

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 4, 2021

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 17, № 4, 2021

ІНТОКСИКАЦІЇ СВИНЦЕМ
І ЙОГО НЕОРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ

НОВА КОРОНАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ COVID-19:
СИМПТОМИ, ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ
У ТЯЖКОХВОРИХ ТА ПОМЕРЛИХ

АНАЛІЗ ПРИЧИН УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ
COVID-19 У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПРОЯВИ
В ТЯЖКОХВОРИХ ІЗ COVID-19 ТА ПОМЕРЛИХ

A RARE INTERESTING CASE OF FATAL
AIR EMBOLISM AFTER INTRAVENOUS CONTRAST
DURING COMPUTED TOMOGRAPHY


Publishing house
www.mif-ua.com

**ТЕМА НОМЕРА:
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
НЕВІДКЛАДНОЇ
МЕДИЦИНИ**

4

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

**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

EMERGENCY MEDICINE

Medicina neotlożnyh состоânij

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у серпні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 4, 2021

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, OUCI



mif-ua.com



journals.urau.ua

МЕДИЦИНА

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

®

Medicina neotložnyh sostoânij

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 4, 2021

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 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 17.03.2020 р. № 409. Категорія Б

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтернет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 7 від 31.05.2021

Українською та англійською мовами

Свідectво 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. 13,49
Тираж 12 000 прим. Зам. 2021-mns-115

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Тел.: +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
Свідectво 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.

© ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», 2021

© Заславський О.Ю., 2021

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 7

Науковий огляд

Ткачишин В.С. (Київ, Україна)
Інтоксикації свинцем
і його неорганічними сполуками 9

Трихліб В.І., Казмірчук А.П., Грушкевич В.В.,
Буракова Т.В. (Київ, Україна)
Нова коронавірусна інфекція (COVID-19):
симптоми, лабораторні показники крові
у тяжкохворих та померлих 16

Галушко О.А., Лоскутов О.А.,
Трищинська М.А., Кучинська І.А.,
Болюк М.В. (Київ, Україна)
Аналіз причин ускладненого перебігу
COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом 26

Хандога Е.В., Кочін І.В.,
Тєрєхов Р.Л., Остапенко А.О.,
Царьов В.В. (Запоріжжя, Україна)
Сучасні підходи до забезпечення гігієни рук
медичного персоналу в комплексі заходів
профілактики внутрішньолікарняних інфекцій
у закладах охорони здоров'я 35

Оригінальні дослідження

Demir U., Ince I., Aksoy M., Dostbil A., Ari M.A.,
Sulak M.M., Kose M., Tanios M., Ozmen O.
(Erzurum, Turkey; Cleveland, Ohio, USA)
Вплив превентивного застосування
декскетопрофену на менеджмент
післяопераційного больового синдрому
в пацієнтів, у яких використовують
міждрабинчасту блокаду під ультразвуковим
контролем при артроскопічній операції
на плечовому суглобі 42

Прохорова О.О., Бринза М.С. (Харків, Україна)
Безбольова ішемія міокарда у пацієнта
з цукровим діабетом 2-го типу
на прикладі клінічного випадку 49

Марцінів В.В. (Київ, Україна)
Застосування пекторальної
та паравертебральної блокади в хірургії
злоякісних новоутворень молочної залози
з позиції концепції швидкого відновлення 53

Contents

Editor's Page

Appeal of editor-in-chief 7

Scientific Review

V.S. Tkachyshyn (Kyiv, Ukraine)
Intoxications by lead
and its inorganic compounds 9

V.I. Trykhllyb, A.P. Kazmirchuk, V.V. Grushkevych,
T.V. Burakova (Kyiv, Ukraine)
New coronavirus disease (COVID-19):
symptoms, laboratory blood indicators
in the critically ill and dead patients 16

O.A. Halushko, O.A. Loskutov,
M.A. Trishchynska, I.A. Kuchynska,
M.V. Boliuk (Kyiv, Ukraine)
Main causes of complicated COVID-19
in patients with diabetes mellitus 26

E.V. Khandoga, I.V. Kochin,
R.L. Terekhov, A.A. Ostapenko,
V.V. Tsarjov (Zaporizhzhia, Ukraine)
Modern approaches to ensure hand hygiene
of medical staff in a measure complex
for prevention of nosocomial infections
in health facilities 35

Original Researches

Demir U., Ince I., Aksoy M., Dostbil A., Ari M.A.,
Sulak M.M., Kose M., Tanios M., Ozmen O.
(Erzurum, Turkey; Cleveland, Ohio, USA)
The Effect of Pre-emptive
Dexketoprofen Administration
on Postoperative Pain
Management in Patients
with Ultrasound Guided
Interscalene Block in Arthroscopic
Shoulder Surgery 42

O.O. Prokhorova, M.S. Brynza (Kharkiv, Ukraine)
Silent myocardial ischemia in patients
with type 2 diabetes mellitus:
a clinical case 49

V.V. Martsiniv (Kyiv, Ukraine)
Efficacy of the pectoral nerve block
type II and paravertebral block
for enhanced recovery
after breast cancer surgery 53

<i>Трихліб В.І., Лисенко Т.І., Єрошенко А.О., Мартинчик О.С., Беляєва К.П., Цюрак Н.Р., Невмержицький С.О., Грушкевич В.В., Самойленко О.І., Кульова О.В., Даниленко Ю.І., Лисько В.І., Боклан Ю.О., Буракова Т.В., Чуб І.В., Насібуллін О.Х., Шевельова Т.І., Попова С.С., Самойлова С.М., Чайка С.М., Голубенко О.С., Мороз А.В. (Київ, Україна)</i>	<i>V.I. Trykhlib, T.I. Lysenko, A.O. Yeroshenko, O.S. Martynchyk, K.P. Bieliaieva, N.R. Tsiurak, S.O. Nevmerzhytsky, V.V. Hrushkevych, O.I. Samoilenko, O.V. Kulova, Yu.I. Danylenko, V.I. Lysko, Yu.O. Boklan, T.V. Burakova, I.V. Chub, O.Kh. Nasibullin, T.I. Shevelova, S.S. Popova, S.M. Samoilo, S.M. Chaika, O.S. Holubenko, A.V. Moroz (Kyiv, Ukraine)</i>
Клініко-лабораторні прояви в тяжкохворих із COVID-19 та померлих 61	Clinical and laboratory manifestations in critically ill patients with COVID-19 and deceased people 61
<i>Козловський Ю.К., Макогончук А.В., Козловська І.Ю. (Вінниця, Україна)</i>	<i>Yu.K. Kozlovsky, A.V. Makogonchuk, I.Yu. Kozlovska (Vinnytsia, Ukraine)</i>
Досвід застосування місцевих анестезуючих комбінацій 75	Experience of using local anesthetic combinations..... 75
<i>Минка Н.В., Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)</i>	<i>N.V. Mynka, Yu.Yu. Kobelyatsky (Dnipro, Ukraine)</i>
Ефективність комбінації регіонарних методів знеболювання із загальною анестезією при трансплантації рогівки 79	Efficacy of a combination of regional methods of anesthesia with general anesthesia in corneal transplantation 79
<i>Шульга Є.В. (Харків, Україна)</i>	<i>Ye.V. Shulga (Kharkiv, Ukraine)</i>
Корекція окиснювально-відновного метаболізму і взаємозв'язок маркерів системного хронічного запалення із загальною виживаністю онкологічних хворих при поліорганных резекціях..... 84	Correction of redox metabolism and the relationship of markers of systemic chronic inflammation with a measure of overall survival in cancer patients with multiorgan resections 84
<i>Євсєєва В.В., Скобенко Є.О., Зенкіна Л.М., Малімоненко М.О., Савченко С.О. (Київ, Україна)</i>	<i>V.V. Yevsieieva, Ye.O. Skobenko, L.M. Zenkina, M.O. Malimonenko, S.O. Savchenko (Kyiv, Ukraine)</i>
Порівняння ефектів комбінованої нейроаксіальної анестезії та багатокомпонентної низькопотокової інгаляційної анестезії у структурі періопераційного анестезіологічного забезпечення при артроскопічних втручаннях на колінному суглобі 90	Comparison of the effects of combined neuraxial anesthesia and multicomponent low-flow inhalation anesthesia in the structure of perioperative anesthesia management in arthroscopic knee surgeries 90
Лекція	
<i>Дубенко О.Е., Никонов В.В. (Харьков, Украина)</i>	<i>O.Ye. Dubenko, V.V. Nikonov (Kharkiv, Ukraine)</i>
Делирий в неврологической практике 96	Delirium in neurological practice 96
Випадок із практики	
<i>Naved Y. Hasan, Asiah Salem Rugaan (Makkah, Saudi Arabia)</i>	<i>Naved Y. Hasan, Asiah Salem Rugaan (Makkah, Saudi Arabia)</i>
Рідкісний цікавий випадок летальної повітряної емболії після внутрішньовенного контрастування під час комп'ютерної томографії 103	A rare interesting case of fatal air embolism after intravenous contrast during computed tomography 103
<i>Бринза М.С., Богун Н.Ю., Шмідт О.Ю. (Харків, Україна)</i>	<i>M.S. Brynza, N.Yu. Bogun, O.Yu. Shmidt (Kharkiv, Ukraine)</i>
Вплив тиреотропного гормона на рецидив після радіочастотної абляції при фібриляції передсердь107	Influence of thyroid-stimulating hormone on the recurrence after radiofrequency ablation for atrial fibrillation.....107
Вимоги до оформлення статей110	Article submission guidelines 110
Медична книга 112	Medical book 112

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 спектра у дітей

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



www.vivereclinic.com

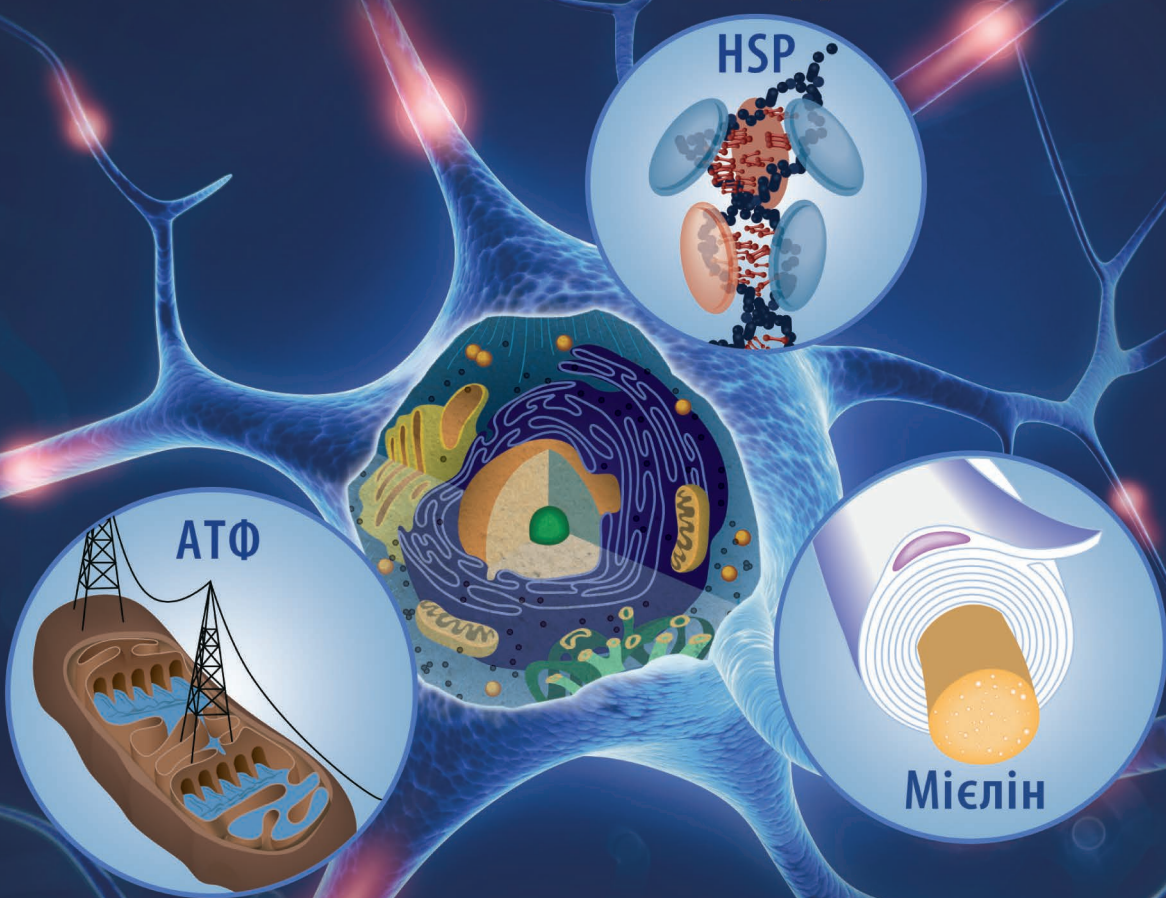


м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурина: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакогруппа.** Похистимуючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуцуючої та блокує синтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозковий руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, збільшує регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелатинотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання.** Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи, зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійкими цефалгіями, млявими паралічами. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопія, непроліферативна діабетична ретиніопія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобу Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендують проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перебілочно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімумальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Рестраціє посвідчення № UA751601/01 від 17.01.2016

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237718>

Уважаемые коллеги!

Вышел в свет четвертый номер нашего с вами журнала. Материалы этого номера посвящены различным разделам неотложной медицины. Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает статья, написанная доктором медицинских наук, профессором В.И. Трихлебом, который со своими коллегами подробно анализирует различные клинические варианты COVID-19. Статья объемная, достаточно интересная, в какой-то мере спорная и, возможно, требующая нашего об-

суждения. Близка по теме и статья профессора И.В. Кочина с соавторами, посвященная гигиене рук медицинского персонала и профилактике внутрибольничных инфекций. Очень интересна статья, посвященная делирию в клинической практике. Эта тема сейчас обсуждается на многих международных и отечественных конференциях.

В целом практически все статьи заслуживают нашего с вами внимания.

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

Нечего прощать,
когда соберешь воедино
все опыты своей жизни.

Какой смысл сердиться на тех,
Кто дал тебе
все, о чем ты просил?

Главный редактор проф. В.В. Никонов ■



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

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

АНЕСТЕЗИОЛОГИ ГЛАЗАМИ АКУШЕРА

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

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

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

Тел.: +38(067) 325 10 26

УДК 613.62:616.099

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237721>

Ткачишин В.С.

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

Інтоксикації свинцем і його неорганічними сполуками

Резюме. Сvineць належить до групи кров'яних отрут, що викликають порушення синтезу порфіринів і гемі. У виробничих умовах можливий розвиток лише хронічних отруєнь свинцем. Сvineць належить до отрут, які мають ефект матеріальної кумуляції. Період напіввиведення свинцю становить 20 років. Потрапляючи в організм, він депонується в багатьох органах у вигляді нерозчинного трьохосновного фосфату свинцю. Значна частина свинцю відкладається в трабекулах кісток. Під впливом провокуючих факторів може спостерігатись інтенсивне виділення свинцю з депо. В таких випадках кількість свинцю в циркулюючій крові різко збільшується й ремісія змінюється загостренням. Спостерігається хвилювато-дільний перебіг хронічної інтоксикації, викликаній свинцем. Сvineць і його неорганічні сполуки належать до групи отрут, що справляють політропну дію на організм, уражаючи багато органів і систем. В першу чергу уражаються система крові (анемія зі специфічними характеристиками) та нервова система (поліневропатія та енцефалопатія). Уражається також низка інших органів і систем. Найбільш тяжким специфічним синдромом ураження шлунково-кишкового тракту є свинцева коліка. Внаслідок порушення синтезу порфіринів і гемі в певних біологічних субстратах організму — в крові, еритроцитах та сечі — накопичуються не використані у синтезі гемі речовини. Вони є маркерами хронічної інтоксикації, викликаній свинцем, за наявності відповідної клінічної картини. Діагноз базується на даних професійного анамнезу, санітарно-гігієнічної характеристики умов праці, клініко-об'єктивної характеристики захворювання та результатах лабораторних методів обстеження. Основним є припинення контакту зі свинцем і виведення його з організму. Антидотами при отруєнні свинцем є комплексони: тетацин-кальцій, пентацин, D-пеніциламін. У комплексі з технічними і санітарно-гігієнічними заходами щодо попередження хронічних інтоксикацій, викликаних свинцем, велике значення мають попередні та періодичні медичні огляди осіб, які контактують зі свинцем.

Ключові слова: свинець; неорганічні сполуки свинцю; хронічна інтоксикація; анемія; поліневропатія; енцефалопатія; свинцева коліка; антидоти

Вступ

Сvineць належить до групи кров'яних отрут, що викликають порушення синтезу порфіринів і гемі. Гострі та хронічні інтоксикації свинцем і його неорганічними сполуками (надалі — свинцем) часто раніше траплялися у побуті при вживанні харчових продуктів (варення, квашена капуста), які тривалий час зберігалися в керамічному посуді, покритому зсередини спеціальною фарбою — свинцевою глазур'ю (свинцевий глет). Нині такий посуд не випускають, тому випадки побутових інтоксикацій із цієї причини не спостерігаються.

У виробничих умовах можливий розвиток лише хронічних отруєнь свинцем. Хронічна інтоксикація свинцем має назву «сатурнізм» (від древньої назви, яку присвоїли цьому хімічному елементу алхіміки, — *saturnus*) [1–3].

Сvineць і його неорганічні сполуки використовуються в промисловості для виготовлення деяких сплавів (типографські, бабіти, латунь), виробництва акумуляторів, припоїв, хімічної апаратури, захисних засобів від впливу іонізуючого випромінювання у виробництві кристалю та фарби (свинцеві білила, свинцевий сурик).

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojânij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Ткачишин Володимир Степанович, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: tkachishin@i.ua; контактний телефон: +38097-255-14-72.

For correspondence: Volodymyr Tkachishin, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics of internal medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; contact phone: +38097-255-14-72.

Свинець може проникати в організм через дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт і частково через шкірні покриви. У виробничих умовах найчастіше вони надходять в організм через дихальні шляхи у вигляді пилу, аерозолі і пару. Гранично допустима концентрація у повітрі виробничої зони становить 0,01 мг/м³. У шлунково-кишковий тракт свинець може потрапляти переважно при побутових інтоксикаціях, рідше — на виробництвах, де не дотримуються правил особистої гігієни: не проводять полоскання рота і миття рук після контакту зі свинцем, приймають їжу безпосередньо в цеху на робочому місці.

Свинець, що надійшов в організм через дихальні шляхи, проникає безпосередньо в кров. При надходженні через шлунково-кишковий тракт свинець вступає в низку послідовних реакцій. У шлунку, взаємодіючи з соляною кислотою, частково утворюється розчинне з'єднання — хлорид свинцю. У тонкому кишечнику під впливом лужного середовища і жирних кислот утворюється жирно-кислий свинець, що у присутності жовчі перетворюється в емульсію. Дрібні частинки свинцю поглинаються слизовою оболонкою кишечника, а потім через капіляри ворітної вени і кишкові лімфатичні шляхи надходять у загальне кров'яне русло. Свинець, який проникає в печінку, поглинається її клітинами і поступово виділяється з жовчу.

У крові свинець циркулює у вигляді високодисперсного колоїду фосфатів і альбумінатів свинцю (утворюється внаслідок взаємодії свинцю з неорганічними фосфатами та сірковмісними білками еритроцитів і плазми крові).

Свинець належить до отрут, які мають ефект матеріальної кумуляції. Період напіввиведення свинцю становить 20 років. Потрапляючи в організм, він депонується в багатьох органах у вигляді нерозчинного трьохосновного фосфату свинцю. Значна частина свинцю відкладається в трабекулах кісток, що пояснюється його здатністю витіснити солі кальцію з кісткової тканини. Зміни в кістковій тканині не супроводжуються деструктивними процесами. Крім того, свинець депонується в м'язах, печінці, нирках. Невеликі кількості його знаходять у селезінці, головному мозку, міокарді та лімфатичних вузлах.

З депо свинець зазвичай виділяється повільно, іноді протягом декількох років після припинення контакту з ним. Під впливом будь-якого з великої кількості екзогенних і ендогенних факторів (прийом алкоголю, інфекційні захворювання, стреси, травми, перегрівання, фізіотерапевтичні процедури, зміни харчового режиму і кислотно-лужного стану тощо) може спостерігатися інтенсивне виділення свинцю з депо внаслідок переходу його нерозчинних сполук у розчинні форми. В таких випадках кількість свинцю в циркулюючій крові різко збільшується і ремісія змінюється загостренням — спостерігається хвилеподібний перебіг хронічної інтоксикації, викликаной свинцем. Встановлено, що ступінь тяжкості інтоксикації зумовлений не вмістом депонованого свинцю в організмі, а кількістю свинцю, що циркулює в крові.

Свинець виводиться з організму повільно, в основному через кишечник і нирки. Невелика його кількість виділяється екзокринними залозами: з потом, слиною, молоком тощо.

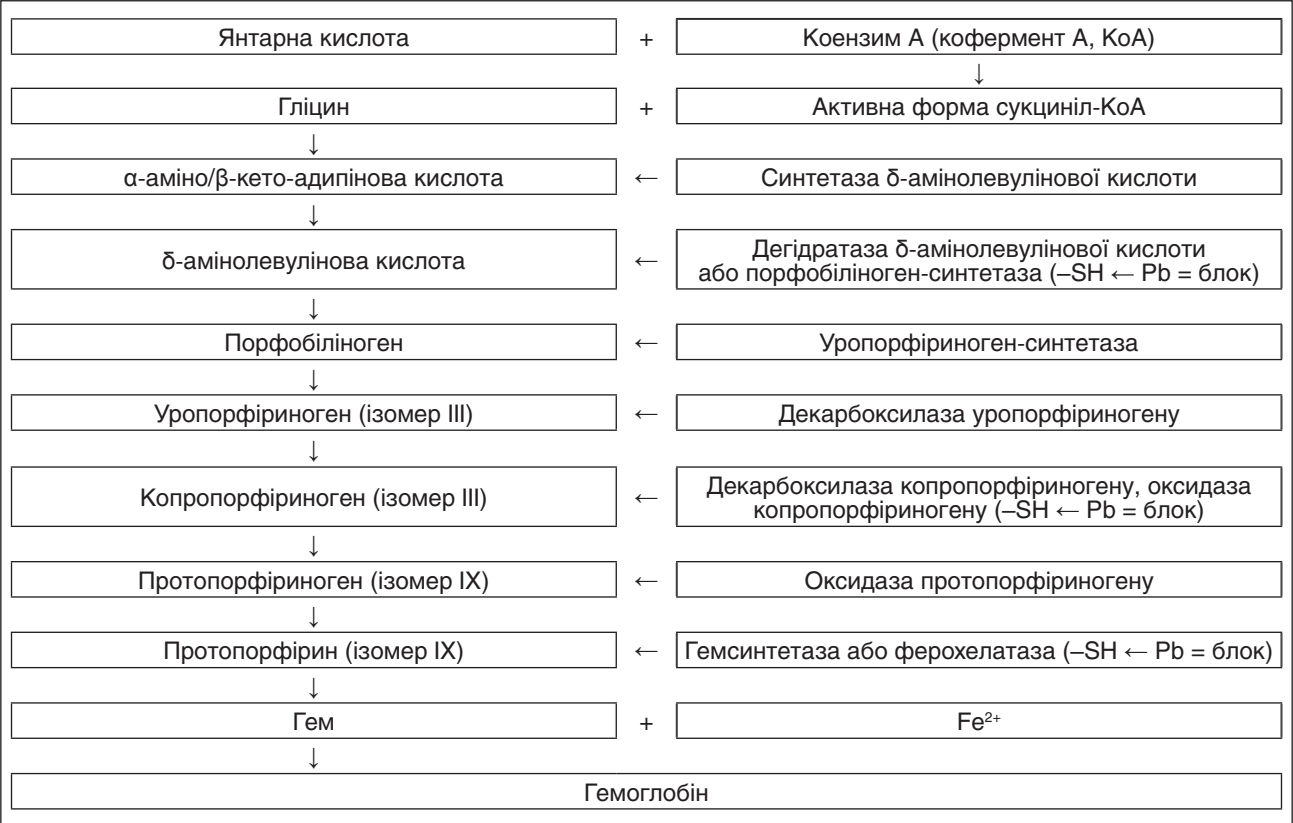


Рисунок 1. Схема синтезу гему в організмі

Серед неорганічних сполук свинцю найбільш токсичними є ті, що легко розчиняються в біологічних середовищах організму. Має значення фоновий стан органів, через які вони виділяються, а також дози і тривалість надходження цих сполук в організм. Свинець швидше відкладається при надходженні в малих дозах протягом тривалого часу, ніж при разовому надходженні у великих дозах.

Патогенез

Свинець і його сполуки належать до групи отрут, що справляють політропну дію на організм, уражаючи багато органів і систем. В першу чергу уражається система крові та нервова система (НС).

Однак серед патогенетичних механізмів інтоксикації, викликаній свинцем, основна роль належить порушенням біосинтезу порфіринів і гемі, що дозволяє віднести його до гематотропних отрут.

Як відомо, порфірини належать до циклічних сполук, які залежно від умов можуть проявляти кислотні або лужні властивості. Процес синтезу порфіринів досить тривалий і відбувається за участю низки ферментів (рис. 1).

Механізм ураження НС при впливі свинцю недостатньо вивчений. Цілком імовірно, що має місце безпосередня дія свинцю на нервову тканину. Крім того, можливий опосередкований його вплив на НС внаслідок порушення обмінних процесів, насамперед порфіринового обміну, і змін у діяльності низки інших ферментних систем.

Для інтоксикації, викликаній свинцем, уже на ранніх стадіях розвитку патологічного процесу є характерним ураження вищих відділів центральної нервової системи (ЦНС), що проявляється нейродинамічними порушеннями в корі та змінами кірково-підкіркових взаємодій. При цьому в корі головного мозку спочатку переважають процеси збудження, а надалі — процеси гальмування.

Зі збільшенням тяжкості інтоксикації функціональні розлади у вищих відділах ЦНС можуть призвести до розвитку стійких органічних змін. Вони проявляються синдромами мієлополіневриту, енцефалопатії та енцефалополіневриту.

НС відіграє також важливу роль і у патогенезі свинцевої коліки. Виникнення свинцевої коліки зумовле-

не надмірним перезбудженням вегетативних відділів НС, зокрема підчеревного сплетення. Цим пояснюють різкий спазм судин, підвищення артеріального тиску (АТ), спастико-атонічні явища в кишечнику. На висоті свинцевої коліки в крові збільшується вміст симпатоміметичних речовин. Крім нервового компонента в патогенезі свинцевої коліки мають значення імунні комплекси (автоантитіла формуються до змінених еритроцитів та утворених під впливом свинцю металопротейдів). Обтурація імунними комплексами просвіту капілярів зумовлює порушення мікроциркуляції та виникнення больового синдрому.

Патологоанатомічна картина

У патоморфологічній картині хронічної інтоксикації, викликаній свинцем, домінують зміни нервових клітин молекулярного шару кори головного мозку. Крім того, у нервових клітинах передніх рогів спинного мозку нерідко виявляються вакуолізація, пігментація, пікноз ядер, розчинення хроматофільної субстанції. Дистрофічні зміни можуть траплятися в периферичних вузлах симпатичної частини вегетативної НС (шийних, зірчастому, сонячному сплетенні) і в периферичних нервах. При тяжких формах ураження в головному та спинному мозку іноді виявляються вогнища крововиливів, стази, тромби.

