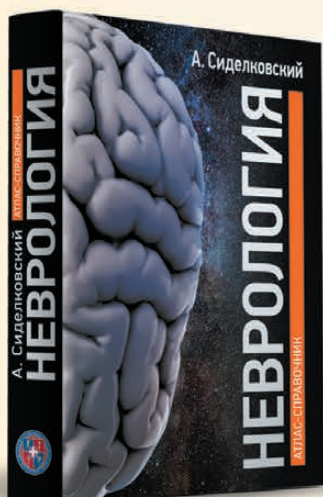


Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): 1 — височная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подбязычный узел; 9 — поднижнечелюстной узел; 10 — поднижнечелюстная железа (подязычная железа); 11 — первое шейное шейное позвонковое отверстие; 12 — второе шейное позвонковое отверстие; 13 — шейный узел; 14 — слюнная железа; 15 — слюнная железа; 16 — слюнная железа; 17 — слюнная железа.

Важно помнить!
Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологический стационар.

Правильное чертённое изображение



Із питань придбання книги
«Неврологія: атлас-довідник»
звертайтеся за тел.:

(067) 675 71 04,
(044) 223 27 42,
(099) 095 24 94,
(067) 325 10 26



ропований атлас-довідник містить короткі й водночас вичерпні відомості про основні нозологічні форми неврологічних розладів, симптоми й синдроми, наведені в лаконічному текстовому та яскравому ілюстративному форматі, який включає унікальні рисунки, фотографії, схеми й інфографіку, що полегшує сприйняття матеріалу.

Використовуючи сучасні діагностичні та лікувальні протоколи, фахівець зможе вибрати найбільш оптимальну тактику індивідуальної терапії з урахуванням вимог доказової медицини.

Особлива увага приділена анатомо-фізіологічним особливостям нервової системи, алгоритму проведення первинного огляду неврологічного хворого й інтерпретації отриманих результатів.

Значне місце займає опис пріонних захворювань нервової системи, психосоматичних розладів, синдрому хронічної втоми, ураження нервової системи при порушеннях обміну речовин і впливі фізичних факторів, а також екзогенних інтоксикацій і невідкладних станів у неврології.

Розкриті основи хрономедицини в неврології й методи сучасної нейрореабілітації.

У додатках фахівець може знайти часто використовувані в практичній діяльності діагностичні шкали, показники загальноклінічних досліджень, термінологічний словник та короткий російсько-англійський медичний розмовник.

Атлас-довідник буде корисний неврологам, нейрохірургам, психіатрам, лікарям загальної практики — сімейним лікарям, терапевтам, студентам старших курсів вищих медичних навчальних закладів, а також лікарям у процесі післядипломної освіти.

Симптоматичне лікування гострого болю^{1-3, *}

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА³⁻⁵ та ЕФЕКТИВНА^{1, 6-10}
знеболювальна дія



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2020¹²



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17.

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, болючі менструалії (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). Також порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пію) та інші. **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. Небажаних дій препарату можна уникнути за допомогою мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не призначений для тривалої терапії лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншими засобами 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, Бадалона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.Р.Л. В'я Кампо ді Піле, 67100 Л'Авілла (МК), 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 недовільне, 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. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Також порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пію) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. 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 найменш ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку 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.** Альфафарма С.П.А., вул. Енріко Фермі, 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. **Склад:** декскетопрофену трометамолу. 1 одозовий 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). Також порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пію) та інші. **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 уникнути за допомогою мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у скляній водостійкій ємності 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, Бадалона, 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-Carpeta J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortsch Med 2001; 118:147-151. ⁸ Iemai P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013; May 9; 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін® та Дексалгін® ІН'ЄКТ є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandards», 108 «Моріон», 2003-2020, Year 2003-2020, M01A market). ¹² <http://panacea.ua/> «Показання: симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. ** Пациєнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функцій нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Додаткова інформація в інструкції для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 №81, ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 15.10.2020 №2338. Дексалгін® саше від 04.09.2020 №2032. ДЕКСАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії лікування триває, поки є симптоми. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недовільне. 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. ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718