Клінічна картина

Найбільш характерними й ранніми ознаками інтоксикації, викликаній свинцем, є порушення з боку системи крові та нервової системи.

При хронічній інтоксикації, викликаній свинцем, розвивається гіпохромна, гіперсидеремічна, гіперрегенераторна, сидероахрестична, сидеробластна, гемолітична анемія (табл. 1).

Ураження НС при хронічній інтоксикації, викликаній свинцем, характеризується розвитком трьох синдромів.

1. **Астеновегетативний синдром.** У хворих спостерігаються швидка стомлюваність, загальна слабкість, підвищена дратівливість, головний біль, запаморочення, знижуються пам'ять і працездатність. Іноді турбують болі в кінцівках. Знижується збудливість нюхового, смакового, шкірного і зорового аналізаторів.

Таблиця 1. Основні характеристики анемії при хронічній інтоксикації, викликаній свинцем

Характеристика анемії	Прояви
Гіпохромна	Зниження кольорового показника нижче 0,85
Гіперсидеремічна	Залізо в організмі не використовується, тому має місце підвищення його вмісту в еритроцитах та сироватці крові
Гіперрегенераторна	Ретикулоцитоз
Сидероахрестична	Пов'язана з порушенням синтезу порфіринів і гемі, толерантна до лікування препаратами заліза
Сидеробластна	З'являються клітини, багаті на залізо: сидеробласти в кістковому мозку і сидероцити в периферичній крові
Гемолітична	Зниження стійкості еритроцитів внаслідок інгібіції каталази і пероксидази, порушення активності Na-K-залежної АТФази зі зменшенням вмісту калію в еритроцитах

Реєструється інертність судинних реакцій (брадикардія, повільний дермографізм), піломоторний рефлекс відсутній. У більш виражених випадках приєднується тремтіння пальців витягнутих рук, язика, повік. Підвищуються сухожилкові рефлексії.

2. Поліневритичний синдром (поліневропатія). Розрізняють сенсорну, рухову і змішану форми свинцевого поліневриту. За сенсорної форми (вегетативно-сенсорний поліневрит) хворих турбують нерізкі болі та відчуття слабкості в руках і ногах. Локально виявляють гіпотрофію м'язів кінцівок, болючість при пальпації уздовж нервових стовбурів, гіпестезію переважно дистальних відділів кінцівок. Також виявляються корінцеві симптоми, знижується електростимуляційна чутливість м'язів. Одночасно мають місце вегетативно-судинні розлади: ціаноз і зниження температури шкіри в дистальних відділах кінцівок, підвищена пітливість кистей і стоп, ослаблена пульсація периферичних судин. Можуть виникати судороги в м'язах гомілок. Чутливість знижується за типом «шкарпеток» та «рукавичок».

Рухова форма свинцевого поліневриту супроводжується розвитком парезів і паралічів. Найчастіше вражається група розгиначів кистей і пальців рук, значно рідше — група згиначів. При цьому характерні симетричність уражень, відсутність порушення чутливості й болісних відчуттів. До ранніх ознак порушення рухової функції належать ослаблення сили в згиначах кисті та зниження їхньої збудливості. Пізніше розвивається так звана висяча кисть: при підйомі руки кисть у таких хворих знаходиться в напівзгнутому положенні, а пальці приведені до долонь. Згодом розвивається атрофія м'язів кисті, а при виражених стадіях захворювання — атрофія м'язів плечового пояса.

Змішані, генералізовані форми поліневриту трапляються при тяжких стадіях інтоксикації, викликаній свинцем. Вони супроводжуються появою сильного болю у кінцівках, тетрапарезами, пригніченням рефлексів, розладами чутливості за поліневритичним типом.

3. Енцефалопатія належить до найтяжчих синдромів хронічної інтоксикації, викликаній свинцем. Розвивається на фоні прогресуючої астенізації і характеризується стійкими органічними порушеннями в ЦНС. Клінічними ознаками енцефалопатії є: анізокорія, інтенційний тремор рук, посмикування в окремих групах м'язів, гіперкінези, геміпарези, атаксія, ністагм, дизартрія, ознаки асиметричного ураження черепних нервів. При виражених формах енцефалопатії можуть спостерігатися гострі мозкові розлади за типом судинних кризів, що супроводжуються геміпарезами, афазією, амаврозом, офтальмоплегією.

У клінічній картині хронічної інтоксикації, викликаній свинцем, крім неврологічної симптоматики нерідко спостерігаються зміни з боку органів травлення. До них належать: свинцева облямівка на яснах, розлади секреторної і моторної функцій шлунка, свинцева коліка, токсичний гепатит, дискінезія жовчовивідних шляхів.

Свинцева облямівка — це лілувато-сіра або темно-сіра смужка на яснах біля шийки зубів. Появу її пояснюють відкладенням сірчистих з'єднань свинцю, що

утворюються внаслідок взаємодії свинцю, який виділяється зі слиною, з сірководнем, що міститься в порожнині рота. Свинцева облямівка не завжди присутня при хронічній інтоксикації, викликаній свинцем.

Спостерігаються явища гіперацидного гастриту. Хворі пред'являють скарги на відчуття металевого присмаку в роті, печію, нудоту, поганий апетит, періодичні переймоподібні болі в животі, нестійкі випорожнення, часті запори, що змінюються на проноси.

Найбільш тяжким специфічним синдромом ураження шлунково-кишкового тракту є свинцева коліка. Свинцева коліка нерідко виникає раптово, при цілком задовільному стані хворого. Для свинцевої коліки характерні різкі розлиті переймоподібні болі в животі, особливо в ділянці підчеревного сплетення. Язик обкладений, черевна стінка напружена, втягнена, при натискуванні на живіт болі трохи вщухають. Можуть пальпуватися ущільнені петлі кишечника. Одночасно спостерігаються тривалі запори, що не піддаються лікуванню проносними засобами, випорожнення набуває вигляду овечого калу. Рентгенологічна картина в цих випадках свідчить про спастикоатонічні явища в кишечнику. Іноді спостерігається парез кишечника з тривалою затримкою контрастної маси (до декількох діб). Зазначені зміни завжди поєднуються з артеріальною гіпертензією. У період свинцевої коліки спостерігаються прогресуючі негативні зміни в крові та сечі, характерні для хронічної інтоксикації, викликаній свинцем. Можуть виникати судинні кризи. Нерідко підвищується температура тіла.

При інтоксикації, викликаній свинцем, спостерігаються незначне збільшення розмірів печінки і порушення з боку окремих функціональних проб. Є дані про порушення ліпідного, мінерального і вуглеводного обміну.

Свинець може призводити до порушення менструальної функції, сприяти патологічному перебігу вагітності, виникненню передчасних пологів і скороченню періоду лактації, а також вести до зниження потенції в чоловіків.

З боку серцево-судинної системи має місце розвиток токсичного міокардиту й артеріальної гіпертензії.

При запущеній хронічній інтоксикації, викликаній свинцем, раніше відзначався також «свинцевий колорит» — землисто-сірий колір обличчя.

Внаслідок порушення синтезу порфіринів і гему в певних біологічних субстратах організму — в крові, еритроцитах та сечі — накопичуються не використані у синтезі гему речовини, що є водночас маркерами хронічної інтоксикації, викликаній свинцем, за наявності відповідної клінічної картини.

В сечі відбувається збільшення вмісту δ -амінолевулінової кислоти і копропорфірину. Копропорфірин забарвлює сечу в червоний колір. У здорової людини в сечі міститься 0,5–2,5 мг δ -амінолевулінової кислоти і до 60 мкг копропорфірину на 1 г креатиніну. Під час періодичних медичних оглядів можуть бути виявлені робітники, в яких відзначається підвищений вміст δ -амінолевулінової кислоти в сечі з відсутністю зрушень в інших лабораторних показниках. Такі ро-

бітники потребують ретельного динамічного спостереження. Пізніше можуть з'являтися протейнурія та олігурія.

В сечі виявляють також свинець. Ізольована екскреція свинцю із сечею свідчить лише про контакт із цим металом і не є ознакою інтоксикації. У нормі в сечі може міститися до 0,04–0,05 мг/л.

В еритроцитах відзначається накопичення протопорфірину й заліза. Порушення утилізації заліза веде до підвищення його рівня в сироватці крові (норма 12,5–30,4 мкмоль/л) і появи сидероцитів — еритроцитів з великим умістом заліза. Порушуючи морфофункціональні структури еритробластів і зрілих форм, свинець знижує життєздатність еритроцитів, внаслідок чого настає скорочення тривалості їхнього життя. У відповідь на це активується еритропоез, що проявляється ретикулоцитозом (понад 0,2–1,2 %). У крові також відзначається збільшення кількості еритроцитів із базофільною зернистістю. Базофільну зернистість створюють продукти преципітації і денатурації гемоглобіну. З боку крові має місце також помірний лейкоцитоз. У крові, як і в сечі, виявляють свинець.

Відповідно до клінічної картини та змін у біологічних субстратах організму розрізняють форми інтоксикації свинцем, наведені в табл. 2. При визначенні

форми інтоксикації необхідно мати на увазі як поєднання різних синдромів, так і ступінь проявів кожного з них.

Діагноз базується на даних професійного анамнезу, санітарно-гігієнічної характеристики умов праці та клініко-об'єктивної характеристики захворювання.

Серед лабораторних тестів найбільше значення мають дані, наведені у табл. 3.

Диференціальна діагностика

Подібна клінічна картина гострої проміжної порфірії та свинцевої інтоксикації (абдомінальний і поліневритичний синдроми, вегетативні порушення, червоний колір сечі). Однак підвищене виділення із сечею порфобіліногену та уропорфірину дозволяє диференціювати цю форму порфірії від сатурнізму, для якого характерні нормальні рівні цих показників.

Диференціальна діагностика з гіпохромною залізодефіцитною анемією не викликає значних труднощів. Низький рівень заліза в сироватці крові, нормальний вміст у сечі δ-амінолевулінової кислоти і копропорфірину, ефективність лікування залізовмісними препаратами дають підставу для діагностики залізодефіцитної анемії.

Для гемолітичних анемій характерні гіпербілірубінемія, гемоглобінурія, спленомегалія (при внутрішньоклітинному гемолізі), збільшення вмісту вільно-

Таблиця 2. Клінічні та лабораторні зміни при різних формах хронічної інтоксикації, викликаной свинцем

Показники	Початкова форма	Легка форма	Виражена форма
Ретикулоцити (%)	2,5	До 4,0	Понад 4,0
Еритроцити з базофільною зернистістю (%)	0,4	До 0,6	Понад 0,6
Рівень гемоглобіну	У межах норми	Зниження гемоглобіну в чоловіків до 120 г/л, у жінок до 110 г/л	Зменшення гемоглобіну в чоловіків нижче 120 г/л, у жінок нижче 110 г/л
δ-амінолевулінова кислота в сечі (мг/г креатиніну)	До 15	До 25	Понад 25
Копропорфірин у сечі (мкг/г креатиніну)	До 300	До 500	Понад 500
Клінічні прояви	Відсутні	Астеновегетативний синдром Вегетативно-сенсорний поліневрит	Анемія Свинцева коліка Сенсомоторна або змішана поліневропатія Токсичний гепатит

Таблиця 3. Лабораторні критерії діагностики хронічної інтоксикації, викликаной свинцем

Лабораторний показник	Величини
Свинець у крові (мг/л)	Понад 0,3 у жінок та 0,4 у чоловіків
Свинець у сечі (мг/л)	Понад 0,4
Свинець у волоссі (мкг/г)	Понад 30
Гемоглобін (г/л)	До 110 у жінок та 130 у чоловіків
Ретикулоцити (%)	Понад 2
Еритроцити з базофільною зернистістю (%)	Понад 0,15
δ-амінолевулінова кислота в сечі (мг/г креатиніну)	Понад 5
Копропорфірин у сечі (мкг/г креатиніну)	Понад 80

го гемоглобіну в плазмі (при внутрішньосудинному гемолізі). Важливою диференціально-діагностичною ознакою є нормальний вміст δ -амінолевулінової кислоти і копропорфірину в сечі хворих на гемолітичні анемії.

Проводячи диференціальну діагностику інтоксикації, викликаной свинцем, та гетерозиготної форми таласемії, варто мати на увазі, що остання має сімейний характер. Зазначена форма таласемії перебігає зі збільшенням селезінки, гіпербілірубінемією, наявністю мішенеподібних еритроцитів, а вміст δ -амінолевулінової кислоти і копропорфірину в сечі нормальний.

При диференціальній діагностиці свинцевої коліки і гострого живота необхідно насамперед зважати на анамнестичні дані. Свинцева коліка поєднується з вираженими змінами в крові та порфіриновому обміні, характерними для сатурнізму. Важливими диференціально-діагностичними ознаками коліки є відсутність симптомів подразнення очеревини, зменшення болю при натисканні на живіт.

Лікування

Основним є припинення контакту зі свинцем і введення його з організму. Антидотами при отруєнні свинцем є комплекси: тетацин-кальцій, пентацин, D-пеніциламін.

Тетацин-кальцій призначають внутрішньовенно. Вводять препарат струминно повільно по 20 мл 10% розчину 1 раз на день протягом 3 днів з інтервалом 4–5 днів. Курс лікування складається з 2–3 циклів (6–9 вливань). При вираженій формі інтоксикації тетацин-кальцій у першу добу можна вводити 2 рази з інтервалом не менше 6 годин.

Пентацин вводиться внутрішньовенно струминно повільно по 20 мл 5% розчину щодня протягом трьох днів. Курс лікування становить 2 цикли з 4–5-денною перервою.

D-пеніциламін випускається в капсулах, що містять 150 мг препарату. Його приймають після їжі. Добова доза — від 450 до 900 мг залежно від форми інтоксикації, тривалість лікування від 2 до 4 тижнів.

Комплексиони мають багато побічних ефектів і протипоказань до застосування.

До схеми комплексної терапії входять вітаміни B₁, B₆ і B₁₂, внутрішньовенне введення глюкози з аскорбіновою кислотою, адаптогени, малі дози транквілізаторів, хвойні та сірководневі ванни, седативні препарати.

Для зняття нападу свинцевої коліки рекомендують ся грілки на живіт, теплі ванни, ін'єкції атропіну, новокаїнова блокада.

Експертиза працездатності

Експертиза працездатності проводиться з урахуванням форми захворювання. У більшості випадків початкова і легка форми свинцевої інтоксикації характеризуються сприятливим перебігом і відновленням професійної працездатності.

За початкової форми інтоксикації хворого переводять на роботу, позбавлену контакту зі свинцем, терміном на 1–2 місяці з видачею профбюлетеня.

Проводиться курс лікування, після якого працівник повертається на свою колишню роботу.

За легкої форми інтоксикації показане лікування в умовах стаціонару. Після виписки робітника відстороняють від контакту зі свинцем терміном на 1–2 місяці з видачею профбюлетеня. Після нормалізації лабораторних показників дозволяють повернутися на колишню роботу. У випадку рецидивів інтоксикації необхідний перехід на роботу, не пов'язану з впливом свинцю. Пациєнт направляється на МСЕК для встановлення групи інвалідності з професійного захворювання.

За вираженої форми сатурнізму хворі мають потребу в тривалому лікуванні в умовах стаціонару. Пациєнти направляються на МСЕК для встановлення групи інвалідності з професійного захворювання. Залежно від характеру залишкових явищ і ускладнень працездатність таких хворих може бути значно обмеженою або цілком втраченою з потребою у постійному сторонньому догляді. Надалі робота в контакті зі свинцем протипоказана навіть при відновленні стану і повному зникненні клініко-лабораторних проявів сатурнізму. Поновлення контакту зі свинцем може призвести до рецидиву інтоксикації.

Профілактика

У комплексі з технічними та санітарно-гігієнічними заходами щодо попередження хронічних інтоксикацій, викликаних свинцем, велике значення мають попередні при надходженні на роботу і періодичні медичні огляди осіб, які контактують зі свинцем.

Попередні при влаштуванні на роботу та періодичні медичні огляди повинні проводитися відповідно до чинного наказу МОЗ України № 246 від 21 травня 2007 року, п. 1.27 «Свинець, його неорганічні та органічні сполуки» додатку 4 до п. 2.6 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій».

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

Список літератури

1. Новикова М.А., Пушкарев Б.Г., Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Гольдберг О.А., Явербаум П.М. Влияние хронической свинцовой интоксикации на организм человека (сообщение 1). Сибирский медицинский журнал. 2013. № 2. С. 13–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-hronicheskoy-svintsovoy-intoksikatsii-na-organizm-cheloveka-soobschenie-1/viewer>
2. Ткачишин В.С. Професійні хвороби. Київ: Інформаційно-аналітичне агентство, 2011. С. 468–473.
3. Gerald F. O'Malley, Rika O'Malley. Интоксикация свинцом (сатурнизм). Режим доступа: <https://www.msmanuals.com/ru/профессинальный/травмы-отравления/отравления/интоксикация-свинцом>

Отримано/Received 09.04.2021

Рецензовано/Revised 21.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2021 ■

V.S. Tkachyshyn

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Intoxications by lead and its inorganic compounds

Abstract. Lead belongs to the group of blood poisons that impair the synthesis of porphyrins and heme. Under industrial conditions, only chronic lead poisoning can develop. Lead belongs to the poisons that have the effect of material cumulation. The half-life of lead is 20 years. Once in the body, it is deposited in many organs in the form of the insoluble tribasic lead phosphates. A significant part of the lead is deposited in the trabeculae of the bones. Under the influence of provoking factors, an intensive lead release from the depot can be observed. In such cases, the amount of lead in the circulating blood increases sharply, and remission is replaced by an exacerbation. There is a wavy course of chronic lead intoxication. Lead and its inorganic compounds belong to the group of poisons that have a polytropic effect on the body, affecting many organs and systems. The blood system (anemia with specific characteristics) and the nervous system (polyneuropathy and encephalopathy) are primarily affected. A number of other organs and systems are also affected. The most severe specific syndrome of gastrointestinal

tract damage is lead colic. Due to the impaired synthesis of porphyrins and heme in certain biological substrates of the body — in the blood, erythrocytes and urine, substances unused in the synthesis of heme are accumulated. They are markers of chronic intoxication caused by lead, in the presence of a relevant clinical picture. The diagnosis is based on data from a professional history, sanitary and hygienic characteristics of working conditions, clinical and objective characteristics of the disease and data from laboratory examination. The main thing is to stop contact with lead and remove it from the body. Antidotes for lead poisoning are chelators: tetacium-calcium, pentacium, D-penicillamine. In combination with technical and sanitary-hygienic measures to prevent chronic intoxication caused by lead, preliminary and periodic medical examinations of persons in contact with lead are of great importance.

Keywords: lead; inorganic lead compounds; chronic intoxication; anemia; polyneuropathy; encephalopathy; lead colic; antidotes

Трихліб В.І.¹, Казмірчук А.П.², Грушкевич В.В.², Буракова Т.В.²¹ Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна² Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», м. Київ, Україна

Нова коронавірусна інфекція (COVID-19): симптоми, лабораторні показники крові у тяжкохворих та померлих

Резюме. У статті вказано, що при новій коронавірусній інфекції спостерігаються різноманітні клінічні прояви, розвиток різноманітних ускладнень, невідповідність клініко-лабораторно-інструментальних даних стану хворого, що автори спостерігали у певний час за результатами попередніх їхніх досліджень. Наведено огляд літератури стосовно симптомів, лабораторних показників крові тяжкохворих, які одужали, та померлих із новою коронавірусною інфекцією (COVID-19). Серед госпіталізованих тяжкохворих переважно були чоловіки, значна кількість хворих мали супутні захворювання. За даними літератури, у госпіталізованих тяжкохворих із підтвердженою новою коронавірусною хворобою у більшості спостерігалися: кашель, лихоманка, озноб, задишка, лімфопенія. Серед інших симптомів реєструвалися: виділення мокротиння, головний біль, запаморочення, ринорея, аносмія, дисгевзія, біль у горлі, біль у животі, анорексія та блювання, діарея, нудота, міалгія. Згідно з результатами дослідження зроблено висновок, що лікарям, особливо після третьої доби хвороби пацієнта, при оцінці ступеня тяжкості варто звертати увагу на наявність наступних даних або ступінь їх вираженості, поєднання декількох симптомів, що можуть підказати необхідність госпіталізації, зокрема у відділення реанімації та інтенсивної терапії: вік хворого; супутня патологія (серцево-судинні, церебральні захворювання, хронічні захворювання органів дихання, цукровий діабет, ожиріння), особливо в стадії декомпенсації; наявність та ступінь порушення рівня свідомості (шкала коми Глазго); синюшність, блідість шкірного покриву, слизових; акроціаноз або центральний ціаноз; тривалість високої температури ($> 38^{\circ}\text{C}$) понад три доби, особливо $> 39^{\circ}\text{C}$; прояви диспное (відчуття браку повітря, стиснення в грудній клітці, задишка чи тахіпное, задишка при фізичних навантаженнях), $\text{ЧД} > 24$ вд/хв або $\text{ЧД} < 10$ вд/хв; пульс ≥ 125 уд/хв (при вимірюванні, коли хворий сидить); систолічний артеріальний тиск < 100 мм рт.ст.; оцінка за SOFA (> 2); оцінка за CURB-65 (> 2); ознаки невідкладних станів (гострий респіраторний дистрес-синдром, гостра ниркова недостатність, кровотечі та інші); $\text{SpO}_2 < 93\%$; лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$, лімфопенія, тромбоцитопенія, С-реактивний білок сироватки крові > 10 мг/л; збільшення протромбінового часу (> 16); збільшення D-димеру ($> 1,5$ нг/мл), збільшення рівня феритину > 300 ; збільшення концентрації лактатдегідрогенази (понад 360 Од/л); збільшення вмісту прокальцитоніну $\geq 0,5$ нг/мл; лактат > 2 ммоль/л; NT-proBNP ≥ 400 пг/мл; збільшений високочутливий серцевий тропонін I (> 5 пг/мл), зміни на ЕКГ; ураження легень за даними комп'ютерної томографії понад 25 %.

Ключові слова: нова коронавірусна інфекція; симптоми; лабораторні показники

Вступ

Згідно з наказом МОЗ України від 27.10.2020 р. № 2438 «Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», рішення щодо госпіталізації необхідно приймати на підставі проведеного обстеження — наявності у пацієнта симптомів/ознак вірусного захворювання (кашель, нежить,

біль у горлі, загальна слабкість); зважати на життєві показники: частоту дихання (ЧД), сатурацію крові, частоту серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ), шкалу коми Глазго; визначити, чи є $\text{SpO}_2 \leq 92\%$, біль у грудній клітці, задишка у стані спокою, ціаноз, порушення свідомості, ознаки дихальної недостатності, інші ознаки, що свідчать про критичний стан пацієнта.

Водночас з урахуванням великої чисельності хворих на нову коронавірусну хворобу (COVID-19), обмеженої кількості ліжко-місць, обмежених технічних можливостей для надання медичної допомоги необхідне проведення ретельного сортування пацієнтів для відбору як на стаціонарне лікування, так і на направлення до відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ).

Давно відомі відпрацьовані підходи щодо направлення хворих до ВРІТ. Упродовж багатьох років ці підходи довели свою ефективність стосовно наслідків: у ВРІТ слід направляти хворих як з уже розвинутими невідкладними станами, так і з наявністю факторів, що сприяють розвитку будь-яких ускладнень, тяжкого перебігу.

Це особливо важливо при новій коронавірусній інфекції з урахуванням різноманітних клінічних проявів, можливих ускладнень, які розвиваються при цьому захворюванні, невідповідності клініко-лабораторно-інструментальних показників стану хворого, що ми спостерігаємо у певний час за результатами попередніх наших досліджень, поданих у табл. 1.

Також яскравим прикладом невідповідності є виражені зміни за даними комп'ютерної томографії органів грудної клітки (КТ ОГК), але за нормальних показників температури тіла та сатурації при огляді хворого, що наведені нижче (рис. 1).

Водночас у іншого хворого із субфебрильною температурою сатурація без фізичного навантаження була в нормі, але були скарги на виражену задишку, відчуття нестачі повітря, ЧД = 19 вд/хв, Sp₂O = 96 %.

Наведено дані стосовно хворих із тяжким перебігом, які лікувались у ВРІТ (табл. 2).

Результати, наведені в табл. 2, вказують на оманливість цієї хвороби, що може ускладнювати правильне визначення стану хворого.

Метою нашої роботи було проведення огляду літератури, сучасних рекомендацій стосовно нової коронавірусної хвороби (COVID-19) щодо оцінки стану хворого, показань до госпіталізації, зокрема у ВРІТ.

Результати та обговорення

Сьогодні відомо, що клінічні прояви за цієї хвороби різноманітні, варіюють від безсимптомної форми до тяжкої пневмонії з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), летального наслідку. У Китаї серед 72 314 хворих із COVID-19 у 81 % були легкі форми, у 14 % — тяжкі, у 5 % — критичні [1].

За іншими даними, в середньому у 50 % інфікованих захворювання має безсимптомний перебіг. У 80 % пацієнтів із наявністю клінічних симптомів захворювання має легкий перебіг у формі гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ). 20 % підтверджених випадків захворювання у КНР, були класифіковані органами охорони здоров'я КНР як тяжкі (15 % тяжких хворих, 5 % у критичному стані) [2].

На початку захворювання, результати рентгенологічного та КТ-дослідження ОГК можуть бути нормальними, а можуть виявлятися зміни за відсутності симптомів.

Таблиця 1. Результати деяких показників у тяжкохворих на нову коронавірусну інфекцію (COVID-19)

Доба хвороби	КТ	Температура (°C)	Сатурація (%)	Примітка
Перші 3 дні	100% двобічна пневмонія	Me = 37,2 (Q ₂₅ = 36,8; Q ₇₅ = 38), min = 36,6, max = 38,4	Me = 97 (Q ₂₅ = 95; Q ₇₅ = 98), min = 93, max = 99	В одного хворого при ураженні 25 % — t та SpO ₂ = N
4–6-й день	100% двобічна пневмонія	Me = 37,5 (Q ₂₅ = 36,8; Q ₇₅ = 38), min = 36,5, max = 38,5	Me = 95 (Q ₂₅ = 92; Q ₇₅ = 96), min = 86, max = 98	В одного хворого при ураженні 50–60 % — t = N та SpO ₂ = 91 %; в одного хворого при ураженні 50–60 % — t = 37,2 °C та SpO ₂ = 92 %
7–9-й день	100% двобічна пневмонія	Me = 37,2 (Q ₂₅ = 36,7; Q ₇₅ = 37,5), min = 36,6, max = 38,9	Me = 97 (Q ₂₅ = 96; Q ₇₅ = 97), min = 92, max = 99	В одного хворого при ураженні 25 % — t = 37,2 °C та SpO ₂ = 99 %; в одного хворого при ураженні 50–75 % — t = N та SpO ₂ = 97 %
10–12-й день	100% двобічна пневмонія	Me = 37,1 (Q ₂₅ = 36,6; Q ₇₅ = 37,5), min = 36,6, max = 39,7	Me = 97 (Q ₂₅ = 94; Q ₇₅ = 98), min = 86, max = 99	В одного хворого при ураженні 50–60 % — t = N та SpO ₂ = 86 %

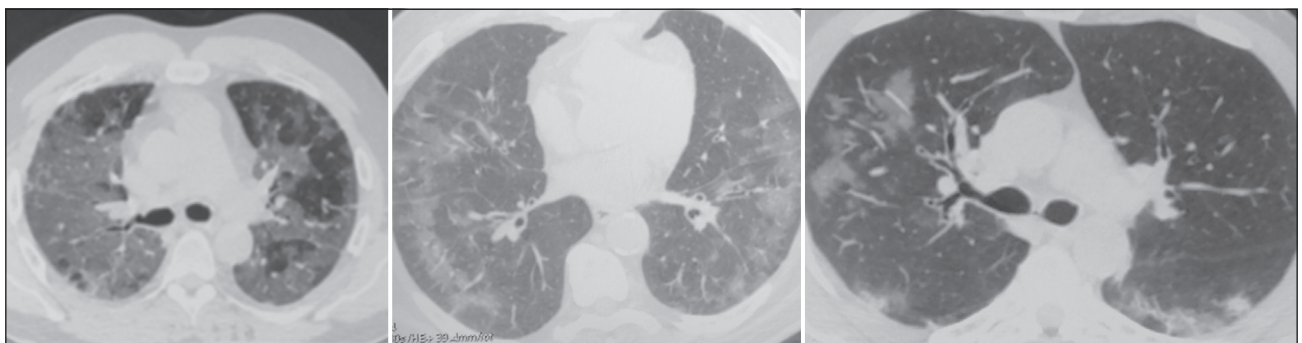


Рисунок 1. КТ ОГК без контрастування у хворих на нову коронавірусну інфекцію (COVID-19)

У 1482 госпіталізованих хворих із підтвердженим COVID-19 у США кашель спостерігався у 86 %, лихоманка або озноб — 85 %, задишка — 80 %, діарея — 27 %, нудота — у 24 %. Відзначалися й інші симптоми: мокротиння, головний біль, запаморочення, ринорея, аносмія, дисгевзія, біль у горлі, біль у животі, анорексія та блювання [1].

Серед 393 тяжких пацієнтів із двох лікарень Нью-Йорка: середній вік становив 62,2 року, 60,6 % були чоловіками, 35,8 % мали ожиріння. Кашель спостерігався у 79,4 %, лихоманка — 77,1 %, задишка — 56,5 %, міалгія — 23,8 %, діарея — 23,7 %, нудота та блюван-

ня — 19,1 %, лімфопенія — 90,0 %, тромбоцитопенія — у 27 %. У багатьох хворих були підвищені значення печінкових проб, маркери запалення. У 33,1 % розвинулася дихальна недостатність, що призвело до інвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ). Загалом 10,2 % померли [3].

За результатами дослідження Fei Zhou зі співавт. (2020), у тяжкохворих при госпіталізації були виявлені симптоми, наведені в табл. 3 [4].

Згідно з табл. 3, у тих, хто помер, частіше реєструвалися тахіпное, тахікардія (≥ 125 уд/хв), були більші показники SOFA, qSOFA, CURB-65.

Таблиця 2. Дані хворих на COVID-19 тяжкого перебігу, які лікувались у ВРІТ

Характер температури при госпіталізації	Хворі, які одужали		Хворі, які померли	
	Абс.	%	Абс.	%
Нормальна	8	40	3	30
Субфебрильна	8	40	4	40
Фебрильна	2	10	1	10
Піретична	2	10	1	10
Частота дихання при госпіталізації	Хворі, які одужали		Хворі, які померли	
	Абс.	%	Абс.	%
Нормальна	12	60	7	70
До 25/хв	6	30	1	10
До 30/хв	2	20	1	10
> 30/хв	—	—	1	10

Таблиця 3. Симптоми у тяжких хворих при госпіталізації

Симптоми	Всього (n = 191)	Не вижили (n = 54)	Вижили (n = 137)	p
ЧД > 24 вд/хв	56 (29 %)	34 (63 %)	22 (16 %)	< 0,0001
Пульс ≥ 125 уд/хв	2 (1 %)	2 (4 %)	0	0,024
SAT < 90 мм рт.ст.	1 (1 %)	0	1 (1 %)	0,53
Лихоманка ($t \geq 37,3$ °C)	180 (94 %)	51 (94 %)	129 (94 %)	0,94
Кашель	151 (79 %)	39 (72 %)	112 (82 %)	0,15
Мокрота	44 (23 %)	14 (26 %)	30 (22 %)	0,55
Міалгія	29 (15 %)	8 (15 %)	21 (15 %)	0,93
Втома	44 (23 %)	15 (28 %)	29 (21 %)	0,33
Діарея	9 (5 %)	2 (4 %)	7 (5 %)	0,67
Нудота або блювання	7 (4 %)	3 (6 %)	4 (3 %)	0,40
Оцінка за SOFA	2,0 (1,0–4,0)	4,5 (4,0–6,0)	1,0 (1,0–2,0)	< 0,0001
qSOFA-бал	1,0 (0,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)	0,0 (0,0–1,0)	< 0,0001
Оцінка за CURB-65:	0,0 (0,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,0 (0,0–1,0)	< 0,0001
0–1	141/188 (75 %)	16 (30 %)	125/134 (93 %)	< 0,0001
2	32/188 (17 %)	23 (43 %)	9/134 (7 %)	
3–5	15/188 (8 %)	15 (28 %)	0/134	
Стан тяжкості захворювання:				< 0,0001
не тяжкий	72 (38 %)	0	72 (53 %)	
тяжкий	66 (35 %)	12 (22 %)	54 (39 %)	
критичний	53 (28 %)	42 (78 %)	11 (8 %)	
Час від початку хвороби до госпіталізації, дні	11,0 (8,0–14,0)	11,0 (8,0–15,0)	11,0 (8,0–13,0)	0,53

Таблиця 4. Симптоми, супутні захворювання та ускладнення у пацієнтів із тяжкою пневмонією SARS-CoV-2, N (%)

Симптоми	Одужали (n = 20)	Померли (n = 32)	Усі пацієнти (n = 52)
Лихоманка	20 (100)	31 (97)	51 (98)
Кашель	15 (75)	25 (78)	40 (77)
Диспное	12 (60)	21 (66)	33 (63,5)
Міалгія	2 (10)	4 (12,5)	6 (11,5)
Дискомфорт	4 (20)	14 (44)	18 (35)
Ринорея	0	3 (9)	3 (6)
Артралгія	1 (5)	0	1 (2)
Біль у грудях	1 (5)	0	1 (2)
Головний біль	1 (5)	2 (6)	3 (6)
Блювання	1 (5)	1 (3)	2 (4)
Супутні захворювання та ускладнення			
Гострий респіраторний дистрес-синдром	9 (45)	26 (81)	35 (67)
Гостра травма нирок	3 (15)	12 (37,5)	15 (29)
Гостре захворювання серця	3 (15)	9 (28)	12 (23)
Дисфункція печінки	6 (30)	9 (28)	15 (29)
Гіперглікемія	7 (35)	11 (34)	18 (35)
Шлунково-кишкові крововиливи	0	2 (6)	2 (4)
Пневмоторакс	1 (5)	0	1 (2)
Лікарняна пневмонія	4 (20)	2 (6)	6 (11,5)
Бактеріємія	0	1 (3)	1 (2)
Інфекції сечовивідних шляхів	0	1 (3)	1 (2)

Таблиця 5. Ускладнення у хворих

Ускладнення	Всього (n = 191)	Не вижили (n = 54)	Вижили (n = 137)	p
Сепсис, %	112 (59)	54 (100)	58 (42)	< 0,0001
Дихальна недостатність, %	103 (54)	53 (98)	50 (36)	< 0,0001
ГРДС, %	59 (31)	50 (93)	9 (7)	< 0,0001
Серцева недостатність, %	44 (23)	28 (52)	16 (12)	< 0,0001
Септичний шок, %	38 (20)	38 (70)	0	< 0,0001
Коагулопатія, %	37 (19)	27 (50)	10 (7)	< 0,0001
Гостра травма серця, %	33 (17)	32 (59)	1 (1)	< 0,0001
Гостра травма нирок, %	28 (15)	27 (50)	1 (1)	< 0,0001
Вторинна інфекція, %	28 (15)	27 (50)	1 (1)	< 0,0001
Гіпопротеїнемія, %	22 (12)	20 (37)	2 (1)	< 0,0001
Ацидоз, %	17 (9)	16 (30)	1 (1)	< 0,0001
Госпіталізація у ВРІТ	50 (26)	39 (72)	11 (8)	< 0,0001
ВРІТ, тривалість перебування, дні	8,0 (4,0–12,0)	8,0 (4,0–12,0)	7,0 (2,0–9,0)	0,41
Тривалість перебування в лікарні, дні	11,0 (7,0–14,0)	7,5 (5,0–11,0)	12,0 (9,0–15,0)	< 0,0001

За результатами Xiaobo Yang зі співавт. (2020), у хворих із тяжкою пневмонією SARS-CoV-2 виявлялися симптоми, супутні захворювання та ускладнення, що подані у табл. 4 [5].

Відповідно до результатів табл. 4, у тих, хто помер, частіше реєструвалися ГРДС, гостре ураження нирок та серця.

Водночас гарячка є найпоширенішим симптомом, але не в усіх хворих вона була (на початку хвороби — у 11,5 %, частіше виявляли через 2–8 днів хвороби) [5].

За даними Fei Zhou зі співавт. (2020), у хворих розвинулися ускладнення, наведені в табл. 5 [4].

Згідно з табл. 5, у тих, хто помер, частіше реєструвався сепсис, септичний шок, вторинна інфекція, гостра дихальна недостатність, ГРДС, серцева недостатність, коагулопатія, гостре ураження серця, нирок, гіпопротеїнемія, ацидоз, що свідчить про розвиток поліорганної недостатності.

За даними Tao Chen зі співавт. (2020), у померлих частіше розвивалися такі ускладнення: ГРДС — у 100 %, дихальна недостатність (ДН) І типу — у 51 %, сепсис — 100 %, гостре ураження серця — 77 %, серцева недостатність — 49 %, алкалоз — 40 %, гіперкаліємія — 37 %, гостра ниркова недостатність — 25 %, гіпоксична енцефалопатія — у 20 % [6]. У пацієнтів із хронічними серцево-судинними захворюваннями частіше розвивалися серцеві ускладнення. Водночас, незалежно від наявності серцево-судинних захворювань, гострі серцеві ураження та серцева недостатність були більш поширеними у померлих.

Серцеві ускладнення (нові або погіршення серцевої недостатності, нові або погіршення старої аритмії або інфаркт міокарда) є поширеними у пацієнтів із пневмонією. Зупинка серця реєструвалася приблизно у 3 % стаціонарних хворих на пневмонію. Фактори ризику розвитку ускладнень після пневмонії: старший вік, серцево-судинні захворювання та тяжкий ступінь тяжкості пневмонії. Ішемічна хвороба серця пов'язана з гострими серцевими розладами та поганими наслідками грипу й інших респіраторних вірусних інфекцій. Підвищений рівень високочутливого серцевого тропоніну І під час госпіталізації був виявлений у більше ніж половини померлих [4].

Різні автори відзначають, що SARS-CoV-2 може призвести до сепсису. Але у пацієнтів із сепсисом не слід забувати про інші можливі причини. Ознаки та симптоми, які часто спостерігаються при сепсисі, також можна спостерігати і при неінфекційних захворюваннях (ревматологічних, неопластичних), відомих як інфекційна мімікрія.

При підозрі на розвиток сепсису звертають увагу на наявність низького рівня АТ (сistolічний АТ (САТ) ≤ 100 мм рт.ст.), тахіпное (≥ 22 вд/хв), порушення рівня свідомості (за шкалою коми Глазго < 15).

Під час діагностики сепсису важливим є проведення бактеріологічних посівів (сеча, мокрота, кров), дослідження рівня прокальцитоніну, який допомагає при диференційній діагностиці бактеріальної інфекції, але водночас докази важливості його ролі неоднозначні. Провідна причина сепсису — переважно бактеріаль-

ні інфекції, тоді як вірусна інфекція може викликати синдром сепсису. Сепсис реєструвався у 40 % дорослих людей із захворюванням на пневмонію при вірусній інфекції. За результатами різних досліджень, рівень прокальцитоніну при вірусних захворюваннях нижчий, ніж при бактеріальних інфекціях, що допомагає при виключенні бактеріальної етіології. У метааналізі 12 досліджень (2408 пацієнтів із небактеріальною пневмонією, з відомою етіологією) чутливість та специфічність прокальцитоніну в сироватці крові для диференціювання між бактеріальною та небактеріальною пневмонією була 55 %. Тому лише рівень прокальцитоніну не дає достатніх доказів для розмежування вірусної та бактеріальної інфекції. Поточні рекомендації Американського товариства інфекційних хвороб не рекомендують використовувати прокальцитонін для диференційної діагностики бактеріальної інфекції [7]. У 70 % пацієнтів кількість лейкоцитів була менша $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ або прокальцитонін нижчий від 0,05 нг/мл, але бактеріальних збудників у пацієнтів не виявлено.

За даними інших рекомендацій, у діагностиці та прогнозі перебігу сепсису має значення рівень прокальцитоніну: $< 0,5$ мкг/л — низький ризик бактеріальної коінфекції і несприятливого результату; $> 0,5$ мкг/л — пацієнти з високим ризиком, імовірна бактеріальна коінфекція. Аналіз на прокальцитонін при надходженні є додатковою інформацією для ранньої оцінки ризику і виключення бактеріальної коінфекції у пацієнтів із COVID-19.

Оцінка за шкалою SOFA є добрим діагностичним маркером при сепсисі та септичному шоці та відображає стан і ступінь поліорганної дисфункції. Показники SOFA були вищі у критично хворих або в летальних випадках [4].

Тангта співавт. відзначають, що у хворих на COVID-19 медіана балів SOFA при госпіталізації у ВРІТ була нижчою, ніж у пацієнтів із H1N1 (2 проти 5). За даними Ян, у критично хворих на COVID-19 середній бал за SOFA при надходженні становив 4 (діапазон — 3–4) для тих, хто вижив, і 6 (діапазон — 4–8) — для тих, хто помер. Згідно з даними Занг, середній показник SOFA у критично хворих на COVID-19 становив 5 (IQR — 4–8). Лю відзначає, що у пацієнтів із COVID-19, які відповідають берлінським критеріям ARDS, середній бал SOFA при госпіталізації був 4 (IQR — 2–5). Більшість опублікованих протоколів щодо сортування використовують поріг балів SOFA ≤ 6 або 7 для визначення групи найвищого пріоритету (тих, хто найімовірніше виживе та отримає користь від реанімаційних заходів). Зроблено висновок, що оцінка SOFA при прийомі хворих не завжди є корисною для сортування під час пандемії COVID-19 [8].

Показники балів APACHE II, SOFA при госпіталізації у померлих були більші. Середня тривалість від настання симптомів до рентгенологічного підтвердження пневмонії, від появи симптомів до госпіталізації у ВРІТ не відрізнялася між живими та померлими. Співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ було значно нижчим у тих, хто не вижив. Лімфоцитопенія реєструвалась у 85 % хворих. Між двома групами (тими, хто одужав та помер) не було суттєвої різниці [5].

Іншими дослідниками (Fei Zhou зі співавт., 2020) у тяжкохворих [4] отримано лабораторні результати, наведені в табл. 6.

Згідно з показниками табл. 6, в осіб, які померли, частіше реєструвалися лейкоцитоз ($> 10 \cdot 10^9/\text{л}$), лімфопенія ($< 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$), анемія, тромбоцитопенія ($< 100 \cdot 10^9/\text{л}$), гіпоальбумінемія, збільшення рівня креатиніну ($> 133 \text{ мкмоль/л}$), лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфокінази (КФК), високочутливого серцевого тропоніну I.

За іншими даними, лейкоцитоз реєструвався у 50 % пацієнтів, які померли, та в 4 %, які одужали; лімфопенія — у 91 та 47 % відповідно. Рівень АЛТ, АСТ, креатиніну, КФК, ЛДГ, серцевого тропоніну I, N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP) були помітно вищими у померлих пацієнтів, ніж у тих, які одужували [6].

Лімфопенія та серцево-судинні захворювання частіше реєструвалися у тяжких хворих та померлих [4].

У табл. 7 наведені інші лабораторні та рентгенологічні дані пацієнтів при госпіталізації.

У тих, хто не вижив, частіше реєструвалися збільшені показники протромбінового часу ($\geq 16 \text{ с}$), D-димеру ($> 1 \text{ мкг/мл}$), феритину сироватки ($> 300 \text{ мкг/л}$), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), прокальцитоніну ($\geq 0,5 \text{ нг/мл}$).

За результатами досліджень, різниця в показниках між тими, хто одужав, і тими, хто помер, не була значущою за всі періоди спостереження, за винятком 4-го дня після початку хвороби для D-димеру, ІЛ-6 та високочутливого серцевого тропоніну I. Показники рівня D-димеру були вищі у критично хворих або в летальних

випадках [4]. Також і за іншими дослідженнями, показники D-димеру були помітно вищими у померлих пацієнтів, ніж у тих, які одужували [6].

Пацієнти, які отримували інвазивну штучну вентиляцію легень (ШВЛ), частіше були чоловіками, з ожирінням, мали підвищені печінкові проби та маркери запалення (феритин, D-димер, С-реактивний білок та прокальцитонін) [3]. Збільшення рівня феритину спостерігається при несприятливому перебігу захворювання [2].

За рекомендаціями, прогностичними лабораторними маркерами є тромбоцитопенія (помірна, більш виражена при тяжкому перебігу та у померлих), зростання D-димеру в 3–4 рази, подовження протромбінового часу, особливо при тяжкому перебігу (зниження відсотка протромбіну), збільшення вмісту фібриногену. Водночас при визначенні показників D-димеру слід зважати і на вікові особливості: D-димер підвищується після 50 років (при хронічних захворюваннях). Розрахунок вікового рівня верхньої межі референтного інтервалу: вік $\cdot 0,01 \text{ мкг/мл}$ (при вимірюванні в одиницях FEU). У вагітних, при фізіологічному перебігу, характерним є підвищення D-димеру.

Рівень СРБ корелює з тяжкістю перебігу, поширеністю запальної інфільтрації і прогнозом при пневмонії. Рівні СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α , ШОЕ зростають під час хвороби, знижуються при одужанні. Пацієнти, які потребують госпіталізації, мають значно вищі рівні ІЛ-6, ІЛ-10 та TNF- α і знижену кількість CD4 і CD8 Т-клітин. Рівень ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α корелює з кількістю CD4 і CD8, асоційованих із лімфопенією [2].

Таблиця 6. Лабораторні показники у тяжкохворих при госпіталізації

Показники	Всього (n = 191)	Не вижили (n = 54)	Вижили (n = 137)	p
Кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	6,2 (4,5–9,5)	9,8 (6,9–13,9)	5,2 (4,3–7,7)	$< 0,0001$
< 4	32 (17 %)	5 (9 %)	27 (20 %)	$< 0,0001$
4–10	119 (62 %)	24 (44 %)	95 (69 %)	–
> 10	40 (21 %)	25 (46 %)	15 (11 %)	–
Кількість лімфоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	1,0 (0,6–1,3)	0,6 (0,5–0,8)	1,1 (0,8–1,5)	$< 0,0001$
$< 0,8$	77 (40 %)	41 (76 %)	36 (26 %)	$< 0,0001$
Гемоглобін, г/л	128,0 (119,0–140,0)	126,0 (115,0–138,0)	128,0 (120,0–140,0)	0,30
Анемія	29 (15 %)	14 (26 %)	15 (11 %)	0,0094
Кількість тромбоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	206,0 (155,0–262,0)	165,5 (107,0–229,0)	220,0 (168,0–271,0)	$< 0,0001$
< 100	13 (7 %)	11 (20 %)	2 (1 %)	$< 0,0001$
Альбумін, г/л	32,3 (29,1–35,8)	29,1 (26,5–31,3)	33,6 (30,6–36,4)	$< 0,0001$
Креатинін $> 133 \text{ мкмоль/л}$	8/186 (4 %)	5 (9 %)	3/132 (2 %)	0,045
Лактатдегідрогеназа, Од/л	300,0 (234,0–407,0)	521,0 (363,0–669,0)	253,5 (219,0–318,0)	$< 0,0001$
> 245	123/184 (67 %)	53 (98 %)	70/130 (54 %)	$< 0,0001$
Креатинкіназа, Од/л	21,5 (13,0–72,4)	39,0 (19,5–151,0)	18,0 (12,5–52,1)	0,0010
> 185	22/168 (13 %)	11/52 (21 %)	11/116 (9 %)	0,038
Високочутливий серцевий тропонін I, пг/мл	4,1 (2,0–14,1)	22,2 (5,6–83,1)	3,0 (1,1–5,5)	$< 0,0001$
> 28	24/145 (17 %)	23/50 (46 %)	1/95 (1 %)	$< 0,0001$

Вчені з Університету Джорджа Вашингтона визначили біомаркери, що свідчать про підвищений ризик смерті від COVID-19: ІЛ-6, D-димер, С-реактивний білок, ЛДГ, феритин. Найбільший ризик смерті мав місце тоді, коли рівень ЛДГ був більшим ніж 1200 Од/л, а рівень D-димеру був вищим від 3 нг/мл.

При оцінюванні стану хворого слід зважати і на лабораторні ознаки цитокінового шторму, про який свідчать лейкопенія, виражена лімфопенія, зниження кількості моноцитів, еозинофілів і базофілів крові, зниження кількості Т- і В-лімфоцитів, високі показники ІЛ-6 (> 40 пг/мл), підвищення рівня СРБ більше ніж 75 мг/л, феритину, АЛТ, АСТ, ЛДГ, значне підви-

щення рівня D-димеру (в 4 рази і більше порівняно з референтним значенням) або його швидке наростання, підвищення рівня продуктів деградації фібрину, гіперфібриногенемія, нормальний або вкорочений протромбіновий і активований частковий тромбoplastиновий час, нормальний рівень антитромбіну ІІІ [2].

Гіперзапалення при COVID-19 може маніфестувати цитопенією (тромбоцитопенія й лімфопенія), коагулопатією (тромбоцитопенія, гіпофібриногенемія та підвищення D-димеру крові), пошкодженням тканин, гепатитом (підвищення рівня ЛДГ і амінотрансфераз сироватки крові) й активацією макрофагів/гепатоцитів (підвищення рівня феритину сироватки крові).

Таблиця 7. Лабораторні та рентгенологічні дані пацієнтів при госпіталізації [4]

Показники	Всього (n = 191)	Не вижили (n = 54)	Вижили (n = 137)	p
Протромбіновий час, с	11,6 (10,6–13,0)	12,1 (11,2–13,7)	11,4 (10,4–12,6)	0,004
< 16	171/182 (94 %)	47 (87 %)	124/128 (97 %)	0,016
≥ 16	11/182 (6 %)	7 (13 %)	4/128 (3 %)	–
D-димер, мкг/мл	0,8 (0,4–3,2)	5,2 (1,5–21,1)	0,6 (0,3–1,0)	< 0,0001
≤ 0,5	55/172 (32 %)	4 (7 %)	51/118 (43 %)	< 0,0001
> 0,5 до ≤ 1	45/172 (26 %)	6 (11 %)	39/118 (33 %)	–
> 1	72/172 (42 %)	44 (81 %)	28/118 (24 %)	–
Феритин сироватки, мкг/л	722,0 (377,2–1435,3)	1435,3 (728,9–2000,0)	503,2 (264,0–921,5)	< 0,0001
> 300	102/128 (80 %)	44/46 (96 %)	58/82 (71 %)	0,0008
ІЛ-6, пг/мл	7,4 (5,3–10,8)	11,0 (7,5–14,4)	6,3 (5,0–7,9)	< 0,0001
Прокальцитонін, нг/мл	0,1 (0,1–0,1)	0,1 (0,1–0,5)	0,1 (0,1–0,1)	< 0,0001
< 0,1	114/164 (70 %)	19/51 (37 %)	95/113 (84 %)	< 0,0001
≥ 0,1 до < 0,25	30/164 (18 %)	16/51 (31 %)	14/113 (12 %)	–
≥ 0,25 до < 0,5	6/164 (4 %)	3/51 (6 %)	3/113 (3 %)	–
≥ 0,5	14/164 (9 %)	13/51 (25 %)	1/113 (1 %)	–
Рентгенологічні особливості				
Консолідація	112 (59 %)	40 (74 %)	72 (53 %)	0,0065
«Матове скло»	136 (71 %)	44 (81 %)	92 (67 %)	0,049
Двобічна легенева інфільтрація	143 (75 %)	45 (83 %)	98 (72 %)	0,090

Таблиця 8. Демографічні дані та супутня патологія у пацієнтів при госпіталізації, n (%)

Показник	Всього (n = 191)	Померли (n = 54)	Одужали (n = 137)	p
Вік, роки	56,0 (46,0–67,0)	69,0 (63,0–76,0)	52,0 (45,0–58,0)	< 0,0001
Стать:				
жіноча	72 (38)	16 (30)	56 (41)	–
чоловіча	119 (62)	38 (70)	81 (59)	–
Супутня хвороба:	91 (48)	36 (67)	55 (40)	0,0010
гіпертонія	58 (30)	26 (48)	32 (23)	0,0008
діабет	36 (19)	17 (31)	19 (14)	0,0051
ішемічна хвороба серця	15 (8)	13 (24)	2 (1)	< 0,0001
хронічна обструктивна хвороба легень	6 (3)	4 (7)	2 (1)	0,047
карцинома	2 (1)	0	2 (1)	0,37
хронічні захворювання нирок	2 (1)	2 (4)	0	0,024
інші	22 (12)	11 (20)	11 (8)	0,016

Лабораторними показниками прогресуючого синдрому активації макрофагів є: двох-трьохпаросткова цитопенія, зростання рівня феритину, СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, гіпонатріємія, гіпофібриногенемія, зниження рівня антитромбіну III, пролонгування протромбінового часу й активованого часткового тромбoplastинного часу.

Згідно з рекомендаціями при розвитку ГРДС, кожні 48–72 години до стійкого отримання негативних рівнів необхідно визначати ІЛ-6, D-димер, феритин, фібриноген, С-реактивний білок, тригліцериди, ЛДГ [2].

З урахуванням того, що розвиток серцево-судинних ускладнень при COVID-19 супроводжується лімфопенією, тромбоцитопенією, підвищенням СРБ, МВ-фракції КФК, високочутливого тропоніну і NT-proBNP, для виявлення пацієнтів групи ризику необхідним є регулярний контроль рівня тропоніну (щодня у ВРІТ,

через день у стаціонарних пацієнтів), NT-proBNP як маркера міокардіального стресу. У пацієнтів із зростаючою задишкою і NT-proBNP ≥ 2000 пг/мл відзначено найвищий ризик і пріоритет для огляду і госпіталізації у ВРІТ, при значеннях $400 \leq \text{NT-proBNP} < 2000$ пг/мл пацієнти належать до групи з проміжним ризиком [2].

Окрім лабораторних показників, при визначенні групи ризику слід мати на увазі й інші показники. Так, за даними Fei Zhou зі співавт. (2020), в осіб, які померли та одужали, була така частота супутніх захворювань [4] (табл. 8).

За даними табл. 8, серед померлих частіше були чоловіки, які мали супутні хвороби (гіпертонічна хвороба, діабет, ішемічна хвороба серця, хронічна обструктивна хвороба легень, хронічні захворювання нирок).

Згідно з іншими дослідженнями [6] встановлена частота супутніх захворювань (табл. 9).

Таблиця 9. Демографічні дані та супутня патологія, n (%)

Демографічні дані та супутня патологія	Всього (n = 274)	Померли (n = 113)	Одужали (n = 161)
Середній (IQR) вік, роки	62,0 (44,0–70,0)	68,0 (62,0–77,0)	51,0 (37,0–66,0)
< 40 років	53 (19)	0 (0)	53 (33)
40–60 років	68 (25)	19 (17)	49 (30)
≥ 60 років	153 (56)	94 (83)	59 (37)
Чоловіки	171 (62)	83 (73)	88 (55)
Супутні захворювання:	133 (49)	71 (63)	62 (39)
гіпертонія	93 (34)	54 (48)	39 (24)
діабет	47 (17)	24 (21)	23 (14)
серцево-судинні захворювання	23 (8)	16 (14)	7 (4)
хронічна серцева недостатність	1 (< 1)	1 (1)	0 (0)
хронічні захворювання легень	18 (7)	11 (10)	7 (4)
злоякісні новоутворення	7 (3)	5 (4)	2 (1)
цереброваскулярні захворювання	4 (1)	4 (4)	0 (0)
хронічна хвороба нирок	4 (1)	4 (4)	1 (1)
шлунково-кишкові захворювання	3 (1)	1 (1)	2 (1)
метаболічний артрит	4 (1)	1 (1)	3 (2)
автоімунне захворювання	2 (1)	1 (1)	1 (1)

Таблиця 10. Характеристика хворих

Характеристика	Всього (n = 191)	Не вижили (n = 54)	Вижили (n = 137)	p
Час від початку хвороби до лихоманки, дні	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)	0,16
Час від початку хвороби до кашлю, дні	1,0 (1,0–3,0)	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–4,0)	0,30
Час від початку хвороби до задишки, дні	7,0 (4,0–9,0)	7,0 (4,0–10,0)	7,0 (4,0–9,0)	0,51
Час від початку хвороби до сепсису, дні	9,0 (7,0–13,0)	10,0 (7,0–14,0)	9,0 (7,0–12,0)	0,22
Час від початку хвороби до ГРДС, дні	12,0 (8,0–15,0)	12,0 (8,0–15,0)	10,0 (8,0–13,0)	0,65
Час від початку хвороби до госпіталізації у ВРІТ, дні	12,0 (8,0–15,0)	12,0 (8,0–15,0)	11,5 (8,0–14,0)	0,88
Час від початку хвороби до лікування кортикостероїдами, дні	12,0 (10,0–16,0)	13,0 (10,0–17,0)	12,0 (10,0–15,0)	0,55
Час від початку хвороби до смерті або виписки, дні	21,0 (17,0–25,0)	18,5 (15,0–22,0)	22,0 (18,0–25,0)	0,0003
Тривалість виділення вірусу після початку COVID-19, дні	20,0 (16,0–23,0)	18,5 (15,0–22,0)	20,0 (17,0–24,0)	0,024

Також серед померлих переважали чоловіки, в яких частіше реєструвалася супутня патологія (гіпертонічна хвороба, діабет, серцево-судинні захворювання, хронічні захворювання легень).

Як указують Matthew J. Cummings зі співавт. (2020), серед 1150 дорослих із лабораторно підтвердженим COVID-19 257 (22 %) осіб були тяжкохворими, з них 212 (82 %) мали хоча б одне хронічне захворювання (гіпертонія (162 [63 %]) та діабет (92 [36 %])), 119 (46 %) мали ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30), зокрема 39 (71 %) із 55 пацієнтів, які не досягли 50-річного віку [9]. Згідно з іншими даними, серед захворілих пацієнтів цукровий діабет виявляється у 20 % хворих [2].

За даними Matthew J. Cummings зі співавт. (2020), результати досліджень у Китаї, Італії показали, що гіпертонія була пов'язана з поганим рівнем виживання у стаціонарі. У 31 % пацієнтів розвинулася гостра ниркова недостатність; у 87 % хворих реєструвалася протеїнурія [9]; 46 % критично хворих пацієнтів мали ожиріння, що відповідає даним з числа госпіталізованих хворих на COVID-19 у Великобританії, де ожиріння було пов'язане зі збільшенням частоти госпіталізації та смертності від інсультів. Водночас автори не визначили тяжке ожиріння (ІМТ ≥ 40) як незалежний фактор ризику розвитку смертності [9]. Ожиріння може бути фактором ризику ДН, що призводить до інвазивної ШВЛ [3].

Хворі, які надходили у ВРІТ, мали більш тривалий термін лікування, вищу частоту розвитку ДН, гострої ниркової недостатності, ГРДС, що потребували інвазивної ШВЛ, а також діалізу, шоку та вищу смертність (40,4 % проти 7,0 %) порівняно з пацієнтами у загальній палаті.

Чоловіча стать, тяжке ожиріння, хронічні захворювання нирок були незалежно пов'язані з госпіталізацією у ВРІТ, а чоловіча стать, вік понад 60 років були суттєво пов'язані зі смертністю [10]. Також мають підвищений ризик померти пацієнти з цереброваскулярною хворобою в анамнезі [5].

У багатовимірній моделі Кокса фактори були незалежно пов'язані з внутрішньолікарняною смертністю: старший вік, хронічні захворювання серця, хронічне захворювання легень, вищі концентрації ІЛ-6, вищі концентрації D-димеру [4, 9]. Інші автори також вказують, що показники D-димеру були помітно вищими у померлих пацієнтів, ніж у тих, які одужували [5].

Також і інше джерело вказує на потенційні фактори ризику несприятливого наслідку, що можуть допомогти клініцистам виявити пацієнтів із поганим прогнозом на ранній стадії хвороби: старший вік, великий показник SOFA, наявність діабету або ішемічної хвороби серця, лейкоцитоз, лімфопенія, підвищені показники АЛТ, ЛДГ, високочутливого серцевого тропоніну I, КФК, феритину сироватки крові, ІЛ-6, протромбінового часу, креатиніну та прокальцитоніну, D-димеру (більшого за 1 мкг/мл) [4].

Далі наведені деякі інші статистичні дані. У 1150 госпіталізованих хворих термін госпіталізації становив: медіана — 5 днів (2–7) після появи симптомів. Середній ліжко-день — 19 днів (ІQR 9–30). Середній вік — 62

роки (ІQR 51–72), 171 (67 %) особа — чоловіки. Середній час погіршення стану — 3 дні (ІQR 1–6), частіше в осіб більш старшого віку. У 203 (79 %) осіб проводилася інвазивна ШВЛ, у середньому 18 днів (ІQR 9–28); 170 (66 %) хворих отримували вазопресори та 79 (31 %) — замісну терапію нирок; 101 (39 %) пацієнт помер [9].

Результати іншого дослідження наведені у табл. 10 [4].

Тобто тяжкі ускладнення частіше розвивалися після 7-ї доби хвороби, тоді як деякі показники свідчать про розвиток ускладнень уже з 4-ї доби хвороби.

Середній час від початку хвороби до задишки був подібний до тих, хто вижив та не вижив, із середньою тривалістю задишки 13 днів (9,0–16,5) для тих, хто вижив.

У хворих, які одужали, середня тривалість лихоманки становила 12 днів (8,0–13,0), кашель зберігався упродовж 19 днів (ІQR 12,0–23,0). Серед тих, хто одужав, 45 % мали кашель і під час виписки, а 72 % з тих, хто не вижив, кашляли на момент смерті. Гостре ураження серця розвинулось на 15-й день (10,0–17,0), гостре ураження нирок — на 15-й день (13,0–19,5), вторинна інфекція — на 17-й день (13,0–19,0). Час початку та тривалість систематичного застосування кортикостероїдів також були подібними між двома групами. В одного хворого, який одужав, гостре ураження нирок розвинулось на 9-ту добу, вторинна інфекція — на 14-ту добу, гостре ураження серця — на 21-шу добу від початку хвороби.

У тих, хто помер, середній час від початку хвороби до розвитку сепсису становив 10 днів (7,0–14,0), до ГРДС — 12 днів (8,0–15,0), до ураження серця — 14,5 днів (9,5–17,0), до вторинної інфекції — 17 днів (13,0–19,0). Середній час від задишки до інтубації становив 10 днів (ІQR 5,0–12,5) для пацієнтів, які отримували інвазивну ШВЛ, а час від початку інвазивної ШВЛ до виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії — 8 днів (2,0–9,0) [4].

Висновки

Лікарям, особливо після 3-ї доби хвороби пацієнта, при оцінці ступеня тяжкості варто звертати увагу на наявність наступних даних або ступінь їх вираженості, поєднання декількох симптомів, що можуть підказати про необхідність госпіталізації, зокрема у ВРІТ: вік хворого; наявність супутньої патології (серцево-судинні, церебральні захворювання, хронічні захворювання органів дихання, цукровий діабет, ожиріння), особливо в стадії декомпенсації; наявність та ступінь порушення рівня свідомості (шкала коми Глазго); синюшність, блідість шкірного покриву, слизових; акроціаноз або центральний ціаноз; тривалість високої температури ($> 38^{\circ}\text{C}$) понад три доби, особливо $> 39^{\circ}\text{C}$; прояви диспное (відчуття браку повітря, стиснення в грудній клітці, задишка чи тахіпное, задишка при фізичних навантаженнях), ЧД > 24 вд/хв або ЧД < 10 вд/хв; пульс ≥ 125 уд/хв (при вимірюванні, коли хворий сидить); САТ < 100 мм рт.ст.; оцінка SOFA (> 2); оцінка CURB-65 (> 2); ознаки невідкладних станів (ГРДС, гостра ниркова недостатність, кровотечі та інші); $\text{SpO}_2 < 93\%$; лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$, лімфопенія, тромбоцитопенія, СРБ сироватки крові > 10 мг/л;

збільшення протромбінового часу (> 16); збільшення D-димеру ($> 1,5$ нг/мл), збільшення рівня феритину > 300 ; збільшення вмісту ЛДГ (> 360 Од/л); збільшення концентрації прокальцитоніну $\geq 0,5$ нг/мл; лактату > 2 ммоль/л; NT-proBNP ≥ 400 пг/мл; збільшений високочутливий серцевий тропонін I (> 5 пг/мл), зміни на ЕКГ; ураження легень більше ніж 25 % за даними КТ.

Необхідні подальші дослідження стосовно визначення терміну розвитку лабораторних змін, розвитку ускладнень.

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

Список літератури

1. Overview of COVID-19: Epidemiology, Clinical Presentation, and Transmission. Last Updated: July 17, 2020. Режим доступу: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/>
2. Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Версия 9 (26.10.2020). Режим доступу: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%D0%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf
3. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. Режим доступу: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2010419>
4. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 28 March — 3 April 2020. Vol. 395. Is. 10229. P. 1054-1062. Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620305663>

5. Xiaobo Yang, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020 May. 8(5). 475-481. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102538/>
6. Tao Chen, Di Wu, Huilong Chen et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020. 368: m1091. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190011/>
7. Jamie J. Coleman, Kaveh Manavi, Ella J. Marson et al. COVID-19: to be or not to be; that is the diagnostic question. *Postgrad. Med. J.* 2020 Jul. 96(1137). 392-398. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7306267/>
8. Shadman Aziz, Yaseen M. Arabi, Waleed Alhazzani et al. Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: rapid guidelines. *Intensive Care Med.* 2020 Jun 8. 1-23. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276667>
9. Matthew J. Cummings, Matthew R. Baldwin, Darryl Abrams et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 6–12 June 2020. Vol. 395. Is. 10239. P. 1763-1770; 6–12 June 2020. P. 1763-1770. Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620311892>
10. Geetha Suleyman, Raef A. Fadel, Kelly M. Malette et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. Jun 1 2020. 3(6). e2012270. Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543702>

Отримано/Received 22.01.2021

Рецензовано/Revised 07.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2021 ■

V.I. Trykhlil¹, A.P. Kazmirchuk², V.V. Grushkevych², T.V. Burakova²

¹ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

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

New coronavirus disease (COVID-19): symptoms, laboratory blood indicators in the critically ill and dead patients

Abstract. The article states that the new coronavirus disease (COVID-19) is characterized by a range of clinical manifestations, the development of various complications, inconsistency of clinical, laboratory and instrumental data of the patient's state, which the authors have observed so far according to the results of our previous studies. A review of the literature is presented on the symptoms, laboratory blood tests of critically ill patients who recovered and those who died of a new COVID-19. Among the hospitalized seriously ill patients, there were mostly men, a significant number had comorbidities. According to the literature, hospitalized critically ill patients with confirmed new COVID-19 in most cases had cough, fever, chills, shortness of breath, lymphopenia. Other symptoms include sputum, headache, dizziness, rhinorrhea, anosmia, dysgeusia, sore throat, abdominal pain, anorexia and vomiting, diarrhea, nausea, and muscle pain. The study concluded that doctors, especially after 3 days of illness, when assessing the state of the patient, should pay attention to the following data or their severity, a combination of several symptoms that may suggest the need for hospitalization, particularly in the intensive care unit: the age of the patient; the presence of concomitant pathology (cardiovascular, cerebral, chronic respiratory diseases,

diabetes, obesity), especially in the stage of decompensation; the presence and extent of impaired consciousness (Glasgow Coma Scale); cyanosis, pallor of the skin, mucous membranes; acrocyanosis or central cyanosis; duration of fever (> 38 °C) more than 3 days, especially > 39 °C; manifestations of dyspnea (chest tightness, shortness of breath or tachypnea, shortness of breath during exercises), respiratory rate > 24 beats per minute or < 10 ; heart rate ≥ 125 beats per minute (measured when the patient is sitting); systolic blood pressure < 100 mmHg; SOFA score > 2 ; CURB-65 score > 2 ; the presence of signs of emergencies (acute respiratory distress syndrome, acute renal failure, bleedings and others); $SpO_2 < 93$ %; leukocytosis $> 10 \cdot 10^9/l$, lymphopenia, thrombocytopenia, serum C-reactive protein > 10 mg/l; an increase in prothrombin time (> 16), in the levels of D-dimer (> 1.5 ng/ml), ferritin (> 300), lactate dehydrogenase (above 360 U/l), procalcitonin (≥ 0.5 ng/ml), lactate (> 2 mmol/L), NT-proBNP (≥ 400 pg/ml), high-sensitivity cardiac troponin (> 5 pg/ml), changes on the electrocardiogram; lung damage more than 25 % according to computed tomography.

Keywords: new coronavirus infection; symptoms; laboratory parameters

УДК 616.988.7:578.834-089.5-06:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237723>

Галушко О.А., Лоскутов О.А., Тріщинська М.А., Кучинська І.А., Болюк М.В.
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Аналіз причин ускладненого перебігу COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом

Резюме. Актуальність. Із грудня 2019 року нова коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) впевнено й агресивно крокує по планеті. 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила коронавірусну хворобу COVID-19 пандемією. Серед основних факторів ризику розвитку і тяжкого перебігу COVID-19 називають похилий вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет (ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання. Проте останнім часом на підставі отриманих епідеміологічних даних ЦД не вважається фактором ризику зараження SARS-CoV-2, але він пов'язаний із більш тяжким перебігом даного захворювання і погіршенням результатів лікування. У чому ж причина ускладненого перебігу COVID-19 у хворих на ЦД? Необхідність дати відповідь на дане питання зумовила проведення цього дослідження. **Мета:** встановити причини ускладненого перебігу COVID-19 у хворих на цукровий діабет. **Матеріали та методи.** Був проведений пошук публікацій за допомогою пошукових систем PubMed та Google Scholar за ключовими словами: COVID-19, цукровий діабет, гіперглікемія, порушення вуглеводного обміну, ускладнення. **Результати.** В огляді наукової літератури розглянуті основні причини і патогенетичні механізми розвитку ускладнень перебігу COVID-19 у хворих на ЦД. Визначено групи факторів, що погіршують перебіг захворювань, і доведено, що сучасне лікування COVID-19 у хворих на ЦД має враховувати всі наявні фактори ризику і включати багатодисциплінарний командний підхід із залученням фахівців із невідкладної медицини, ендокринології, інфекційних захворювань, респіраторної підтримки, дієтології та реабілітації. **Висновки.** Основними причинами, що погіршують перебіг COVID-19 у хворих на ЦД, є: 1) особливості власне ЦД і взаємовплив ЦД і COVID-19; 2) вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні обох захворювань; 3) недоліки в організації лікування і догляду за хворими. Головний фактор, що має вирішальне значення у веденні таких пацієнтів, — нормалізація рівня глікемії і вуглеводного балансу, якої потрібно досягати усіма можливими засобами.

Ключові слова: COVID-19; цукровий діабет; гіперглікемія; ускладнення

Вступ

Із грудня 2019 року нова коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) впевнено й агресивно крокує по планеті. 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила коронавірусну хворобу COVID-19 пандемією [1]. Серед основних факторів ризику розвитку і тяжкого перебігу COVID-19 називають похилий вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет (ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні та цереброваскулярні захворю-

вання. Проте останнім часом на підставі отриманих епідеміологічних даних ЦД не вважається фактором ризику зараження SARS-CoV-2, але він пов'язаний із більш тяжким перебігом даного захворювання [2]. У чому ж причина ускладненого перебігу COVID-19 у хворих на цукровий діабет? Необхідність дати відповідь на дане питання зумовила проведення цього дослідження.

Мета: встановити причини ускладненого перебігу COVID-19 у хворих на цукровий діабет.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Галушко Олександр Анатолійович, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; факс: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net

For correspondence: Oleksandr Halushko, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; fax: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

Матеріали та методи

Для вирішення поставленого завдання був проведений пошук публікацій за допомогою пошукових систем PubMed та Google Scholar за ключовими словами: COVID-19, цукровий діабет, гіперглікемія, гіпоглікемія, ускладнення. У результаті проведеного пошуку за вказаними термінами знайдені 1459 публікацій, оприлюднених із початку епідемії в грудні 2019 року по 30 травня 2020 року.

Результати та їх обговорення

Огляд літературних джерел доцільно розпочати з відповіді на питання, чи дійсно наявність у людини цукрового діабету погіршує перебіг COVID-19. Аналіз поширеності ЦД у хворих на COVID-19 залежно від тяжкості стану пацієнтів наведений у табл. 1.

Аналіз наведених даних дозволяє простежити чітку тенденцію: чим тяжчим був стан хворих, тим частіше в даній когорті зустрічався ЦД. Показові дані наведені в китайському дослідженні С. Wu et al. (2020): у хворих із легким перебігом інфекції ЦД реєструвався в 5,1 % випадків, у хворих, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії (ВІТ), — у 19 % пацієнтів, і серед померлих хворих — у 25,0 % [13]. Подібну картину відображено в американському дослідженні, що провела CDC COVID-19 Response Team. Поширеність ЦД у даному дослідженні становила в легких хворих 6 %, у тяжких, але не госпіталізованих у ВІТ — 24 %, у пацієнтів ВІТ — 32 % [7].

Таким чином, наведені результати підтверджують тезу про те, що наявний ЦД може ускладнювати перебіг COVID-19, погіршувати стан хворих та підвищувати летальність.

Проведений аналіз літературних джерел дозволяє виділити три групи факторів, які, на нашу думку, погіршують перебіг інфекційного захворювання у хворих на ЦД:

1. Особливості власне ЦД, взаємний вплив ЦД на COVID-19 і навпаки.
2. Вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні обох захворювань.
3. Недоліки в організації лікування і догляду за пацієнтами.

Розглянемо всі причини послідовно.

Особливості власне цукрового діабету і взаємний вплив діабету і COVID-19

Сьогодні існує лише обмежена кількість експериментальних досліджень, які безпосередньо стосуються ролі гіперглікемії та ЦД у патогенезі та прогнозі вірусних респіраторних захворювань [16]. Так, у дослідженні М.Е. Mogra et al. (2018) було показано, що підвищений рівень глюкози в крові може безпосередньо збільшувати концентрацію глюкози в секретах слизової оболонки дихальних шляхів [17]. *In vitro* внаслідок впливу підвищених концентрацій глюкози на епітеліальні клітини легень значно зростає кількість випадків проникнення вірусу та його реплікація, що дозволяє припустити, що гіперглікемія може посилити реплікацію вірусу *in vivo*. Підвищений рівень глюкози може також приводити до пригнічення противірусної імунної відповіді. Дані результати узгоджуються з дослідженнями пацієнтів, інфікованих високопатогенним пташиним грипом, коли гіперглікемія асоціювалася з летальним наслідком. Гіперглікемія також може впливати на легеневу функцію

Таблиця 1. Поширення цукрового діабету у хворих на COVID-19 залежно від тяжкості стану

Автори	Країна	Кількість хворих, n	Вік, роки	Легкий ступінь, %	Середній ступінь/не ВІТ, %	Тяжкий ступінь/ВІТ, %	Померли, %
Hu L. et al. [3]	Китай	323	61 (23–91)	9,3	15,1	42,3	30,2
Huang R. et al. [4]	Китай	202	44 (33–54)	6,1	–	34,8	–
Itelman E. et al. [5]	Ізраїль	162	52 ± 20	12,0	25,0	30,8	–
Fadini G.P. et al. [6]	Італія	355	80,5 (31–103)	–	–	–	35,5
CDC COVID-19 Response Team [7]	США	7162	–	6	24	32	–
Bhatraju P.K. et al. [8]	США	24	64 ± 18	–	–	58	–
Wu J. et al. [9]	Китай	280	43,12 ± 19,02	3,05	–	33,73	–
Wang D. et al. [10]	Китай	138	56 (42–68)	5,9	–	22,2	–
Zhou F. et al. [11]	Китай	191	56 (46–67)	–	14	–	31
Korean Society of Infectious Diseases [12]	Південна Корея	54	75,5 (35–93)	–	–	–	29,6
Wu C. et al. [13]	Китай	201	51 (43–60)	5,1	–	19,0	25,0
Argenziano M.G. et al. [14]	США	1000	63 (50–75)	26	37,8	42,8	–
Zhang J.J. et al. [15]	Китай	140	57 (25–87)	–	11,0	13,8	–

так, що індукована вірусом грипу дихальна дисфункція посилюється в пацієнтів із ЦД. У тваринних моделях хвороби діабет асоціюється з численними структурними змінами легень, зокрема з посиленою проникністю судинної оболонки та колапсом альвеолярного епітелію [18].

Інша причина, що ускладнює перебіг коронавірусної хвороби, — особливості вегетативної іннервації у хворих на ЦД. Тяжкість COVID-19 при діабеті може бути прихована більш м'якими проявами вірусної інфекції, оскільки пацієнти з ЦД менше відчувають лихоманку, озноб, скутість грудної клітки та задишку [19]. Даний феномен нагадує «мовчазні» симптоми, які спостерігаються при ЦД. Так, порушення вегетативної іннервації серця, що описане як синдром кардіальної гіпестезії, призводить до ураження аферентних вісцеральних волокон, які визначають сприйняття болю при ураженні міокарда. Унаслідок цього у хворих на ЦД часто реєструють «безбольовий» інфаркт міокарда [20]. Те саме може спостерігатися і в пацієнтів із діабетом, коли при діагностованому COVID-19 симптоми недооцінюються пацієнтом, а адекватне лікування не проводиться вчасно і в повному обсязі. Як результат — допомога відтермінується, розвиваються ускладнення, результати лікування погіршуються.

Наступний механізм, що ускладнює перебіг коронавірусної хвороби, — порушення функції підшлункової залози на фоні інфекції. Вважається, що коронавірус SARS-CoV-2 призводить до тимчасових порушень функції клітин острівців підшлункової залози [21]. Установлено, що коронавіруси прикріплюються до клітин-хазяїнів за допомогою дипептидилпептидази-4 (DPP-4), що фізіологічно бере участь у модуляції дії інсуліну і як фермент відіграє головну роль у метаболізмі глюкози і відповідає за деградацію інкретинів, таких як глюкагоноподібний пептид 1 (GLP-1) [22, 23]. Гіперглікемія, відзначена в пацієнтів із COVID-19, може бути викликана за допомогою таких (або аналогічних) механізмів [24]. Питання доцільності призначення цукрознижувальних препаратів інгібіторів DPP-4 в умовах пандемії COVID-19 активно обговорювалося в науковій літературі, й на сьогодні немає даних стосовно необхідності відмінити лікування даними препаратами.

Ще один феномен, який спостерігається при розвитку вірусної інфекції у хворих із ЦД, — взаємообтяжувальний вплив захворювань. Так, сама по собі гіперглікемія може негативно впливати на функції легень та імунну відповідь [25], а ЦД є фактором ризику, що впливає на прогресування та прогноз COVID-19. У дослідженні W. Guo et al. (2020) було встановлено, що хворі на COVID-19, які не мали інших супутніх захворювань, крім діабету, мали високий ризик розвитку тяжкої пневмонії, вивільнення пов'язаних із травмами тканин ферментів, надмірних неконтрольованих реакцій на запалення та гіперкоагуляційного стану, пов'язаного з порушенням регуляції обміну глюкози [26]. Крім того, рівень сироваткових біомаркерів запалення, таких як IL-6, С-реактивний білок, сироватковий феритин, протромбіновий індекс, D-димер, був значно вищим ($p < 0,01$) у хворих на діабет порівняно з

хворими без ЦД, що свідчить про розвиток більш широкого комплексу запальних реакцій у пацієнтів із діабетом, а це, зі свого боку, із часом призводить до швидкого погіршення перебігу COVID-19 [26].

Зі свого боку, COVID-19 може погіршити перебіг ЦД у хворих. Як підкреслюють E. Maddaloni, R. Buzzetti (2020), взаємодія між COVID-19 та діабетом може бути двонаправленою, оскільки SARS-CoV-2 потенційно може погіршити перебіг наявного діабету або навіть схильність до діабету в осіб, які не страждають від ЦД [19].

Так, у тяжкохворих пацієнтів, у тому числі і у хворих на COVID-19, часто реєструються гіперглікемія та інсулінорезистентність. Вони є результатом вивільнення контрінсулярних гормонів, таких як глюкагон, кортизол та адреналін, а також підвищення рівня прозапальних цитокінів, таких як IL-6 та TNF- α , що призводить до «цитокінового шторму» [27]. Їх дія на чутливі до інсуліну тканини призводить до зниження поглинання глюкози в м'язах, посиленого ліполізу та збільшення синтезу глюкози в печінці [28].

COVID-19 також може проявлятися диспептичними симптомами, такими як блювання та діарея, що призводять до зневоднення [29]. Дослідження J. Li et al. (2020) показало, що інфекція SARS-CoV-2 була пов'язана з кетоацидозом у 12 % хворих на діабет [30].

Загальновизнано, що певні вірусні захворювання можуть викликати автоімунний діабет типу 1 у генетично схильних пацієнтів або навіть спричинити бурхливий розвиток діабету від масового колапсу β -клітин [33]. COVID-19 використовує рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту типу 2 (АПФ-2) як «шлюз» для вторгнення в клітини-мішені людини [31]. Даний фермент експресується різними тканинами та типами клітин, включаючи і легені, а також з ендокринною частиною підшлункової залози [31]. У дослідженні J.K. Yang et al. (2010) було висловлене припущення, що зараження SARS-CoV, що також використовує рецептор АПФ-2 як рецептор входу, може пошкодити острівці Лангерганса, викликаючи гіперглікемію під час інфекції [21]. У дослідженні D.J. Drucker (2020) повідомлено про травму підшлункової залози, що характеризувалася підвищенням рівня плазмової амілази та ліпази в 17 % пацієнтів із COVID-19, серед яких 67 % мали помірно підвищений рівень глюкози в плазмі [32].

Вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні цукрового діабету та COVID-19 **Інгібітори АПФ**

Препарати інгібіторів АПФ на сьогодні є найбільш дискусійною групою лікарських засобів, що часто використовують у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ЦД, у тому числі при розвитку в них коронавірусної хвороби. Хоча добре відомий АПФ-І сприяє конверсії ангіотензину I (АТ I) до АТ II, його гомологічний аналог АПФ-2 є ферментом, пов'язаним із мембраною (карбоксипептидазою), який зазвичай сприяє інактивації АТ II і тому фізіологічно протидіє активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [31–33].

АПФ-2 виконує багато фізіологічних ролей, зокрема негативна регуляція РААС та полегшення транспорту амінокислот. Нещодавно АПФ-2 був ідентифікований як рецептор SARS-CoV-2, що забезпечує критичний зв'язок між імунітетом, запаленням та серцево-судинними захворюваннями [34]. АПФ-2 також діє як рецептор, який дозволяє потрапляти коронавірусам (SARS-CoV-2 та SARS-CoV) у клітини людини [35]. SARS-CoV-2, щойно зв'язаний з АПФ-2, активується трансмембранною сериною протеазою типу 2 (TMPRSS2) для сприяння інвазії та реплікації вірусу всередині клітин-мішеней людини включно з пневмоцитами типу II [35]. З іншого боку, АПФ-2 відіграє вирішальну роль у підтримці гомеостазу глюкози та функції В-клітин [32, 36].

Інгібітори АПФ зазвичай пригнічують АПФ-1, але не АПФ-2 [37]. Проте дослідження показали, що дані ліки посилюють регуляцію рецептора АПФ-2, який вірус SARS-CoV-2 використовує для входу в клітини хазяїна [38]. Зі свого боку, вторгнення SARS-CoV-2 у клітини альвеолярного епітелію людини часто призводить до гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) — клінічного стану з високою смертністю, з яким пов'язують поганий прогноз пацієнтів із COVID-19 [39]. Крім того, ЦД збільшує експресію АПФ-2, як показано в декількох експериментальних моделях [40, 41], й отримане в результаті збільшення вірусного навантаження також може пояснити більш тяжкий перебіг COVID-19 у хворих на діабет [42]. Усе це може ускладнювати перебіг COVID-19 і погіршувати стан хворих, які приймають інгібітори АПФ. У деяких публікаціях пропонується замінити інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II у хворих на артеріальну гіпертензію та ЦД на інші групи препаратів, наприклад на блокатори кальцієвих каналів [43].

Проте є й інші твердження. Зокрема, група американських і голландських дослідників під керівництвом А.Н.Д. Danser et al. (2020) стверджують, що інгібітори АПФ не пригнічують АПФ-2, оскільки АПФ-1 та АПФ-2 є різними ферментами, а отже, інгібітори АПФ не можуть сприяти входженню вірусу в клітину [35]. Крім того, немає точних доказових даних, які підтверджують, що інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II типу 1 полегшують проникнення коронавірусу SARS-CoV-2, збільшуючи експресію АПФ-2 [35]. Із цією позицією згодні й деякі інші дослідники. Більше того, невідомо, чи не несуть такого ж ризику альтернативні антигіпертензивні засоби. Ураховуючи недостатність доказової бази, Європейська медична асоціація (ЕМА) радить не припиняти прийом препаратів групи інгібіторів АПФ в умовах пандемії COVID-19 [44].

Ібупрофен та інші нестероїдні протизапальні засоби

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) часто використовують для лікування гіпертермії при вірусних інфекціях. Проте в дослідженні М. Day (2020) було продемонстровано чотири випадки, коли в молодих пацієнтів із COVID-19, які не мали жодних основних

проблем зі здоров'ям, розвивалися серйозні симптоми після використання НПЗП на ранній стадії захворювання [45]. Дещо раніше в дослідженні G. Voiriot et al. (2019) були описані випадки складного перебігу з підвищеною частотою емпієми, кавітацією легенів та тривалим перебуванням у ВІТ пацієнтів, у яких НПЗП застосовувались на фоні пневмонії [46]. Однак сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я відзначає поточну відсутність доказів щодо розвитку тяжких побічних явищ та потреби використання додаткової медичної допомоги (госпіталізація, заходи інтенсивної терапії, киснева підтримка) у пацієнтів із COVID-19 внаслідок використання НПЗП [47].

НПЗП, у тому числі ібупрофен, слід з обережністю застосовувати пацієнтам із супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. Протипоказано використання НПЗП у разі ниркової недостатності [48]. В огляді NICE (Великобританія, 2020) зазначено, що наявні дані свідчать про те, що, хоча протизапальна дія НПЗП зменшує гострі симптоми (наприклад, гарячку), дані препарати можуть або не впливати, або погіршувати довгострокові результати лікування, можливо, через маскування симптомів прогресування гострої інфекції дихальних шляхів. Необхідні додаткові докази з рандомізованих клінічних досліджень для підтвердження впливу НПЗП на перебіг COVID-19 [49].

Використання НПЗП для лікування гарячки в пацієнтів із COVID-19 продовжує обговорюватися. Поки не знайдеться більше доказів, кампанія з виживання при сепсисі (2020) пропонує для тяжкохворих дорослих із COVID-19 для лікування гарячки використовувати ацетамінофен (парацетамол) [50]. Крім того, слід зауважити, що використання НПЗП у хворих із діабетичною нефропатією протипоказане через можливість розвитку гострої ниркової недостатності. Тому вважаємо доцільним у хворих на ЦД та COVID-19 для лікування болювого синдрому чи гіпертермії відмовитися від ібупрофену та інших НПЗП і використовувати парацетамол.

Глюкокортикостероїди

У тяжкохворих пацієнтів протоколи лікування часто включають широке використання глюкокортикостероїдів (ГКС), що значно погіршує пов'язану з інфекцією гіперглікемію. У звіті італійського Вищого інституту здоров'я (ISS — Istituto Superiore di Sanità) зазначено, що ГКС застосовувались у 34 % пацієнтів ВІТ [51]. У той же час терапія з використанням ГКС підвищує рівень глюкози у 80 % пацієнтів із діабетом та в багатьох пацієнтів без діабету, що може збільшити ризик смертності від коронавірусної інфекції [52]. Слід пам'ятати, що ГКС не показані всім тяжкохворим на COVID-19. Кампанія з виживання при сепсисі (Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID19)) рекомендує використовувати ГКС лише для пацієнтів, яким проводиться штучна вентиляція легень, та й то тільки у хворих із тяжким ГРДС, а також у хворих із рефрактерним шоком і не використовувати у хворих без ГРДС та при інших рутинних випадках

[50]. Якщо хворому необхідно призначити кортикостероїди, то рівень глюкози слід ретельно контролювати для підтримання еуглікемії, що сприяє оптимальним дихальній та імунологічній функціям [50].

Гідроксихлорохін

Гідроксихлорохін та хлорохін використовуються для профілактики та лікування малярії і деяких аутоімунних станів, таких як ревматоїдний артрит та системний червоний вовчак. Розглядаються дослідниками як один із потенційних союзників для боротьби проти COVID-19 [48]. Проте лікарські засоби гідроксихлорохін та хлорохін можуть мати серйозні побічні ефекти. Так, при застосуванні гідроксихлорохіну повідомлялося про випадки кардіоміопатії, що призводила до розвитку серцевої недостатності, у деяких випадках із летальним наслідком [53]. Відзначається також, що при застосуванні гідроксихлорохіну часто спостерігається подовження інтервалу QT, що може призводити до небезпечних аритмій [54]. Цікаво, що в згаданому дослідженні в десяти пацієнтів введення гідроксихлорохіну було припинено достроково через побічні явища: непереносимість нудоти, гіпоглікемію та один випадок шлуночкової аритмії (torsades de pointes) [54]. Крім того, у хворих на ЦД на фоні лікування гідроксихлорохіном може виникати тяжка гіпоглікемія [55].

Варто пам'ятати, що молекула гідроксихлорохіну має гіпоглікемічну дію і використовується в Індії як альтернативний засіб, що знижує рівень глюкози [56]. Механізми, що лежать в основі даного гіпоглікемічного ефекту, недостатньо вивчені; серія складних молекулярних ефектів може покращити як чутливість до інсуліну, так і секрецію інсуліну [29]. Дозування препаратів, що знижують глюкозу, слід відповідно коригувати.

Проте є й окремі позитивні відгуки. Зокрема, A.K. Singh et al. (2020) вважають, що, урахувавши мінімальний ризик при застосуванні, багаторічний досвід використання при інших захворюваннях, економічну ефективність та доступність, гідроксихлорохін та хлорохін можуть бути розглянуті для клінічного використання як експериментальні препарати, навіть у хворих із супутнім ЦД [56]. Урахувавши дані літератури, вважаємо, що гідроксихлорохін може застосовуватися у хворих на ЦД та COVID-19 лише у виняткових випадках у рамках клінічних досліджень і, звичайно, тільки в стаціонарі, в умовах ретельного моніторингу, і не можуть використовуватися хворими для самолікування.

Азитроміцин

Азитроміцин — антибіотик широкого спектра дії з групи макролідів, що має активність проти бактерій та інших мікроорганізмів. Щодо застосування азитроміцину разом із гідроксихлорохіном при COVID-19 сьогодні існує недостатньо доказів або докази суперечливі [48]. У дослідженні P. Gautret et al. (2020) отримано позитивний результат у 6 пацієнтів з ураженням нижніх дихальних шляхів при COVID-19, пролікованих гідроксихлорохіном разом з азитроміцином [57]. У дослідженні E.S. Rosenberg et al. (2020) серед 1438 госпіталізованих пацієнтів із діагнозом COVID-19 у Нью-Йорку

лікування азитроміцином було проведено у 211 хворих, серед яких було 58 (27,5 %) осіб із ЦД. При цьому зазначене лікування не призвело до змін у рівні летальності [58]. Якщо азитроміцин передбачається використовувати для лікування COVID-19, слід переглянути призначення та відмінити непотрібні ліки, які можуть подовжити інтервал QT; пацієнтам із відомим спадковим синдромом тривалого QT або наявною в анамнезі поліморфною шлуночковою тахікардією типу «пірует» (torsade de pointes), індукованою лікарськими засобами, рішення щодо використання даних препаратів слід приймати лише після консультації з кардіологом [48].

Метформін

Метформін був затверджений FDA в 1995 році як пероральний гіпоглікемічний засіб, що став одним із найбільш часто призначених антидіабетичних препаратів у всьому світі [59]. Останнім часом було висловлено припущення, що метформін може пригнічувати активність вірусів через підвищення чутливості до інсуліну [60]. У США з 2002 по 2012 рік було проведено ретроспективне когортне дослідження для літніх пацієнтів віком понад 65 років та ЦД в анамнезі, які були госпіталізовані з пневмонією. Цікаво, що попереднє введення метформіну в даних пацієнтів було пов'язане зі значно меншою смертністю [61]. На думку окремих авторів, доцільно доповнити показання для використання в інструкції метформіну: як засіб допоміжної терапії для зменшення ризику смертності від COVID-19 у пацієнтів літнього віку, з ожирінням та діабетом через зменшення ваги та зниження ризику пневмонії [62]. Крім того, є повідомлення про ефективність метформіну при супутніх захворюваннях печінки та функціональних змінах печінки на фоні інфекції SARS-CoV-2 [63]. Проте більшість дослідників з обережністю ставляться до можливості застосування метформіну при коронавірусній хворобі. Так, L. Orioli et al. (2020) вважають, що пацієнтам із тяжкими формами COVID-19 слід відмінити метформін через ризик виникнення лактацидозу [29].

Таким чином, при тяжких формах COVID-19 слід відмінити метформін та інгібітори SGLT-2, враховуючи їх власний ризик лактацидозу та кетоацидозу відповідно. А в разі глибокої декомпенсації ЦД і при порушеннях свідомості обов'язковим є перехід на інсулін як оптимальний спосіб корекції порушень вуглеводного обміну.

Недоліки в організації лікування і догляду за хворими

Уже на амбулаторному етапі виявляються перші недоліки в лікуванні хворих на COVID-19 при супутньому ЦД. Відомо, що більшість пацієнтів із діабетом скасовують звичайні візити до ендокринолога. У багатьох хворих розвивається надмірний стрес, пов'язаний із соціальною ізоляцією та недостатністю фізичних навантажень, що сприяє погіршенню глікемічного контролю та ще більше підвищує ризик розвитку COVID-19 у даної вразливої категорії пацієнтів [16]. Неправильна організація амбулаторного прийому, недостатнє і незбалансоване харчування, відсутність за-

безпеченості лікарськими засобами і діагностичним приладдям, недостатня комунікація з ендокринологом і сімейним лікарем, нехтування правилами особистої гігієни і соціальної дистанції — ось далеко не всі проблеми в організації лікування і догляду за хворими в умовах пандемії COVID-19.

На стаціонарному етапі лікування виникає не менше проблем в організації ведення хворих на ЦД та COVID-19. Так, експериментальні дані підтверджують важливу тезу про те, що контроль глікемії може сприятливо впливати на клінічні результати в пацієнтів із супутнім діабетом та вірусними респіраторними захворюваннями, такими як COVID-19 [16]. У той же час, як показав досвід в епіцентрах спалаху інфекції, більшість фахівців із невідкладних станів не є професійними ендокринологами, і в них можуть бути відсутні стурбованість рівнем глюкози в крові пацієнта та недостатній клінічний досвід терапії діабету, що може призвести до різких коливань глікемії і розвитку гострих порушень вуглеводного обміну у хворих на діабет [64]. Тому дуже важливо підвищити обізнаність серед лікарів, які безпосередньо займаються лікуванням хворих на COVID-19, про важливість контролю глікемії в даних пацієнтів і налагодити своєчасний стандартизований менеджмент глікемії у хворих на діабет із COVID-19.

У дослідженні J. Zhou і J. Tan (2020) звертають увагу на те, що під час перебування в стаціонарі з карантинном неможливо здійснювати фізичні вправи через обмежений простір у приміщенні та знижену респіраторну функцію хворого. Крім того, дієта для хворих на COVID-19 або персоналізована дієта часто недоступні [65], у той час як у дослідженні X. Li et al. (2020) показано, що недостатнє і неправильне харчування часто спостерігається в пацієнтів із тяжким перебігом захворювання [66].

У зв'язку із зазначеними факторами оптимальне лікування хворих на COVID-19 при супутньому ЦД повинно включати багатодисциплінарний командний підхід із залученням фахівців із невідкладної медицини, ендокринології, інфекційних захворювань, респіраторної підтримки, дієтології та реабілітації.

Проведений аналіз дозволяє стверджувати: головним фактором, що має вирішальне значення у веденні хворих на COVID-19 із супутнім ЦД, є нормалізація рівня глікемії і вуглеводного балансу, яку потрібно досягати усіма можливими засобами.

Висновки

1. Наявний ЦД може ускладнювати перебіг COVID-19, погіршувати стан хворих та підвищувати летальність.

2. Аналіз літературних джерел дозволяє виділити три групи причин, які погіршують перебіг інфекційного захворювання у хворих на ЦД:

1) особливості власне ЦД і взаємовплив діабету і COVID-19;

2) вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні обох захворювань;

3) недоліки в організації лікування і догляду за хворими.

3. Головним фактором, що має вирішальне значення у веденні хворих на COVID-19 при супутньому ЦД, є нормалізація рівня глікемії і вуглеводного балансу, яку потрібно досягати усіма можливими засобами.

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

Список літератури

1. Mankovsky B., Halushko O. COVID-19 in diabetes patients in Ukraine: lessons for doctors and patients. *Georgian Med. News*. 2020 Apr. (301). 105-112. PMID: 32535573.
2. Kosinski C., Zanchi A., Wojtuszczyk A. [Diabetes and COVID-19 infection]. *Rev. Med. Suisse*. 2020, May 6. 16(692). 939-943.
3. Hu L., Chen S., Fu Y., Gao Z., Long H., Wang J.M., Ren H.W., Zuo Y. et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Hospitalized Patients in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis*. 2020, May 3. pii: ciaa539. doi: 10.1093/cid/ciaa539.
4. Huang R., Zhu L., Xue L., Liu L., Yan X., Wang J., Zhang B., Xu T. et al. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2020, May 8. 14(5). e0008280. doi: 10.1371/journal.pntd.0008280.
5. Itelman E., Wasserstrum Y., Segev A., Avaky C., Negru L., Cohen D. et al. Clinical Characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: Preliminary Report from a Large Tertiary Center. *Isr. Med. Assoc. J*. 2020 May. 22(5). 271-274. PubMed PMID: 32378815.
6. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J. Endocrinol. Invest*. 2020, Mar 28. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
7. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020, Apr 3. 69(13). 382-386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
8. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., Kim R., Jerome K.R., Nalla A.K. et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N. Engl. J. Med*. 2020, Mar 30. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
9. Wu J., Li W., Shi X., Chen Z., Jiang B., Liu J. et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Intern. Med*. 2020, Mar 27. doi: 10.1111/joim.13063.
10. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020, Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
11. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020, Mar 28. 395(10229). 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
12. Korean Society of Infectious Diseases and Korea Centers for Disease Control and Prevention. Analysis on 54 Mortality Cases of Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea from January 19 to March 10, 2020. *J. Korean Med. Sci*. 2020, Mar 30. 35(12). e132. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e132.

13. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020, Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
14. Argenziano M.G., Bruce S.L., Slater C.L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ.* 2020. 369. m1996. Published 2020, May 29. doi:10.1136/bmj.m1996
15. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q., Akdis C.A., Gao Y.D. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020, Feb 19. doi: 10.1111/all.14238.
16. Hill M.A., Mantzoros C., Sowers J.R. Commentary: COVID-19 in Patients with Diabetes. *Metabolism.* 2020, Mar 24. 154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217
17. Morra M.E., Van Thanh L., Kamel M.G., Ghazy A.A., Al-tibi A.M.A., Dat L.M. et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Rev. Med. Virol.* 2018. 28: e1977. doi: 10.1002/rmv.1977.
18. Philips B.J., Meguer J.X., Redman J., Baker E.H. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med.* 2003. 12. 2204-2210.
19. Maddaloni E., Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020, Mar 31. e33213321. doi: 10.1002/dmrr.3321.
20. Fu R., Li S.D., Song C.X., Yang J.A., Xu H.Y., Gao X.J. et al. Clinical significance of diabetes on symptom and patient delay among patients with acute myocardial infarction—an analysis from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) registry. *J. Geriatr. Cardiol.* 2019 May. 16(5). 395-400. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.05.002.
21. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:193–9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
22. Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Prokscha A., Naim H.Y., Müller M.A. et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg. Microbes Infect.* 2020, Jan 21. 9(1). 155-168. doi: 10.1080/22221751.2020.1713705.
23. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Mller M.A., Dijkman R. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013, Mar 14. 495(7440). 251-254. doi: 10.1038/nature12005.
24. Ilias I., Zabulienė L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. *Med. Hypotheses.* 2020, Mar 26. 139. 109699. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109699.
25. Klonoff D.C., Umpierrez G.E. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism.* 2020, Apr 7. 154224. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154224.
26. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020, Mar 31. e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
27. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.* 2020, Apr 10. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
28. Robinson L.E., van Soeren M.H. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin. Issues.* 2004 Jan-Mar. 15(1). 45-62.
29. Orioli L., Hermans M.P., Thissen J.P., Maiter D., Vandeleene B., Yombi J.C. COVID-19 in diabetic patients: related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020, May 12. pii: S0003-4266(20)30068-8. doi: 10.1016/j.ando.2020.05.001.
30. Li J., Wang X., Chen J., Zuo X., Zhang H., Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes. Metab.* 2020, Apr 20. doi: 10.1111/dom.14057.
31. Ziegler C.G.K., Allon S., Nyquist S.K., Mbanjo I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 2020, Apr 24. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035
32. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2020, Apr 15. doi: 10.1210/edrev/bnaa011.
33. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, Apr 23. 382(17). 1653-1659.
34. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.C., Turner A.J. et al. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ. Res.* 2020, Apr 8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
35. Danser A.H.J., Epstein M., Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension.* 2020, Mar 25. HYPERTENSIONAHA12015082. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
36. Shoemaker R., Yiannikouris F., Thatcher S., Cassis L. ACE2 deficiency reduces β -cell mass and impairs β -cell proliferation in obese C57BL/6 mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015, Oct 1. 309(7). 621-631.
37. Alexandre J., Cracowski J.L., Richard V., Bouhanick B., Drugs, COVID-19' working group of the French Society of Pharmacology, Therapeutics. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020. doi: 10.1016/j.ando.2020.04.005
38. Shahid Z., Kalayanamitra R., McClafferty B. et al. COVID-19 And Older Adults: What We Know. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020, Apr 7. doi: 10.1111/jgs.16472.
39. Cheng H., Wang Y., Wang G.Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020, Mar 27. doi: 10.1002/jmv.25785.
40. Soro-Paavonen A., Gordin D., Forsblom C., Rosengard-Barlund M., Waden J., Thorn L. et al. FinnDiane Study Group. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J. Hypertens.* 2012 Feb. 30(2). 375-383. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f04b6.
41. Gilbert A., Liu J., Cheng G., An C., Deo K., Gorret A.M., Qin X. A review of urinary angiotensin converting enzyme 2 in diabetes and diabetic nephropathy. *Biochem. Med. (Zagreb).* 2019, Feb 15. 29(1). 010501. doi: 10.11613/BM.2019.010501.
42. Stein R. COVID-19: Risk Groups, Mechanistic Insights, and Challenges. *Int. J. Clin. Pract.* 2020, Apr 7. e13512. doi: 10.1111/ijcp.13512.
43. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.* 2020 Apr. 8(4). e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
44. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>.

ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic

45. Day M. Covid-19: Ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020, Mar 17. 368. m1086. doi.org/10.1136/bmj.m1086.

46. Voiriot G., Philippot Q., Elabbadi A., Elbim C., Chalu-meau, Fartoukh M. Risks related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in community acquired pneumonia in adult and pediatric patients. *J. Clin. Med.* 2019. 8(6). 786. doi.org/10.3390/jcm8060786. pii.

47. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19)

48. Zastosuvannya likiv pry COVID-19. Spetsproekt Derzhavno-ho ekspertnoho tsentru MOZ. [The use of drugs in COVID-19. Special project of the State Expert Center of the Ministry of Health]. Retrieved from <http://covid19.dec.gov.ua> [In Ukrainian].

49. Acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. NICE Evidence review. <https://www.nice.org.uk/advice/es23/evidence/evidence-review-pdf-8717218669>

50. Alhazzani W., Möller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020, Mar 28. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.

51. Gentile S., Strollo F., Ceriello A. The Need for Diabetes Care Customization in the ICU at the Time of SARS-CoV-2 Outbreak. *Diabetes Ther.* 2020, Apr 29. 1-3. doi: 10.1007/s13300-020-00824-y.

52. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y., Yuan S.Y. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006 Jun. 23(6). 623-628.

53. Liu J., Cao R., Xu M., Wang X., Zhang H., Hu H. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell. Discov.* 2020, Mar 18. 6. 16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.

54. Mercurio N.J., Yen C.F., Shim D.J., Maher T.R., McCoy C.M., Zimetbaum P.J., Gold H.S. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020, May 1. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834.

55. Baretic M. Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: What should we have in mind during the COVID-19 pandemic? *Diabetes Metab. Syndr.* 2020, Apr 13. 14(4). 355-356. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.014.

56. Singh A.K., Singh A., Shaikh A., Singh R., Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020 Mar 26. 14(3). 241-246.

57. Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020, Mar 20. 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

58. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., Wilberschied L.A., Kumar J., Tesoriero J. et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020, May 11. doi: 10.1001/jama.2020.8630.

59. EL-Arabey A.A. Update on off label use of metformin for obesity. *Prim. Care Diabetes.* 2018. 12(3). doi: 10.1016/j.pcd.2018.02.004.

60. Chen Y., Gu F., Guan J.L. Metformin Might Inhibit Virus through Increasing Insulin Sensitivity. *Chin Med. J. (Engl.).* 2018. 131(3). 376-377. doi: 10.4103/0366-6999.223856.

61. Mortensen E., Anzueto A. Association of metformin and mortality for patients with diabetes who are hospitalized with pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2018. 52. Suppl. 1. 62. PA2639.

62. El-Arabey A.A., Abdalla M. Metformin and COVID-19: A novel deal of an Old Drug [published online ahead of print, 2020, Apr 29]. *J. Med. Virol.* 2020. 10.1002/jmv.25958. doi: 10.1002/jmv.25958.

63. Penlioglou T., Papachristou S., Papanas N. COVID-19 and Diabetes Mellitus: May Old Anti-diabetic Agents Become the New Philosopher's Stone? [published online ahead of print, 2020, May 7]. *Diabetes Ther.* 2020. 1-3. doi: 10.1007/s13300-020-00830-0.

64. Wang A., Zhao W., Xu Z., Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020, Mar 13. 162. 108118. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118.

65. Zhou J., Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism.* 2020, Mar 24. 107. 154216. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154216.

66. Li X., Wang L., Yan S., Yang F., Xiang L., Zhu J. et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020, Apr 3. pii: S1201-9712(20)30186-7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.053.

Отримано/Received 15.04.2021

Рецензовано/Revised 04.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.05.2021 ■

Information about the authors:

Halushko Oleksandr, MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7027-8110>.

Loskutov Oleg, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3595-5611>.

Trishchynska Maryna, MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1022-0635>.

Kuchynska Inna, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5552-9284>

Boliuk Mariana, graduate student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9394-4179>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

O.A. Halushko, O.A. Loskutov, M.A. Trishchynska, I.A. Kuchynska, M.V. Boliuk
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Main causes of complicated COVID-19 in patients with diabetes mellitus

Abstract. Background. Since December 2019, the new coronavirus disease 2019 (COVID-19) has been marching confidently and aggressively across the planet. On March 11, 2020, the World Health Organization has declared COVID-19 a pandemic. Among the risk factors for the development and severe course of COVID-19, there are old age, arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular and cerebrovascular diseases. However, recently, based on the epidemiological data obtained, diabetes mellitus is no longer considered a risk factor for infection with SARS-CoV-2, but the presence of concomitant diabetes is associated with a more severe course of COVID-19 and deterioration in treatment outcomes. What is the reason for the complicated course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus? The need to answer this question led to the conduction of this study. The purpose was to determine the causes of complicated course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus. **Material and methods.** We searched for publications using the search engines PubMed and Google Scholar by keywords: COVID-19, diabetes mellitus, hyperglycemia, carbohydrate metabolism disorders, com-

plications. **Results.** The review of the scientific literature considers the main causes and pathogenetic mechanisms of COVID-19 complications in patients with diabetes mellitus. Groups of factors that worsen the course of the diseases have been identified, and it has been proven that current treatment of COVID-19 in patients with diabetes mellitus should take into account all available risk factors and include a multidisciplinary team approach involving specialists in emergency medicine, endocrinology, infectious diseases, respiratory support, nutritional science and rehabilitation. **Conclusions.** The main causes that worsen the course of COVID-19 in patients with diabetes mellitus are: 1) features of diabetes itself and the interaction of diabetes and COVID-19; 2) the impact of certain drugs used in the treatment of both diseases; 3) shortcomings in the organization of treatment and care of patients. The main factor that is crucial in the management of these patients is the normalization of blood glucose levels and carbohydrate balance, which must be achieved by all possible means.

Keywords: COVID-19; diabetes mellitus; hyperglycemia; complications

УДК 616-036.22:614.2:576.858.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237724>Хандога Е.В.¹, Кочін І.В.², Терехов Р.Л.³, Остапенко А.О.², Царьов В.В.⁴¹ ВП «Василівський мікрорайонний відділ ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна² ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна³ ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна⁴ КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня», м. Запоріжжя, Україна

Сучасні підходи до забезпечення гігієни рук медичного персоналу в комплексі заходів профілактики внутрішньолікарняних інфекцій у закладах охорони здоров'я

Резюме. Гігієна рук медичного персоналу відіграє істотну роль у профілактиці внутрішньолікарняних інфекцій у закладах охорони здоров'я, у зв'язку з чим необхідно виявити підходи, що сприятимуть належному дотриманню правил гігієни рук. Мета роботи — обґрунтувати необхідність забезпечення гігієни рук медичного персоналу, розглянути сучасні методи оцінки ефективності засобів для гігієни рук, пов'язані з використанням цих засобів проблеми і сучасні підходи до їх вирішення. Проведено загальний і цілеспрямований аналіз та виконано експертну оцінку результатів дослідження засобів профілактики внутрішньолікарняних інфекцій у закладах охорони здоров'я. Проведено аналітичне дослідження великої кількості інформаційних джерел (більше 50) щодо сучасного підходу до різноманітних методів забезпечення гігієни рук медичного персоналу з використанням методів Content analysis і Open Source Intelligence (OSINT). У результаті дослідження виявлено потребу в подальшій розробці стратегій, що сприяють поліпшенню гігієни рук у закладах охорони здоров'я, та вдосконаленні чинних освітніх і мотиваційних програм щодо гігієни рук медичного персоналу. Висвітлені чинники, що можуть впливати на ефективність застосування антисептиків. Автори акцентують увагу на небажаних реакціях, пов'язаних із використанням засобів для гігієни рук (контактний дерматит і контактна алергія), та необхідності розробки заходів, що знижують ризик розвитку цих небажаних реакцій у медичного персоналу.

Ключові слова: внутрішньолікарняні інфекції; транзиторна мікрофлора; резидентна мікрофлора; дезінфекція рук; антисептики; огляд

Вступ

Відомо, що в передачі збудників внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ) у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) різного профілю істотну роль відіграє шкіра рук медичного персоналу (МП). У численних дослідженнях показано, що шкіра рук МП часто контамінована різними патогенними мікроорганізмами, і видовий склад мікрофлори шкіри рук МП залежить від профілю

лікувального закладу/відділення та характеру виконуваної діяльності. Усе вищесказане свідчить про потребу у суворому дотриманні МП принципів гігієни рук.

Мета роботи — обґрунтувати необхідність забезпечення гігієни рук медичного персоналу, розглянути сучасні методи оцінки ефективності засобів для гігієни рук, пов'язані з використанням цих засобів проблеми і сучасні підходи до їх вирішення.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Кочін Ігор Васильович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри цивільного захисту та медицини катастроф, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096, Україна; e-mail: zmapo33@gmail.com

For correspondence: Ihor Kochin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of civil protection and medicine of disasters, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Vintera boulevard, 20, Zaporizhzhia, 69096, Ukraine; e-mail: zmapo33@gmail.com

Матеріали та методи

Проведено загальний і цілеспрямований аналіз та виконано експертну оцінку результатів дослідження засобів профілактики внутрішньолікарняних інфекцій у закладах охорони здоров'я. Проведено аналітичне дослідження з опрацювання великої кількості інформаційних джерел (більше 50) щодо сучасного підходу до різноманітних методів оцінки забезпечення гігієни рук медичного персоналу з використанням методів Content analysis і Open Source Intelligence (OSINT).

Результати та обговорення

Мікроорганізми в ЗОЗ можуть передаватися шляхом прямого і непрямого контакту МП з пацієнтами. Однак в умовах шпиталю саме прямий контакт МП із пацієнтом відіграє провідну роль у передачі інфекцій. Тому, незважаючи на те, що руки не можуть бути повністю позбавлені мікробів, дезінфекція рук особливо важлива та повинна ретельно проводитися під час повсякденної роботи МП. Інтактна (неушкоджена) шкіра людини, навіть ретельно вимита, колонізована різними мікроорганізмами, кількість яких варіює на різних ділянках тіла та є відносно постійною для кожної людини.

З 1938 року мікроорганізми, які виявляють на шкірі рук, поділяють на дві категорії: транзиторну і резидентну мікрофлору. До того ж може спостерігатися персистуюча колонізація рук МП патогенними мікроорганізмами (наприклад, *Staphylococcus aureus*), грамнегативними бактеріями або дріжджоподібними грибами. *Транзиторна мікрофлора* репрезентована мікроорганізмами, що колонізують поверхневі шари шкіри, і має найбільше епідеміологічне значення. МП часто набуває її внаслідок безпосереднього контакту з пацієнтом або контамінованими об'єктами навколишнього середовища, що знаходяться поблизу пацієнтів. Саме транзиторна мікрофлора найчастіше є причиною розвитку інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги в ЗОЗ. Транзиторна мікрофлора може містити умовно-патогенні та небезпечні з епідеміологічної точки зору мікроорганізми (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *S. aureus*, *Candida albicans*, ротавіруси тощо), серед них і лікарняні штами збудників ВЛІ. Частота виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів на шкірі рук МП може бути дуже високою. Увесь час, поки ці мікроби зберігаються на шкірі, вони можуть передаватися пацієнтам під час контакту й контамінувати різні об'єкти, здатні забезпечити подальшу передачу збудника. Ця обставина робить руки персоналу найважливішим чинником передачі ВЛІ.

Представники транзиторної мікрофлори живуть на шкірі рук нетривалий час, в окремих випадках — більше 24 годин. Їх легко видалити звичайним миттям рук і тим більше миттям/обробкою рук антисептичними засобами. У разі пошкодження шкіри рук, зокрема й через неналежні методи миття та дезінфекції, транзиторні мікроорганізми здатні довго колонізувати шкіру, формуючи нову, набагато більш небезпечну резидентну (але не нормальну) мікрофлору.

До *резидентної мікрофлори* належать мікроорганізми, що колонізують глибші шари шкіри, зокрема сальні й потові залози, а також волосні фолікули. Її склад залежить від безлічі чинників: локалізації, віку, статі, професії, вираженості оволосіння, вологості, температури і рН шкіри, її гігієнічного стану, наявності шкірної патології та соматичних захворювань, а також від пори року. Чисельність резидентної флори становить приблизно 10^2 – 10^3 на 1 см^2 . Мікроорганізми резидентної флори постійно живуть і розмножуються на шкірі. Найбільшу кількість резидентних мікроорганізмів шкіри рук виявляють навколо нігтів і під нігтями, меншою мірою — у міжпальцевих проміжках. Представниками резидентної флори переважно є коагулазонегативні стафілококи (здебільшого *Staphylococcus epidermidis*) і дифтероїди (*Corynebacterium* spp.). *S. aureus* виявляють у порожнині носа до 20 % здорових людей.

Резидентні мікроорганізми практично неможливо видалити звичайним миттям рук і навіть гігієнічною дезінфекцією, проте їх чисельність за таких умов може бути значно знижена. У той самий час стерилізація шкіри рук не тільки неможлива, але й небажана. По-перше, це пов'язане з тим, що нормальна мікрофлора перешкоджає колонізації шкіри іншими, більш небезпечними мікроорганізмами, передусім грамнегативними бактеріями. Представники резидентної мікрофлори забезпечують колонізаційну резистентність завдяки синтезу вільних жирних кислот, що мають антимікробну дію. По-друге, резидентні мікроорганізми зрідка є збудниками інфекцій у пацієнтів, які перебувають у ЗОЗ. Патогенна мікрофлора репрезентована мікроорганізмами, що викликають розвиток поверхневих інфекцій шкіри. Найчастіше збудниками цих інфекцій є *S. aureus* і β -гемолітичні стрептококи (*S. pyogenes*). Розвиток інфекцій шкіри вимагає їх лікування, особливо у МП, оскільки антисептики не забезпечують безпеку з точки зору подальшої передачі інфекції через руки.

Існує два способи гігієнічної дезінфекції рук: гігієнічне миття рук й обробка (протирання) рук антисептиком. *Гігієнічне миття рук* — миття рук водою з милом або іншим мийним засобом, що містить антисептичний засіб (антисептик). *Обробка рук антисептиком* — протирання всієї поверхні кистей антисептичним засобом з метою зменшення кількості мікроорганізмів, присутніх на шкірі.

На сьогодні доведено, що проведення гігієнічної дезінфекції рук дає змогу знизити частоту ВЛІ [1, 2]. Наприклад, дослідження з використанням історичного контролю, проведене 1847 року, показало, що летальність серед porodіль, які перебували в першій акушерській клініці головної лікарні Відня, була значно нижча, коли МП обробляв руки антисептиками замість миття їх водою зі звичайним милом [3]. У 60-ті роки минулого століття в проспективному контрольованому дослідженні, проведеному за підтримки Національного інституту здоров'я і Департаменту загальної хірургії США, було продемонстровано, що діти першого року життя, під час догляду за

якими медичні сестри не мили руки після контакту з дитиною, були інфіковані метицилінрезистентними *S.aureus* (MRSA) значно частіше та швидше, ніж діти, за якими доглядали медичні сестри, які обробляли руки гексахлорофеном між контактами з дітьми [4]. Отже, це дослідження довело, що миття рук з антисептиком між контактами з пацієнтами скорочує передачу збудників ВЛІ. В інших дослідженнях проводилося вивчення порівняльної ефективності миття рук водою зі звичайним милом і різних видів гігієнічної дезінфекції рук з точки зору їх впливу на частоту виникнення ВЛІ [5, 6]. Частота цих інфекцій була нижча в тих випадках, коли миття рук проводилося з антисептиком. Крім того, частота ВЛІ була нижча за використання для миття рук антисептиків, що містять хлоргексидин, ніж коли проводилося звичайне миття рук або миття рук зі спиртовмісними засобами [7]. Проте було важко встановити, який чинник (протокол гігієни рук або відмінності у дотриманні правил гігієни рук) сприяв зниженню частоти цих інфекцій. Ще у кількох дослідженнях виявлено, що частота колонізації штамами MRSA знизилася після того, коли для гігієнічної дезінфекції рук почали використовувати інше антисептичне мило [8, 9], а також що частота колонізації різними патогенами в ЗОЗ і частота ВЛІ знижується у разі поліпшення практики гігієни рук [10, 11].

Зараз існує велика кількість методів вивчення *in vivo* ефективності різних способів миття рук і протоколів гігієнічної та хірургічної дезінфекції рук. Незважаючи на певні відмінності, більшість досліджень можна віднести до однієї з двох категорій: дослідження ефективності засобів, що використовуються для видалення транзиторної мікрофлори шкіри рук, і дослідження ефективності засобів, що використовуються для видалення резидентної мікрофлори шкіри рук.

Більшість досліджень ефективності засобів для видалення транзиторної мікрофлори з шкіри рук МП передбачає штучну контамінацію рук добровольців бактеріальним інокулюмом відомої концентрації перед застосуванням тестованого звичайного мила, антисептичного мила або безводного антисептика. І навпаки, дослідження ефективності засобів для хірургічної дезінфекції рук (методика тестування яких повинна відповідати протоколам хірургічної дезінфекції рук), тобто їх здатності видаляти резидентну мікрофлору шкіри, проводиться без попередньої штучної контамінації рук добровольців.

В Європі дослідження ефективності засобів для гігієни рук МП складається з декількох етапів, на кожному з яких для тестування використовуються різні стандарти [12]. На першому етапі всі досліджувані дезінфектанти та антисептичні засоби, незалежно від сфери їх застосування, повинні пройти базові тести для оцінювання бактерицидного (стандарт EN 1040) і фунгіцидного (стандарт EN 1275) ефекту. Другий етап складається з двох кроків. Усі засоби для гігієнічної та хірургічної дезінфекції рук, незалежно від методу їх використання (миття або обробка протиранням), проходять суспензійний тест prEN 12054.

Європейський стандарт prEN 12054, суспензійний тест (етап 2/крок 1). Для виконання цього протоколу використовуються типові штами *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Enterococcus hirae*. Час експозиції (тобто час контакту антисептика зі шкірою рук) становить 1 хв при тестуванні засобів для гігієнічної дезінфекції (гігієнічного миття або обробки) рук і 5 хв — при тестуванні засобів для хірургічної дезінфекції рук.

У дослідженні антисептиків, імовірно здатних тривалий час зберігати свою дію після застосування (тобто які мають властивість «залишкової активності»), у деяких факультативних тестах допускається збільшення часу експозиції (додатковий час контакту зі шкірою) на 0,5, 1, 2, 3 і 4 хв.

Критерії ефективності антисептиків, що використовуються при проведенні prEN 12054 суспензійного тесту:

- зниження кількості бактерій порівняно з вихідним значенням на 3 lg (для гігієнічного миття рук) і 5 lg (для обробки рук протиранням);
- зниження контамінації на 4 lg для *Candida albicans* (цей критерій у даний час офіційно не затверджений);
- зниження мікробного числа на 4 lg для мікобактерій досягається тільки гігієнічною обробкою (протиранням) рук антисептиком і не спостерігається ані при гігієнічному митті рук, ані при хірургічній дезінфекції рук (цей критерій на даний час також не затверджений);
- зниження вірусного числа на 4 lg щодо певних штамів поліовірусу 1-го типу і штамів аденовірусу 5-го типу — для антисептичних засобів, використовуваних для гігієнічної дезінфекції рук (як для гігієнічного миття рук, так і для обробки рук).

Крок 2 передбачає оцінку ефективності антисептиків за допомогою тестів на зразок EN 1499 і EN 1500 [13]. Вони являють собою протоколи тестування антисептичних засобів, використовуваних для гігієнічного миття та гігієнічної обробки (протирання) рук відповідно.

Для проведення протоколу EN 1500 (етап 2/крок 2) потрібно 12–15 добровольців і 18–24-годинна бульйонна культура *E.coli* (штам K12). Добровольці мийуть руки з рідким милом, висушують їх, а потім занурюють до п'ясткових кісток у стандартний бульйон з культурою *E.coli* на 5 с. Руки виймають з бульйону, дозволяють стекти надлишку рідини і висушують на повітрі протягом 3 хв. Для виділення бактерій з метою оцінки вихідного мікробного числа кінчики пальців окремо кожної руки занурюють в 10 мл триптиказо-соевого бульйону, що не містить нейтралізатор, і роблять кругові перемішувальні рухи протягом 60 с. Далі руки виймають з бульйону і обробляють 3 мл тестованого антисептика протягом 30 с відповідно до інструкції. Ця процедура повторюється так, щоб загальний час дезінфекції не перевищував 60 с. Потім обидві руки ретельно промивають проточною водою протягом 5 с і висушують. Кінчиками пальців окремо кожної руки роблять перемішувальні рухи в 10 мл триптиказо-соевого бульйону, що містить нейтралізатор. Цей бульйон використовують для проведення культурального дослідження з метою отримання кінцевого значення мікробного

числа (lg). Готують розведення бульйону і розливають у чашки. Протягом 3 год на тих самих добровольцях тестується контрольний (референтний) дезінфектант (60% ізопропіловий спирт) і досліджуваний антисептик. Визначення мікробного числа проводиться через 24 і 48 годин після інкубації культури за температури 36 °C. Для оцінки результату використовується середня кількість колоній, виділених з лівої і правої рук. Потім обчислюється величина зниження мікробного числа в lg, яка порівнюється з вихідним і кінцевим значенням. Зниження мікробного числа після застосування тестованого препарату повинно бути вищим або таким ж, як у контрольному спиртовмісному антисептику.

Вимога європейського стандарту EN 1499 (етап 2/крок 2) полягає в тому, щоб тестований антисептик демонстрував значно більш високу ефективність ($p = 0,01$ для кожної руки) порівняно з миттям рук звичайним (неантисептичним) милом протягом 1 хв. Навпаки, європейський стандарт EN 1500 вимагає, щоб ефективність тестованого антисептика була значно нижчою ($p = 0,1$ для кожної руки), ніж ефективність гігієнічної обробки 60% ізопропіловим спиртом протягом 1 хв. Тестовані антисептики для протирання рук, що знижують мікробне число в значно меншій кількості, ніж контрольний спиртовмісний антисептик (знижує мікробне число приблизно на 4 lg), розглядаються як несумісні зі стандартом.

Європейський стандарт prEN 12791 (етап 2/крок 2) являє собою протокол тестування засобів для хірургічної дезінфекції рук (як для миття, так і для протирання рук). Дослідження проводиться на 18–20 добровольцях. Для проведення тесту не використовується попередня штучна контамінація шкіри рук бактеріями. Відповідно до вимог тесту досліджуваний антисептик не повинен значно поступатися ефективністю ($p = 0,1$ для кожної руки) контрольному спиртовмісному антисептику (60% ізопропіловий спирт, час експозиції — 3 хв). Використовуючи метод поділу кисті на сектори, можна оцінити ефективність антисептичного засобу відразу після застосування і через 3 год. Додаткова (факультативна) вимога для антисептичних засобів, що ймовірно мають «залишкову активність», полягає в тому, що тестований антисептик повинен демонструвати вірогідно більш високу активність (сума p для обох рук — 0,01) порівняно з контрольним спиртовмісним засобом за 3 години після застосування.

Необхідно зазначити, що критерії ефективності спиртовмісних засобів для гігієни рук відрізняються в США та Європі, що пов'язане з різними стандартами тестування [14]. Зокрема, спиртовмісні антисептики для обробки рук, які відповідають вимогам FDA, не обов'язково будуть відповідати критеріям європейського стандарту EN 1500 [15].

На даний час остаточно не встановлено рівень де-контамінації рук, який дозволяє мінімізувати ймовірність контактної передачі патогенних мікроорганізмів в ЗОЗ [14]. Потребує додаткових досліджень визначення, чи слід досягати зниження мікробного числа шкіри рук на 1 lg (зниження на 90 %), 2 lg (на 99 %), 3 lg (на 99,9 %) або 4 lg (на 99,99 %).

Наявні методи оцінки ефективності засобів для гігієни рук мають певні недоліки. Зокрема, добровольці повинні мити руки звичайним або антисептичним милом протягом 30–60 с. Однак у більшості спостережень показано, що середня тривалість миття рук МП в реальній практиці не перевищує 15 с [16–18]. Кількість досліджень, в яких використовувався протокол 15-секундного звичайного миття рук або миття рук з антисептиком, обмежена [19–22]. Отже, практично відсутні дані щодо ефективності звичайного миття або гігієнічного миття (з антисептичним милом) рук в умовах, відповідних реальній практиці гігієни рук в ЗОЗ. Чинні протоколи тестування безводних антисептиків для обробки рук припускають дворазове протирання 3 мл спиртовмісного засобу протягом 30 с. Ці протоколи також не відображають реальних умов застосування антисептиків МП. До того ж добровольці, які беруть участь в тестуванні засобів для гігієни рук, як правило, не є медичними працівниками, в зв'язку з чим їх мікрофлора шкіри рук може відрізнятися від мікрофлори шкіри рук МП, що працює в ЗОЗ. Таким чином, потрібні додаткові дослідження з включенням медичного персоналу ЗОЗ і використанням протоколів, які дають змогу отримати більш реалістичні дані як за характером колонізації шкіри рук МП, так і за ризиком перехресної контамінації мікроорганізмами в ЗОЗ.

Серйозною проблемою, що пов'язана з використанням засобів для гігієни рук МП, є небажані реакції — контактний дерматит і контактна алергія. За даними різних досліджень, приблизно у 25 % медичних сестер відзначають симптоми і ознаки дерматиту з локалізацією ураження на шкірі рук [23]. Подразнення шкіри, пов'язане із застосуванням антисептичного мила, може бути обумовлене як антимікробною речовиною, що входить до його складу, так й іншими компонентами. Пошкодження шкіри також призводить до зміни складу її мікрофлори, збільшуючи частоту колонізації стафілококами та грамнегативними бактеріями [24]. Найчастіше контактний дерматит спостерігається при застосуванні йодовмісних засобів [20]. До інших антисептиків, що можуть викликати розвиток контактного дерматиту (у порядку зменшення частоти), належать хлоргексидин, хлорксилен, триклозан і спиртовмісні засоби. Однак чинниками контактного дерматиту, пов'язаного з частим миттям рук, також можуть бути: використання для миття занадто гарячої води, низька відносна вологість повітря (особливо в зимові місяці), недостатнє використання лосьйонів або захисних кремів, низька якість паперових рушників, алергія на латекс рукавичок [25, 26].

Найбільш частою причиною контактної алергії при використанні засобів для гігієни рук є ароматизатори та консерванти, що містяться в них, і меншою мірою — емульгатори. Рідке мило, лосьйони і креми також можуть містити інгредієнти, здатні викликати контактні алергічні реакції у МП. Спиртовмісні засоби для гігієнічної дезінфекції рук вкрай рідко є причиною алергічного дерматиту [27].

Можливими стратегіями, спрямованими на зниження ризику розвитку контактного дерматиту, пов'язаного з обробкою рук антисептиками, є [28–33]:

- зменшення частоти використання подразнювальних речовин (особливо аніонних мийних засобів);
- заміна засобів, що мають сильну подразнювальну дію, на препарати, які меншою мірою пошкоджують шкіру;
- навчання МП з питань, пов'язаних з несприятливим впливом антисептиків на шкіру;
- забезпечення МП зволожуючими засобами догляду за шкірою або захисними кремами.

Скорочення частоти використання антисептичних засобів для гігієни рук є небажаною стратегією, враховуючи наявний низький рівень дотримання гігієни рук МП в більшості ЗОЗ. Перехід на переважне використання неантисептичного мила з наміром мінімізувати ризик розвитку дерматиту також не може бути ефективною стратегією [20, 28, 29]. Підходом, що дозволяє знизити частоту впливу на персонал подразнювальних речовин (мила і мийних засобів), є широке впровадження в практику спиртовмісних антисептиків з різними пом'якшувальними добавками [2, 32, 33]. В умовах використання спиртовмісних антисептиків слід нагадувати МП про відсутність необхідності мити руки водою з милом після кожного застосування спиртовмісного антисептика. У кількох контрольованих дослідженнях продемонстровано, що регулярне використання (наприклад, два рази на день) лосьйонів для рук або кремів, що містять зволожувачі і різні олії, допомагають запобігти виникненню контактного дерматиту, пов'язаного із застосуванням засобів для гігієни рук [32, 33].

Вибираючи засоби для гігієни рук, які передбачається використовувати в ЗОЗ, слід враховувати чинники, що можуть впливати на ефективність застосування антисептика: відносна ефективність антисептика проти різних мікроорганізмів (особливо щодо внутрішньолікарняної мікрофлори) та комплаєнтність МП щодо них [34]. Використання мийних засобів, які «не подобаються» МП, може виявитися тим, що перешкоджає дотриманню МП правил гігієни рук. На комплаєнтність МП щодо антисептиків (мила або спиртовмісних засобів для обробки рук) можуть впливати їх властивості, наприклад запах, консистенція, колір, а також здатність до піноутворення [20, 35]. У зв'язку з тим, що МП може мити руки до 30 разів за робочу зміну, здатність антисептика викликати подразнення і сухість шкіри може виявитися істотним чинником, що визначає комплаєнтність МП, і в кінцевому підсумку впливає на частоту використання засобів для гігієни рук [29, 34, 36, 37].

Стратегія, спрямована на поліпшення практики гігієни рук в ЗОЗ, повинна бути багаторівневою, передбачати проведення освітніх і мотиваційних програм серед МП, а також підтримуватися адміністрацією ЗОЗ. Освіта МП є однією з найважливіших складових частин цієї стратегії і має проводитися на всіх рівнях (від індивідуального до рівня всього ЗОЗ). Слід знайомити МП з результатами епідеміологічних

досліджень, що підтверджують зниження частоти ВЛІ і поширеності антибіотикорезистентних мікроорганізмів у ЗОЗ за умов належного дотримання гігієни рук. До програм з навчання МП методам обробки рук необхідно включати інформацію про необхідну кількість антисептика, тривалість обробки, обґрунтування вибору антисептичного засобу в конкретному ЗОЗ, порівняльну ефективність різних засобів для гігієни рук, правила та засоби догляду за шкірою рук.

Висновки

1. Гігієна рук є одним із найбільш ефективних заходів комплексу профілактики внутрішньолікарняних інфекцій, який забезпечує захист і медичного персоналу закладів охорони здоров'я, і пацієнтів.

2. Остаточного не встановлено рівень деконтамінації рук, який дозволяє мінімізувати ймовірність контактної шляху передачі патогенних мікроорганізмів в закладах охорони здоров'я, що потребує проведення додаткових досліджень визначення рівня зниження мікробного числа шкіри рук.

3. Потрібні додаткові дослідження з включенням медичного персоналу закладів охорони здоров'я з врахуванням профілю шпиталю і клінічного відділення та використанням протоколів, які дають змогу отримати більш реалістичні дані як за якісними особливостями різноманітності характеру колонізації шкіри рук медичного персоналу, так і за ризиком перехресної контамінації мікроорганізмами в закладах охорони здоров'я.

4. Потребують подальшої розробки та впровадження багаторівневої стратегії, спрямовані на поліпшення практики гігієни рук у закладах охорони здоров'я як складової профілактики внутрішньолікарняних інфекцій.

5. Тестовані антисептики для протирання рук, що знижують мікробне число в значно меншій кількості, ніж контрольний спиртовмісний антисептик (знижує мікробне число приблизно на 4 lg), розглядаються як несумісні зі стандартом та недостатньо ефективні.

6. Скорочення частоти використання антисептичних засобів для гігієни рук є небажаною стратегією, враховуючи наявний низький рівень дотримання гігієни рук медичного персоналу в більшості закладів охорони здоров'я.

7. Знизити частоту впливу на персонал подразнювальних речовин (мила і мийних засобів) дозволяє широке впровадження в практику спиртовмісних антисептиків з різними пом'якшувальними добавками.

8. Обираючи засоби для гігієни рук, які передбачається використовувати в закладах охорони здоров'я, слід враховувати чинники, що можуть впливати на ефективність застосування антисептика: відносна ефективність антисептика проти різних мікроорганізмів (особливо щодо внутрішньолікарняної мікрофлори) та комплаєнтність медичного персоналу щодо них.

9. Стратегія, спрямована на поліпшення практики гігієни рук в закладах охорони здоров'я, повинна бути багаторівневою, передбачати проведення освітніх і мо-

тиваційних програм серед медичного персоналу, а також підтримуватися адміністрацією закладів охорони здоров'я.

10. Необхідні подальші дослідження щодо розробки стратегії, спрямованої на зниження ризику розвитку небажаних реакцій серед медичного персоналу, пов'язаних з використанням антисептичних засобів для гігієни рук.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у необхідності продовження публічного вивчення й обговорення всієї багатогранної проблематики профілактики внутрішньолікарняних інфекцій та актуальних питань гігієни рук медичного персоналу із залученням керівників галузі й закладів охорони здоров'я.

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

Список літератури

- Garner J.S. CDC guideline for prevention of surgical wound infections, 1985. *Superceded guideline for prevention of surgical wound infections published in 1982. (Originally published in 1995). Revised Infect. Control.* 1986. 7(3). 193-200.
- Simmons B.P. Guideline for prevention of surgical wound infections. *Infect. Control.* 1982. 3. 185-196.
- Garner J.S. The CDC Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am. J. Infect. Control.* 1993. 21. 160-2.
- Hecht A.D. Creating greater efficiency in ambulatory surgery. *J. Clin. Anesth.* 1995. 7. 581-4.
- Horwitz J.R., Chwals W.J., Doski J.J., Suescun E.A., Cheu H.W., Lally K.P. Pediatric wound infections: a prospective multicenter study. *Ann. Surg.* 1998. 227 553-8.
- Golub R., Siddiqui F., Pohl D. Laparoscopic versus open appendectomy: a metaanalysis. *J. Am. Coll. Surg.* 1998. 186. 545-53.
- Mayol J., Garcia-Aguilar J., Ortiz-Oshiro E., De-Diego Carmona J.A., Fernandez-Repres J.A. Risks of the minimal access approach for laparoscopic surgery: multivariate analysis of morbidity related to umbilical trocar insertion. *World J. Surg.* 1997. 21. 529-33.
- Lacy A.M., Garcia-Valdecasas J.C., Delgado S., Grande L., Fuster J., Tabet J. et al. Postoperative complications of laparoscopic-assisted colectomy. *Surg. Endosc.* 1997. 11. 119-22.
- Pagni S., Salloum E.J., Tobin G.R., van Himbergen D.J., Spence P.A. Serious wound infections after minimally invasive coronary bypass procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 1998. 66. 92-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986 — April 1997, issued May 1997. *Am. J. Infect. Control.* 1997. 25. 477-87.
- Food and Drug Administration. Topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use: tentative final monograph for health-care antiseptic drug products-proposed rule (21 CFR Parts 333 and 369). *Federal Register.* 1994. 59. 31441-52.
- Martone W.J., Jarvis W.R., Culver D.H., Haley R.W. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: Bennett J.V., Brachman P.S., eds. *Hospital Infections*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1992. 577-96.
- Boyce J.M., Potter-Bynoe G., Dziobek L. Hospital reimbursement patterns among patients with surgical wound infections following open heart surgery. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1990. 11(2). 89-93.
- Poulsen K.B., Bremmelgaard A., Sorensen A.I., Raahave D., Petersen J.V. Estimated costs of postoperative wound infections. A case-control study of marginal hospital and social security costs. *Epidemiol. Infect.* 1994. 113(2). 283-95.
- Vegas A.A., Jodra V.M., Garcia M.L. Nosocomial infection in surgery wards: a controlled study of increased duration of hospital stays and direct cost of hospitalization. *Eur. J. Epidemiol.* 1993. 9(5). 504-10.
- Taylor G., McKenzie M., Kirkland T., Wiens R. Effect of surgeon's diagnosis on surgical wound infection rates. *Am. J. Infect. Control.* 1990. 18(5). 295-9.
- SHEA, APIC, CDC, SIS. Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1992. 13(10). 599-605.
- Nooyen S.M., Overbeek B.P., Brutel de la Riviere A., Storm A.J., Langemeyer J.M. Prospective randomised comparison of single-dose versus multiple-dose cefuroxime for prophylaxis in coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1994. 13. 1033-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986 — April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am. J. Infect. Control.* 1996. 24. 380-8.
- Schaberg D.R. Resistant gram-positive organisms. *Ann. Emerg. Med.* 1994. 24(3). 462-4.
- Schaberg D.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am. J. Med.* 1991. 91(3B). 72S-5S.
- Jarvis W.R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin. Infect. Dis.* 1995. 20. 1526-30.
- Edwards L.D. The epidemiology of 2056 remote site infections and 1966 surgical wound infections occurring in 1865 patients: a four year study of 40 923 operations at Rush-Presbyterian-St. Luke's Hospital, Chicago. *Ann. Surg.* 1976. 184. 758-66.
- Valentine R.J., Weigelt J.A., Dryer D., Rodgers C. Effect of remote infections on clean wound infection rates. *Am. J. Infect. Control.* 1986. 14. 64-7.
- Cioffi G.A., Terezhalmy G.T., Taybos G.M. Total joint replacement: a consideration for antimicrobial prophylaxis. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* 1988. 66(1). 124-9.
- Heggeness M.H., Esses S.I., Errico T., Yuan H.A. Late infection of spinal instrumentation by hematogenous seeding. *Spine.* 1993. 18(4). 492-6.
- Mont M.A., Waldman B., Banerjee C., Pacheco I.H., Hungerford D.S. Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty.* 1997. 12(4). 426-33.
- Ozuna R.M., Delamarter R.B. Pyogenic vertebral osteomyelitis and postsurgical disc space infections. *Ortho. Clin. North Am.* 1996. 27(1). 87-94.
- Schmalzried T.P., Amstutz H.C., Au M.K., Dorey F.J. Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty. The significance of hematogenous and recurrent infections. *Clin. Orthop.* 1992. 280. 200-7.

30. Calia F.M., Wolinsky E., Mortimer E.A. Jr, Abrams J.S., Rammelkamp C.H. Jr. Importance of the carrier state as a source of *Staphylococcus aureus* in wound sepsis. *J. Hyg. (Lond.)*. 1969. 67. 49-57.
31. Dineen P., Drusin L. Epidemics of postoperative wound infections associated with hair carriers. *Lancet*. 1973. 2(7839). 1157-9.
32. Mastro T.D., Farley T.A., Elliott J.A., Facklam R.R., Perks J.R., Hadler J.L. et al. An outbreak of surgical-wound infections due to group A streptococcus carried on the scalp. *N. Engl. J. Med.* 1990. 323. 968-72.
33. Ford C.R., Peterson D.E., Mitchell C.R. An appraisal of the role of surgical face masks. *Am. J. Surg.* 1967. 113. 787-90.
34. Giamarellou H., Antoniadou A. Epidemiology, diagnosis, and therapy of fungal infections in surgery. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1996. 17(8). 558-64.
35. Lee J.T. Surgical wound infections: surveillance for quality improvement. In: Fry D.E., ed. *Surgical Infections*. Boston: Little, Brown and Co, 1995. 145-59.
36. Perl T.M., Golub J.E. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: treating *S. aureus* nasal carriage. *Ann. Pharmacother.* 1998. 32. S7-S16.
37. Kluytmans J.A., Mouton J.W., Ijzerman E.P., Vandembroucke-Grauls C.M., Maat A.W., Wagenvoort J.H. et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J. Infect. Dis.* 1995. 171. 216-9.

Отримано/Received 26.03.2021

Рецензовано/Revised 10.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 17.04.2021

E.V. Khandoga¹, I.V. Kochin², R.L. Terekhov³, A.A. Ostapenko², V.V. Tsarjov⁴
¹ SI "Vasilevka Interdistrict Department of SI Zaporizhzhia District Laboratory Center of MH", Vasilevka, Zaporizhzhia, Ukraine

² SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine

³ SI "Zaporizhzhia Regional Laboratory Centre of Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine

⁴ Municipal non-profit enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital", Zaporizhzhia, Ukraine

Modern approaches to ensure hand hygiene of medical staff in a measure complex for prevention of nosocomial infections in health facilities

Abstract. Hand hygiene of medical staff plays a significant role in the prevention of nosocomial infections in healthcare facilities. Therefore, there is a need to identify approaches to facilitate proper adherence to hand hygiene. The study aims to substantiate the need for hand hygiene of medical staff, to explore modern methods for evaluating the effectiveness of hand hygiene supplies and problems associated with the use of these supplies along with their solutions. The authors have carried out the general and targeted analysis and expert evaluation of research results regarding measures for the prevention of nosocomial infections in health facilities. Analytical study of a large number of sources (over 50) on modern approaches to ensure hand hygiene of medical staff has been conducted with

Content analysis and Open Source Intelligence methods. As a result of the study, authors have identified the need for further development of strategies to facilitate hand hygiene in health facilities and for the improvement of existing educational and motivational programs dedicated to hand hygiene of medical staff. Factors that may affect the effectiveness of antiseptics usage have been highlighted. The authors emphasize adverse reactions associated with the use of hand hygiene supplies (contact dermatitis and contact allergy) and the need for the development of measures to reduce risks of these adverse reactions among medical staff.

Keywords: nosocomial infections; transient microflora; resident microflora; hand disinfection; antiseptics; review

УДК 616-08:616.711

Demir U.¹, Ince I.¹, Aksoy M.¹, Dostbil A.¹, Ari M.A.¹,
Sulak M.M.¹, Kose M.², Tanios M.³, Ozmen O.¹¹ Department of Anesthesiology and Reanimation, Ataturk University School of Medicine, Erzurum, Turkey² Department of Orthopaedic Surgery, Ataturk University School of Medicine, Erzurum, Turkey³ Anesthesiology Institute Outcomes Research Department, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Вплив превентивного застосування декскетопрофену на менеджмент післяопераційного больового синдрому в пацієнтів, у яких використовують міждрабинчасту блокаду під ультразвуковим контролем при артроскопічній операції на плечовому суглобі

Резюме. *Актуальність.* Післяопераційний біль є важливою проблемою для пацієнтів, які перенесли операцію на плечовому суглобі. У нашому дослідженні вивчалися ефективність і тривалість знеболювання, післяопераційне застосування знеболюючого препарату й задоволення пацієнтів від превентивного використання внутрішньовенного декскетопрофену для міждрабинчастої блокади на додаток до загальної анестезії при артроскопічній операції на плечовому суглобі. **Матеріали та методи.** 60 пацієнтів, яким планувалося проведення артроскопічної операції на плечовому суглобі, були рандомізовані в контрольну групу (група 1) або групу декскетопрофену (група 2) — по 30 пацієнтів у кожній групі. Пацієнтів спостерігали протягом 48 годин для порівняння в обох групах післяопераційних показників болю, ефективності післяопераційної аналгезії, тривалості знеболювання та додаткового використання пацієнт-контрольованої аналгезії (ПКА). Тривалість післяопераційної сенсорної блокади плечового суглоба визначали як час до моменту виникнення відчуття болю в місці хірургічного розрізу. Тривалість післяопераційної рухової блокади плечового суглоба визначалася як час до початку виконання першого руху в плечовому суглобі. **Результати.** Хоча не було встановлено вірогідної різниці між групами щодо часу тривалості рухової блокади, час тривалості сенсорної блокади був вірогідно більшим у групі декскетопрофену ($p < 0,05$). Оцінки за ВАШ були вірогідно нижчими в групі декскетопрофену ($p < 0,05$). Загальне використання фентанілу методом ПКА становило $274,16 \pm 314,89$ μg у групі декскетопрофену й $490,00 \pm 408,98$ μg у контрольній групі, різниця була статистично вірогідною ($p < 0,05$). Не спостерігалось вірогідної різниці демографічних й гемодинамічних показників між групами. **Висновки.** Превентивне використання в/в декскетопрофену є доцільним у разі проведення артроскопічної операції на плечовому суглобі і забезпечує ефективне знеболювання.

Ключові слова: гострий біль; превентивна аналгезія; артроскопія плечового суглоба; декскетопрофен; післяопераційний біль; міждрабинчаста блокада

Вступ

Операція на плечовому суглобі може бути болісною, що потребує використання опіоїдів у післяопераційному періоді. Однак добре відомі побічні ефекти опіоїдів обмежують їх використання. Міждрабинчаста блокада (МДБ) плечового сплетення широко відома як золотий стандарт у лікуванні гострого болю при операціях на плечовому суглобі [1]. Сама по собі міждрабинчаста блокада — це добрий метод знеболювання для короткочасного використання, однак для використання

після операції на плечі він вважається неадекватним, оскільки біль зберігається протягом декількох днів. У пацієнтів, які потребують знеболювання довше, ніж протягом 24 годин, може бути виконана безперервна міждрабинчаста блокада за допомогою катетера для МДБ, але це більш складне й інвазивне втручання, ніж одноразове застосування блокади. Оскільки метою є скорочення тривалості госпіталізації після артроскопічної операції, використання безперервної МДБ в амбулаторних умовах обмежене [2].

Клінічні дані показали, що хірургічна травма може бути причиною змін, що посилюють біль як у центральній, так і в периферичній нервовій системі [3].

Препарати, що інгібують ноцицептивні сигнали й активують ендogenous антиноцицептивний шлях, застосовуються для стабілізації превентивної аналгезії. До них належать місцеві анестетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), парацетамол, опіоїди, магній, інгібітори синтезу цитокінів, кетамін і трициклічні антидепресанти [4]. Прийом НПЗП до початку хірургічного втручання може бути ефективним у профілактиці як периферичної, так і центральної сенсibilізації. Незважаючи на те, що превентивна аналгезія була предметом інтересу багатьох досліджень, мало хто вивчав її застосування в артроскопічній хірургії плеча. Однак після огляду літератури ми встановили, що в жодному попередньо проведеному дослідженні не використовувалося превентивне в/в введення декскетпрофену пацієнтам, яким виконувалася МДБ при артроскопічній операції на плечовому суглобі.

Метою нашого дослідження було оцінити вплив превентивного в/в застосування декскетпрофену на ефективність і тривалість післяопераційної аналгезії і використання аналгезії в післяопераційному періоді в пацієнтів, яким на додаток до загальної анестезії виконували МДБ при артроскопічній операції на плечовому суглобі. Тому ми припускаємо, що превентивне введення декскетпрофену при артроскопічній операції на плечі збільшує тривалість знеболювання й зменшує обсяг використання опіоїдів.

Матеріали та методи

Після схвалення місцевого етичного комітету й отримання письмової інформованої згоди 60 пацієнтів віком від 18 до 65 років з оцінкою за шкалою ASA I–II, яким планувалося проведення артроскопічної операції на плечовому суглобі, були включені в дослідження.

Ми виключили пацієнтів із наявною серцевою, нирковою, печінковою, гематологічною, центральною або периферичною неврологічною патологією, контралатеральним паралічем діафрагмального нерва, виразковою хворобою шлунка, шлунково-кишковими кровотечами, хронічним боєм, пацієнтів, які приймають антикоагулянти, регулярно застосовують знеболюючі засоби, тих, хто використовував знеболюючі засоби протягом попередніх 24 годин до початку хірургічного втручання або має алергію на один із препаратів, що будуть використовуватися в дослідженні.

Пацієнтів шляхом рандомізації розподіляли до однієї з двох груп подвійним сліпим методом: група 1 (контрольна, $n = 30$) і група 2 (група декскетпрофену, $n = 30$). За 15 хвилин до виконання хірургічного розрізу пацієнтам групи 1 вводили 100 мл 0,9% NaCl у вигляді в/в інфузії, а пацієнти групи 2 отримували 50 мг декскетпрофену у 100 мл 0,9% NaCl у вигляді в/в інфузії.

Усі пацієнти були розміщені в кабінеті проведення блокади периферичних нервів під контролем ультразвукового апарата і прийняли положення лежачи

(рис. 1). Пацієнтам вводили мідазолам 1 мг в/в і кисень через назальну канюлю. На місце проведення блокади наносили хлоргексидинвмісний антисептичний розчин і покривали його стерильною пористою марлевою серветкою. Високочастотний лінійний ультразвуковий зонд був покритий стерильною оболонкою. Для ін'єкцій використовували 5-сантиметрову стерильну голку. Перед тим, як у надключичній ділянці пацієнта поперечно був розташований лінійний зонд, було визначено локалізацію підключичної артерії і плечового сплетення. Коли зонд перемістили в краніальному напрямку, простір між переднім і середнім драбинчастими м'язами візуалізувався як гіпоехогенна зона (рис. 2). Введення голки для здійснення блокади виконували за допомогою пласкої техніки, від латерального до медіального напрямку й від рівня крикоїдного хряща (C6) (рис. 3). Усім пацієнтам з метою МДБ вводили 20 мл розчину місцевого анестетика, який включав суміш 0,5% бупівакаїну і 2% лідокаїну (об'ємне співвідношення 1 : 1). Стандартна загальна анестезія була виконана після проведення МДБ під ультразвуковим контролем. Індукцію анестезії проводили пропофолом 2 мг/кг, фентанілом 2 мкг/кг і рокуронієм 0,6 мг/кг і підтримували сумішшю 1–2% севофлурану 50% N_2O/O_2 . Пацієнтам, які визначали в себе рівень відчуття болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) > 3 , у післяопераційній палаті вводили 1 мкг/кг фентанілу, після чого проводили аналгезію за методом пацієнт-контрольованої аналгезії (ПКА) (доза болюсу: 25 мкг фентанілу та 10 хвилин перерви). Пацієнтів із показником за шкалою Альдрета 9 і більше переводили до звичайної палати. Післяопераційний біль оцінювали за допомогою ВАШ через 15, 30 і 45 хвилин і 1, 2, 4, 8, 12, 24 і 48 годин. Післяопераційні показники сенсорної блокади для променевого, серединного й ліктьового нервів досліджували окремо, використовуючи пакет з льодом, через 5, 10, 20 і 30 хвилин, а також через 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 і 24 години, і записували їх як холодні й гарячі.



Рисунок 1. Положення пацієнта при виконанні міждрабинчастої блокади

Рухову блокаду оцінювали за допомогою можливості виконання відведення плеча й визначали як: 0 (відсутність втрати сили, немає блокади), 1 (зменшена сила порівняно з контралатеральною рукою, часткова блокада), 2 (неможливість переміщення плеча, загальна блокада). Також вираженість післяопераційної рухової блокади для променевого, серединного й ліктьового нервів досліджували окремо, використовуючи шкалу оцінки Ловетта через 5, 10, 20 і 30 хвилин і за 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 і 24 години в діапазоні від 0 до 6, причому 0 — це повний параліч, 1 — майже повний параліч, 2 — порушення рухливості, 3 — легке порушення рухливості, 4 — виражене зниження м'язової сили, 5 — злегка зменшена м'язова сила, 6 — нормальна м'язова сила. При оцінці рухової блокади застосовували відведення великого пальця для оцінки функції променевого нерва, протиставлення великого пальця — для оцінки функції серединного нерва й приведення великого пальця — для оцінки функції ліктьового нерва. Тривалість післяопераційної сенсорної блокади плечового суглоба визначали як час до виникнення відчуття болю в місці розрізу.

Загальний обсяг використаного фентанілу під час ПКА та наявність нудоти, блювання, гіпотензії та ускладнень оцінювали протягом 48 годин після операції.

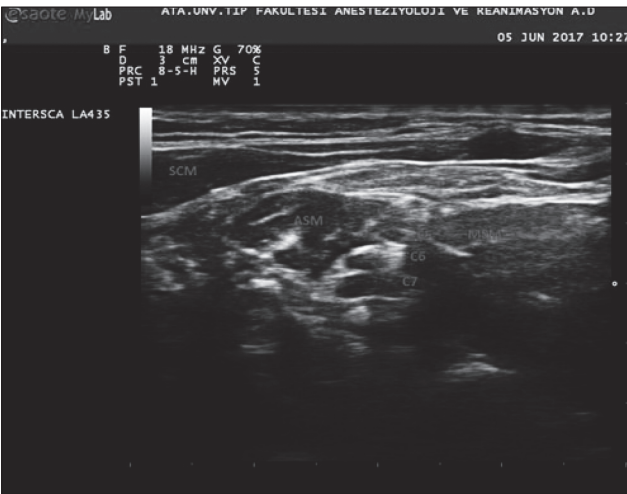


Рисунок 2. Анатомічні структури при ультразвуковому дослідженні

Різниця використання опіоїдів у 10 % між двома групами розцінювалася як вірогідна. Отже, було визначено, що в кожній групі має бути 30 пацієнтів, з урахуванням потужності 90 % та альфа-помилки 0,05 за допомогою модуля Piface Java Russ Lenth. Статистичний аналіз проводили на програмному забезпеченні IBM SPSS 20.0. Для оцінки нормального розподілу змінних були використані тести Колмогорова — Смирнова й гістограми. Нормально розподілені змінні були проаналізовані за допомогою t-тесту Стюдента, а ненормально розподілені дані — за допомогою U-тесту Манна — Уїтні. Тест хі-квадрат був використаний при аналізі категоричних змінних, значення $p < 0,05$ вважали вірогідними.

Результати

Скринінг на відповідність критеріям включення в дослідження пройшли 85 пацієнтів, яким планувалося проведення артроскопічної операції на плечовому суглобі. 12 пацієнтів відмовилися від участі в дослідженні. 6 пацієнтів були виключені через те, що в період спостереження з ними був втрачений зв'язок, а 7 пацієнтів були виключені через наявність в анамнезі факту прийому антикоагулянтів. Зрештою в дослідження були включені 60 пацієнтів, які були в однаковій кількості розподілені на дві групи. Усім пацієнтам було виконано операцію на плечовому суглобі під загальним

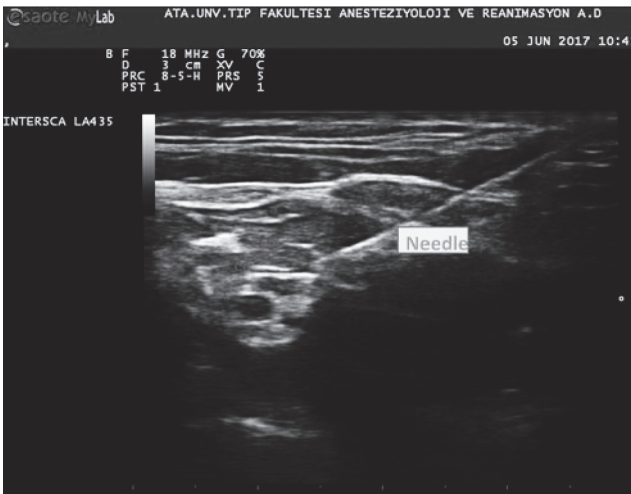


Рисунок 3. Введення голки для виконання міждрабинчастої блокади

Таблиця 1. Демографічні характеристики пацієнтів і характеристики оперативного втручання

	Контрольна група (n = 30)	Група декскетопрофену (n = 30)	Значення p
Вік (роки)	48,03 ± 11,79	46,73 ± 12,50	0,680 ^a
Маса тіла (кг)	75,96 ± 8,68	81,56 ± 12,89	0,053 ^a
Зріст (см)	165,86 ± 9,03	170,26 ± 10,30	0,084 ^a
Стать (ч/ж)	14/16	18/12	0,301 ^b
Показник за шкалою ASA (I/II)	20/10	19/11	0,791 ^b
Тривалість оперативного втручання (хв)	77,13 ± 27,88	74,90 ± 32,46	0,776 ^a
Тривалість анестезії (хв)	94,56 ± 28,67	91,66 ± 33,65	0,721 ^a

Примітки: усі показники подані як середнє значення ± стандартне відхилення (SD) або у числовому вигляді; ^a — незалежний t-тест; ^b — тест хі-квадрат.

наркозом. Демографічні дані пацієнтів, показники за шкалою ASA та тривалість операції наведені в табл. 1. Статистично вірогідних відмінностей між групами не було ($p > 0,05$).

Рухову блокаду оцінювали за допомогою спостереження за можливістю виконання відведення плеча (перший рух), і не було встановлено вірогідної різниці між групами за показниками ступеня рухової блокади плечового суглоба в післяопераційному періоді ($p > 0,05$). Однак вірогідна різниця спостерігалася щодо тривалості сенсорної блокади плечового суглоба в післяопераційному періоді між групою декскетпрофену ($210,66 \pm 74,55$ хв) і контрольною групою ($168,00 \pm 80,31$ хв) ($p < 0,05$) (табл. 2).

Загальне використання фентанілу методом ПКА та показники за ВАШ у післяопераційному періоді наведені в табл. 3 і 4 відповідно. Загальне використання фентанілу методом ПКА вірогідно відрізнялося між групою декскетпрофену ($274,16 \pm 314,89$ мкг) й контрольною групою ($490,00 \pm 408,98$ мкг) ($p < 0,05$). Показник за ВАШ у післяопераційному періоді був нижчим у групі декскетпрофену в усі періоди часу, і його значення вірогідно відрізнялися між групами ($p < 0,05$).

Нудота й блювання спостерігалися у восьми пацієнтів контрольної групи й семи пацієнтів групи декскетпрофену. Не було статистично вірогідної різниці між двома групами ($p > 0,05$).

Гіпотензія визначалася як значення середнього артеріального тиску < 65 мм рт.ст.; і в обох групах протягом 48 годин після операції гіпотензії не було. У жодного пацієнта не було проколу судин, гематоми або пневмотораксу. Тимчасовий параліч діафрагмального нерва — це, як правило, очікуване ускладнення після блокади міждрабинчастого сплетення, що не супроводжується утрудненням дихання. Діафрагмальний параліч можна було визначити за допомогою ультразвукового обстеження. Однак ми не оцінювали екскурсію діафрагми. Нашим пацієнтам вводили добавки кисню за допомогою маски під час і після проведення МДБ, і значення SpO_2 були вище за 95 %. Під час спостереження не було виявлено жодних неврологічних ускладнень, пов'язаних з методикою анестезії, у пацієнтів обох груп.

Обговорення

У даному рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 60 пацієнтів, яким планувалося проведення артроскопічної операції на плечовому суглобі, проводилася МДБ під контролем УЗД, і перед введенням загальної анестезії використовували в/в декскетпрофен, оцінювали ефективність післяопераційного знеболювання, тривалість аналгезії та обсяг використання опіоїдів у післяопераційному періоді. Результати цього дослідження встановили вірогідну

Таблиця 2. Тривалість сенсорної і рухової післяопераційної блокади плечового суглоба (хв)

	Контрольна група (n = 30)	Група декскетпрофену (n = 30)	Значення p
Тривалість рухової блокади	114,66 ± 67,70	127,00 ± 53,44	0,437*
Тривалість сенсорної блокади	168,00 ± 80,31	210,66 ± 74,55	0,037**

Примітки: усі показники подані в числовому вигляді; * — $p > 0,05$; ** — $p < 0,05$; незалежний t-тест.

Таблиця 3. Загальний обсяг використання фентанілу методом ПКА

	Контрольна група (n = 30)	Група декскетпрофену (n = 30)	Значення p
Загальний обсяг використання фентанілу методом ПКА (мкг)	490,00 ± 408,98	274,16 ± 314,89	0,026*

Примітки: усі показники подані в числовому вигляді; * — $p > 0,05$; ** — $p < 0,05$; незалежний t-тест.

Таблиця 4. Оцінка пацієнтів за ВАШ у післяопераційному періоді

Післяопераційна оцінка за ВАШ	Контрольна група (n = 30)	Група декскетпрофену (n = 30)	Значення p
Через 15 хв	1,76 ± 2,47	0,56 ± 0,85	0,015*
Через 30 хв	1,83 ± 2,18	0,76 ± 1,40	0,028*
Через 45 хв	2,33 ± 2,07	0,80 ± 1,24	0,001*
Через 1 год	2,56 ± 1,88	1,20 ± 1,42	0,002*
Через 2 год	3,33 ± 1,58	1,86 ± 1,92	0,002*
Через 4 год	4,06 ± 1,38	2,43 ± 2,07	0,001*
Через 8 год	4,43 ± 1,83	3,13 ± 2,23	0,017*
Через 12 год	4,20 ± 1,84	2,96 ± 2,05	0,018*
Через 24 год	4,00 ± 1,81	2,56 ± 1,88	0,004*
Через 48 год	3,30 ± 1,57	1,86 ± 1,13	0,000**

Примітки: усі показники подані в числовому вигляді; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; незалежний t-тест.

різницю між групами щодо загального споживання фентанілу методом ПКА ($p < 0,05$). Не було вірогідної різниці між групами за тривалістю рухової блокади ($p > 0,05$). Не спостерігалось вірогідної різниці між групами за показниками сенсорної і рухової блокади середнього, променевого й ліктьового нервів у післяопераційному періоді ($p > 0,05$). Однак була виявлена вірогідна різниця між двома групами ($p < 0,05$) щодо тривалості післяопераційної сенсорної блокади плечового суглоба (хв).

Показання для проведення артроскопії плеча розширюються. Артроскопія плеча, яку спочатку застосовували з діагностичною метою, тепер стала рутинною при багатьох типах процедур, таких як нестабільність плечового суглоба, імпічмент-синдром, розрив обертової манжети плеча, кальцинуючий тендиніт, синдром замороженого плеча, патологія сухожилля біцепса й дегенеративні захворювання суглоба [5]. Сильний післяопераційний біль зазвичай виникає в перші 48 годин, особливо в пацієнтів, які перенесли операцію на плечовому суглобі. Розсічення м'яких тканин і хірургічні розрізи є головною причиною післяопераційного болю, що призводить до невдоволення пацієнта й негативно впливає на функціональний період загоєння [6].

Знеболювання, яке зазвичай використовується після операцій на плечі, — це НПЗП, опіоїди, ін'єкції місцевих анестетиків в операційне поле й блокади плечового сплетення. Можуть знадобитися потужні опіоїди, оскільки біль, пов'язаний з операцією на плечі, може бути дуже вираженим, і ці препарати можна використовувати протягом декількох днів або тижнів [7]. Використання артроскопії може зменшити післяопераційний біль при операціях на плечі, однак її переваги зазвичай не спостерігаються в перші кілька днів, оскільки вимоги до знеболювання за відсутності місцевої або регіональної анестезії можуть відповідати вимогам при відкритих операціях на плечі [7]. З причини зменшення больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді артроскопічна операція на плечі отримала право розцінюватися як «хірургія одного дня» [1]. Доступні варіанти для зменшення післяопераційного болю включають внутрішньосуглобове введення місцевого анестетика (окремо або на додаток до опіоїдів), наддранчасту нервову блокаду (окремо або на додаток до блокади пахового нерва), одноразову МДБ і безперервну (за допомогою катетера) МДБ [8].

Міждранчаста блокада плечового сплетення широко застосовується при операціях на плечовому суглобі і, як правило, поєднується із загальною анестезією для оптимального контролю больового синдрому [9]. Пацієнти, яким проводять блокаду плечового сплетення для операцій на плечі, у післяопераційному періоді використовують меншу кількість опіоїдів [10, 11], швидше одужують і швидше виписуються з лікарні [12]. МДБ, застосована окремо або разом із інтраопераційною седатією (не загальною анестезією), перевершує за ефектом загальну анестезію в забезпеченні кращого менеджменту больового синдрому й зменшенні тривалості перебування в лікарні [13, 14].

Крім того, у рутинній клінічній практиці анестезіологи й ортопеди віддають перевагу використанню МДБ (одноразової або безперервної за допомогою катетера) разом із загальною анестезією для проведення артроскопічної операції [8]. У нашому дослідженні МДБ під контролем ультразвуку застосовували за 15 хвилин до артроскопічної операції, після чого пацієнтам давали загальний наркоз.

Внутрішньосуглобова аналгезія — один із методів, що застосовуються в післяопераційному лікуванні больового синдрому. Ця методика, як правило, застосовується хірургами й передбачає введення місцевих анестетиків у внутрішньосуглобовий простір (як монопрепарат або з додаванням опіоїдів) наприкінці хірургічної процедури [8]. Nisar і співавт. розподілили 60 пацієнтів, яким планувалося виконання артроскопічної операції на плечі, на три групи: групу МДБ, групу використання внутрішньосуглобових місцевих анестетиків (ВМА) і контрольну групу, та оцінювали використання морфіну цими пацієнтами протягом 24 годин. Обсяг використання морфіну становив 22,3 мг у групі ВМА, 32,3 мг — у контрольній групі та 14,0 мг — у групі МДБ [15]. У подібному дослідженні Ekinci та співавт. розділили 36 пацієнтів, яким планувалося проведення артроскопічної операції на плечі, на дві групи (група 1 — однократне проведення МДБ, група 2 — однократне використання ВМА). Післяопераційні показники за ВАШ оцінювали через 0, 1, 4, 8, 12 і 24 години. Хоча в обох групах був досягнутий адекватний рівень аналгезії (ВАШ < 4), показники за ВАШ весь час були нижчими в групі 1. Не було статистично вірогідної різниці між двома групами щодо післяопераційної додаткової аналгезії [16].

Тому ми використовували МДБ під контролем УЗД, і жодних ускладнень не виникало.

Плечолопатковий хондроліз (некроз і пошкодження хряща) може розвинути після артроскопії плечового суглоба й призвести до тяжких ускладнень. У серії клінічних випадків 2009 року Baillie та співавт. досліджували етіологію 23 випадків хондролізу, що виникли після артроскопії плечового суглоба у 2005–2006 роках, і повідомили, що вони можуть бути викликані використанням високих доз внутрішньосуглобових місцевих анестетиків [17]. Повідомлялося про використання декількох методів регіональної анестезії при артроскопічних операціях на плечі, включно з МДБ, надключичною блокадою, ВМА, надлопатковою блокадою і комплексною блокадою надлопаткового й пахового нервів, і це стало предметом багатьох досліджень. Попередній огляд літератури виявив, що проведення МДБ перевершує інші методики хірургічної анестезії за якістю післяопераційної аналгезії, тривалістю знеболювання, показниками задоволення пацієнта. Крім того, застосування МДБ під контролем ультрасонографії стало більш надійним, із високими показниками успішності й низькими показниками ускладнень [18].

Превентивна аналгезія — це процедура, метою якої є зменшення потреби в післяопераційному знеболю-

ванні й ноцицептивна модуляція сигналу, що може виникнути під час операції та після неї, оскільки знеболювальна медикаментозна терапія розпочинається в передопераційному періоді [19, 20].

Для превентивної аналгезії використовуються препарати, що інгібують ноцицептивні сигнали, а також активують ендogenous антиноцицептивну систему. До них належать місцеві анестетики, НПЗП, парацетамол, опіоїди, магній, інгібітори синтезу цитокінів, кетамін та антидепресанти [4].

У нашому дослідженні ми використовували в/в декскетпрофен, який раніше превентивно використовувався при проведенні різних оперативних втручань, але в артроскопічній хірургії плеча до цього моменту не застосовувався. Лише в нечисленних дослідженнях приділялася увага превентивній аналгезії при артроскопічній операції на плечі. Mardani-Kivi та співавт. розподілили 76 пацієнтів, котрим планувалося проведення артроскопічної операції на плечі, на дві групи: Г (габапентин) і П (плацебо). У групі Г пацієнтам було призначено 600 мг габапентину. Не спостерігалось вірогідної різниці в показниках післяопераційного болю протягом 24-годинного спостереження, але обсяг використання опіоїдів був вірогідно нижчим у групі Г [21]. У кількох дослідженнях обговорювалося використання декскетпрофену, який при превентивному застосуванні приводив до вірогідного зменшення загального використання опіоїдів порівняно з групами, у яких використовували плацебо [22].

У нашому дослідженні та згідно з іншими оглядами літератури показники за ВАШ і загальний обсяг використання фентанілу методом ПКА були вірогідно нижчими у групі 2 (група декскетпрофену), ніж у групі 1 (контрольна група) у всі періоди часу. Деякі дослідження, що порівнюють групу одноразового використання МДБ з контрольною групою, спостерігали зменшення післяопераційного болю в групах, яким проводили МДБ, але це був період знеболювання, обмежений 24 годинами [13]. Для продовження цього періоду використовували такі препарати, як епінефрин, клонідин, кетамін і мідазолам. Аналогічно в нашому дослідженні блокада серединного і променевого нервів при оцінці через 1 і 2 години була вірогідно довшою в групі в/в декскетпрофену, ніж у контрольній групі. Не спостерігалось вірогідної різниці в тривалості рухового блоку або впливу на тривалість сенсорного блоку ліктьового нерва.

Це дослідження має низку обмежень. По-перше, воно було одноцентровим, з порівняно невеликим розміром вибірки. По-друге, ми вводили в/в декскетпрофен у вигляді однієї дози за 15 хвилин до виконання хірургічного розрізу. Можна ввести додаткову дозу декскетпрофену. Це дослідження не визначає оптимальної дози декскетпрофену. По-третє, ми вводили суміш 0,5% бупівакаїну і 2% лідокаїну (об'ємне співвідношення 1 : 1) для МДБ, і після операції спостерігалась рухова блокада. Ми могли б використовувати меншу дозу місцевого анестетика, щоб уникнути рухової блокади.

Висновки

У цьому дослідженні оцінювали вплив превентивного використання декскетпрофену в/в у пацієнтів, яким проводили МДБ на додаток до загальної анестезії при артроскопічній операції на плечовому суглобі, на ефективність післяопераційної аналгезії, тривалість знеболювання й використання опіоїдів у післяопераційному періоді.

Виконання МДБ при артроскопічній операції на плечовому суглобі забезпечує ефективне знеболювання в післяопераційному періоді. Більше того, додавання в/в декскетпрофену зменшує інтенсивність післяопераційного болювого синдрому й використання опіоїдів більшою мірою, ніж тільки використання МДБ. Ми робимо висновок, що превентивне застосування в/в декскетпрофену є доцільним, оскільки його легко здійснити, препарат не має побічних ефектів і ускладнень і забезпечує ефективну післяопераційну аналгезію.

Список літератури

1. Fredrickson M.J., Krishnan S., Chen C.Y. Postoperative analgesia for shoulder surgery: a critical appraisal and review of current techniques. *Anaesthesia*. 2010. 65(6). 608-624. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06231.x.
2. Fredrickson M.J., Ball C.M., Dalgleish A.J. Successful continuous interscalene analgesia for ambulatory shoulder surgery in a private practice setting. *Reg. Anest. Pain Med.* 2008. 33(2). 122-128. doi:10.1016/j.rapm.2007.09.007.
3. Woolf C.J., Chong M.S. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth. Analg.* 1993. 77(2). 362-379.
4. Wnek W., Zajackowska R., Wordliczek J., Dobrogowski J., Korbut R. Influence of pre-operative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. *Pol. J. Pharmacol.* 2004. 56(5). 547-552.
5. Miller M.D. *Miller'in Ortopedi Kitabi*. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi, 2006.
6. Basat H.C., Ucar D.H., Armangil M., Guclu B., Demirtas M. Post operative pain management in shoulder surgery: Suprascapular and axillary nerve block by arthroscope assisted catheter placement. *Indian J. Orthop.* 2016. 50(6). 584-589. doi:10.4103/0019-5413.193474.
7. Wilson A.T., Nicholson E., Burton L., Wild C. Analgesia for day-case shoulder surgery. *Br. J. Anaesth.* 2004. 92(3). 414-415. doi:10.1093/bja/ae071.
8. Sulaiman L., Macfarlane R.J., Waseem M. Current concepts in anaesthesia for shoulder surgery. *Open Orthop. J.* 2013. 7. 323-328. doi:10.2174/1874325001307010323.
9. Zorembo M., Kratz T., Dette F., Wulf H., Steinfeldt T., Wiesmann T. Supplemental interscalene blockade to general anesthesia for shoulder arthroscopy: effects on fast track capability, analgesic quality, and lung function. *BioMed Res. Int.* 2015. 2015. 1. doi:10.1155/2015/325012.
10. Ilfeld B.M. Continuous peripheral nerve blocks: an update of the published evidence and comparison with novel, alternative analgesic modalities. *Anesth. Analg.* 2017. 124(1). 308-335. doi:10.1213/ANE.0000000000001581.

11. Salviz E.A., Xu D., Frulla A. et al. Continuous interscalene block in patients having outpatient rotator cuff repair surgery: a prospective randomized trial. *Anesth. Analg.* 2013. 117(6). 1485-1492. doi:10.1213/01.ane.0000436607.40643.0a.
12. Al-Kaisy A., McGuire G., Chan V.W. et al. Analgesic effect of interscalene block using low-dose bupivacaine for outpatient arthroscopic shoulder surgery. *Reg. Anesth. Pain Med.* 1998. 23(5). 469-473.
13. Hadzic A., Williams B.A., Karaca P.E. et al. For outpatient rotator cuff surgery, nerve block anesthesia provides superior same-day recovery over general anesthesia. *Anesthesiology.* 2005. 102(5). 1001-1007. doi:10.1097/00005542-200505000-00020.
14. Hughes M.S., Matava M.J., Wright R.W., Brophy R.H., Smith M.V. Interscalene brachial plexus block for arthroscopic shoulder surgery: a systematic review. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013. 95(14). 1318-1324. doi:10.2106/JBJS.L.01116.
15. Nisar A., Morris M.W., Freeman J.V., Cort J.M., Rayner P.R., Shahane S.A. Subacromial bursa block is an effective alternative to interscalene block for postoperative pain control after arthroscopic subacromial decompression: a randomized trial. *J. Shoulder Elbow Surg. / Am. Shoulder Elbow Surg.* 2008. 17(1). 78-84. doi:10.1016/j.jse.2007.05.014.
16. Ekinci M., Çatal B., Karaca Baysal P., Gölboyu B.E., Ak-sun M., Ahiskalioglu A. Omuz Artroskopisi Ameliyatlarında İnterskalen Blok İle Tek Doz Eklem İçi Lokal Anestezik Uygulamasının Postope-ratif Analjezik Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Bozok Medikal J.* 2016. 6(1). 39-45.
17. Bailie D.S., Ellenbecker T.S. Severe chondrolysis after shoul-der arthroscopy: a case series. *J. Shoulder Elbow Surg. / Am. Shoulder Elbow Surg.* 2009. 18(5). 742-747. doi: 10.1016/j.jse.2008.10.017.
18. Fredrickson M.J. The sensitivity of motor response to nee-dle nerve stimulation during ultrasound guided interscalene cathe-ter placement. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2008. 33(4). 291-296. doi:10.1016/j.rapm.2007.12.014.
19. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology.* 2000. 93(4). 1138-1143. doi:10.1097/00005542-200010000-00040.
20. Kara I., Tuncer S., Erol A., Reisli R. The effects of preemp-tive dextketoprofen use on postoperative pain relief and tramadol con-sumption. *Agri.* 2011. 23(1). 18-21. doi: 10.5505/agri.2011.21939.
21. Mardani-Kivi M., Karimi Mobarakeh M., Keyhani S., Haghi-gi M., Hashemi-Motlagh K., Saheb-Ekhtiari K. Arthroscopic bankart surgery: does gabapentin reduce postoperative pain and opioid consump-tion? A triple- blinded randomized clinical trial. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2016. 102(5). 549-553. doi:10.1016/j.otsr.2016.01.028.
22. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain. *BMC. Clin. Pharmacol.* 2008. 8. 11.

Оригінал статті надрукований
у J. Invest. Surg. 2021 Jan; 34(1): 82-88,
doi: 10.1080/08941939.2019.1576809 ■

Demir U.¹, Ince I.¹, Aksoy M.¹, Dostbil A.¹, Ari M.A.¹, Sulak M.M.¹, Kose M.², Tanios M.³, Ozmen O.¹

¹ Department of Anesthesiology and Reanimation, Atatürk University School of Medicine, Erzurum, Turkey

² Department of Orthopaedic Surgery, Atatürk University School of Medicine, Erzurum, Turkey

³ Anesthesiology Institute Outcomes Research Department, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

The Effect of Pre-emptive Dexketoprofen Administration on Postoperative Pain Management in Patients with Ultrasound Guided Interscalene Block in Arthroscopic Shoulder Surgery

Abstract. Background. Postoperative pain is an important problem for patients undergoing shoulder surgery. Our study investigated analgesic efficacy, duration of analgesia, postoperative analgesic use and patient satisfaction with the use of preemptive intravenous dexketoprofen for interscalene block in addition to general anesthesia in arthroscopic shoulder surgery. **Materials and methods.** 60 patients, scheduled for arthroscopic shoulder surgery were randomized (30 patients each) into either: control group (Group1) or dexketoprofen group (Group 2). Patients were followed for 48 hours to compare both groups for; post-operative pain scores, effectiveness of postoperative analgesia, duration of analgesia, and analgesia consumption. Duration of postoperative sensory block of the shoulder joint was defined as time to onset of pain at the incision site. Duration of postoperative motor

block of the shoulder joint was defined as time to onset of first shoulder movement. **Results.** While no significant difference was determined for motor block time, sensory block time was significantly longer in the dexketoprofen group ($p < 0.05$). VAS scores were significantly lower at all times in the dexketoprofen group ($p < 0.05$). Total PCA fentanyl consumption was 274.16 ± 314.89 (μg) in the dexketoprofen group, and 490.00 ± 408.98 (μg) in the control group, the difference was statistically significant ($p < 0.05$). No significant difference was observed between the groups' demographic and hemodynamic data. **Conclusions.** Pre-emptive IV dexketoprofen may be a good option for arthroscopic shoulder surgery and provides effective analgesia.

Keywords: acute pain; preemptive analgesia; shoulder arthroscopy; dexketoprofen; postoperative pain; interscalene block

УДК 616.12-008

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237725>

Прохорова О.О., Бринза М.С.

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

Безбольова ішемія міокарда у пацієнта з цукровим діабетом 2-го типу на прикладі клінічного випадку

Резюме. *Актуальність.* Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — важлива медико-соціальна та економічна проблема через високу поширеність цього захворювання, яке часто призводить до інвалідності та значно збільшує смертність людей середнього й похилого віку. Однією з причин ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на ЦД 2-го типу є автономна серцево-судинна нейропатія, яка характеризується ураженням вегетативної нервової системи й проявляється різною клінічною картиною, в тому числі безбольовою ішемією міокарда (ББІМ). Поширеність ББІМ серед хворих на ЦД 2-го типу значно вище, ніж у людей без нього. **Мета:** вивчити клінічний випадок пацієнта із ЦД 2-го типу та ІХС. Підвищити рівень обізнаності про поширеність та вплив ЦД 2-го типу на прогресування ІХС, зосереджуючись на діагностичному дослідженні та стратегіях лікування. **Матеріали та методи.** Проаналізувати клінічний випадок виявленої безбольової форми ІХС у пацієнта з ЦД 2-го типу. Скарги: на підвищення артеріального тиску, помірну задишку при ходьбі, болі та оніміння нижніх кінцівок. З анамнезу відомо — ЦД 2-го типу більше ніж 20 років; ендovasкулярне стентування правої загальної клубової артерії у зв'язку з облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок; артеріальна гіпертензія понад 10 років; ожиріння. На підставі цих даних була запідозрена ІХС. **Результати.** При холтерівському моніторингу — рідкісні епізоди оборотного порушення процесів реполяризації ішемічного типу. Електрокардіографія — відхилення електричної осі вліво, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, дифузне порушення процесів реполяризації. Ультразвукове дослідження (УЗД) серця — атеросклероз аорти, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, помірне зниження скорочувальної здатності міокарда. УЗД судин нижніх кінцівок — ознаки облітеруючого атеросклерозу з декомпенсацією периферійного кровотоку. Коронарографія — ліва коронарна артерія із критичними субоклюзіями (90 %), права коронарна артерія з хронічною оклюзією у середньому сегменті (100 %). Діагностовано: ІХС (безбольова форма). Дифузний стенозуючий атеросклероз коронарного русла (коронарографія у травні 2019 р.). Гіпертонічна хвороба ІІ ст., 2-й ст. СН ІІА ст. ФК ІІ (NYHA). Цукровий діабет 2-го типу, інсулінозалежний, декомпенсований. Ожиріння І ст. Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (стан після ендovasкулярного стентування правої загальної клубової артерії 20.01.2018 р.). Хронічний панкреатит у стадії ремісії, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (оперована в 1981 р.). Жовчнокам'яна хвороба, хронічний калькульозний холецистит у стадії ремісії. Лікування: інсулінотерапія, небіволіл, еплеренон, кандесартан, клопідогрель, розувастатин. Рекомендовано аортокоронарне шунтування. **Висновки.** Таким чином, своєчасна діагностика та адекватне лікування дозволяють уникнути ускладнень ЦД 2-го типу й покращити якість і тривалість життя. При ЦД 2-го типу ІХС часто маскується й залишається недіагностованою, що призводить до ускладнень та смерті, тому більше уваги до таких пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; ішемічна хвороба серця; безбольова ішемія міокарда; інсулінорезистентність

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Прохорова Олена Олександрівна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: elena.prokhorova@karazin.ua, тел.: +38 (097) 373-54-30.

For correspondence: Olena Prokhorova, Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V.N. Karazin Kharkiv National University, Svolody sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: elena.prokhorova@karazin.ua, phone: +38 (097) 373-54-30.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) належить до групи загальних метаболічних розладів. ЦД 2-го типу — це поєднання периферичної резистентності до дії інсуліну і неадекватної компенсаторної реакції секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози [1, 2]. Згідно з 6-м виданням Атласу Міжнародної федерації діабету, в цей час у всьому світі налічується 387 млн хворих на ЦД, і до 2035 року ця кількість повинна збільшитися до 592 млн [2, 3]. Наявність ЦД 2-го типу подвоює ризик раптової серцевої смерті та гострих коронарних подій. Серцево-судинні (СС) ускладнення, а саме макросудинні та мікросудинні (ретинопатія, невропатія, нефропатія), є основними причинами смертності, на яку припадає від 65 до 85 % смертей у діабетичній популяції [2, 3, 6]. Факторами ризику для розвитку СС-ускладнень є підвищений артеріальний тиск (АТ), підвищення рівня холестерину та тригліцеридів, ожиріння, паління, зниження фізичної активності, погано контрольований рівень цукру в крові.

Безбольова ішемія міокарда (ББІМ) («тиха», «німа», silent ischemia) є поширеною у хворих на ЦД 2-го типу і може затримати або замаскувати діагноз ішемічної хвороби серця (ІХС), особливо на ранніх стадіях. Крім того, поширеність ББІМ серед осіб із ЦД 2-го типу є високою, коливаючись від 20 до 50 % [5, 6]. Пізніше діагностовану ІХС можна пояснити наявністю безбольової ішемії, яка частіше спостерігається у пацієнтів через діабетичну нейропатію. ББІМ характеризується епізодами транзиторної короточасної ішемії серцевого м'язу з виникненням змін метаболізму, скорочувальної функції або електричної активності міокарда, що об'єктивно виявляються за допомогою інструментальних методів, але не супроводжуються нападами стенокардії або її еквівалентами (задишкою, аритмією та іншими неприємними відчуттями) [1, 4]. Своєчасне виявлення ІХС може призвести до раннього втручання.

Мета роботи: на прикладі клінічного випадку визначити тактику перебігу, діагностики, підбору медикаментозного лікування й подальшого ведення пацієнта з безбольовою формою ІХС на фоні ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Проаналізовано випадок виявленої безбольової форми ІХС у пацієнта з ЦД 2-го типу. Враховуючи високу поширеність ЦД 2-го типу та частоту ускладнень, вважаємо доцільним поділитися таким спостереженням.

Клінічний випадок. Пацієнт А., 1947 р. н., пенсіонер. Скарги: на підвищення АТ до 160/100 мм рт.ст., помірну задишку при ходьбі до 100–500 метрів, болі в нижніх кінцівках, що посилюються при ходьбі (зупиняється через 50–100 метрів), оніміння і мерзлякуватість нижніх кінцівок, загальну слабкість.

Погіршення стану протягом місяця. Амбулаторно виконано холтеровське моніторування електрокардіограми (ЕКГ), на якому виявлені ішемічні зміни. Госпіталізований з метою дообстеження та лікування.

З анамнезу захворювання: ЦД 2-го типу діагностований більше ніж 20 років тому. З 2008 року на інсулінотерапії (ін'єкції: лантус — 26 од. на ніч, новорапід — 6 од.

після сніданку, обіду, вечері). Рівень глюкози — від 8,0 до 12,3 ммоль/л. Дієти не дотримується. У 2018 році стаціонарне лікування з приводу облітеруючого атеросклерозу артерій нижніх кінцівок. Аневризма загальної клубової артерії праворуч. Стеноз-оклюзія стегно-підколінних сегментів з обох боків, хронічна (хр.) ішемія II стадії. Ендоваскулярне стентування правої загальної клубової артерії стент-графтом Viabahn. Гіпертонічна хвороба понад 10 років, згідно з виписними документами, була діагностована 2-га ст. Робочий АТ — 130/80 мм рт.ст., максимальні цифри — 160/100 мм рт.ст. Регулярно приймає еплеренон 25 мг, кандесартан 8 мг, розувастатин 20 мг.

З анамнезу життя: інфекційні захворювання, алергічні реакції заперечує. Відсутність ЦД та гіпертонічної хвороби у найближчих родичів. Паління більше ніж 25 років, 10 цигарок на день (індекс пачко-років 12,5). Хр. панкреатит понад 10 років — у стадії ремісії, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (оперована в 1981 р.). Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), хр. калькульозний холецистит більш як 15 років — у стадії ремісії.

Об'єктивний статус: стан відносно задовільний. Положення активне. Шкіра й видимі слизові оболонки чисті, на шкірі передньої черевної стінки післяопераційний рубець. Ожиріння (індекс маси тіла — 31,2 кг/м²). Температура 36,6 °С. Периферичні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна залоза не пальпується. Кістково-м'язова система без особливостей. Дихання в легенях везикулярне. Тони серця ритмічні, приглушені, акцент 2-го тону над аортою. Пульс 68 на 1 хвилину. АТ 145/80 мм рт.ст. Живіт безболісний, помірно роздутий. Печінка +1 см, безболісна. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення без особливостей. Набряків немає. Пульсація на периферійних судинах нижніх кінцівок значно ослаблена. Стопи прохолодні на дотик.

Діагноз при госпіталізації: ІХС (безбольова форма)? Гіпертонічна хвороба II ст., 2-й ст. СН ІА ст. ФК II (NYHA). Цукровий діабет 2-го типу, інсулінозалежний, субкомпенсований. Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (стан після ендоваскулярного стентування правої загальної клубової артерії стент-графтом Viabahn 20.01.2018 р.). Ожиріння I ст. Хр. панкреатит у стадії ремісії, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (оперована в 1981 р.). ЖКХ, хр. калькульозний холецистит у стадії ремісії.

Дані додаткових методів дослідження

Холтеровське моніторування ЕКГ (квітень 2019 р.) — рідкісні епізоди оборотного порушення процесів реполяризації ішемічного типу, які проявляються горизонтальною депресією сегмента ST у відведеннях V4 та V6 зі зниженням амплітуди ST J80 менш як 100 мкВ із загальною тривалістю 14 хвилин.

ЕКГ (травень 2019 р.) — ритм синусовий, правильний, пульс 68, відхилення електричної осі вліво, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Дифузне порушення процесів реполяризації.

Ультразвукове дослідження (УЗД) серця (травень 2019 р.) — атеросклероз аорти, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, помірне зниження скорочувальної здатності міокарда. Фракція викиду — 52,3 %.

УЗД судин нижніх кінцівок (травень 2019 р.) — венозна система нижніх кінцівок у межах норми, ознаки облітеруючого атеросклерозу з декомпенсацією периферійного кровотоку.

УЗД черевної порожнини (травень 2019 р.) — ЖКХ. Хр. калькульозний холецистопанкреатит. Гепатоз 1-го ст.

Пацієнт відмовився від проведення тестів із фізичним навантаженням.

Коронарографія (травень 2019 р.) — виражений кальциноз коронарного русла. Ліва коронарна артерія — стовбур не змінений, значна ділянка атеросклеротичного ураження із критичними субоклюзіями (90 %), атеросклероз дистального сегмента, протяжна хронічна оклюзія огинаючої артерії лівої коронарної артерії, постоклюзійний сегмент заповнюється по внутрішньосудинних колатераліях. Права коронарна артерія — протяжна хронічна оклюзія у середньому сегменті (100 %), дистальний сегмент заповнюється по міжсистемних колатераліях.

Лабораторні показники

1. Загальний аналіз крові та сечі в межах нормативних значень.

2. Показники вуглеводного обміну: глікований гемоглобін (HbA1c) — 9,05 %, глюкоза — 11,31 ммоль/л, глікемічний профіль (сніданок: до — 9,8 ммоль/л, після — 12,5 ммоль/л; обід: до — 8,7 ммоль/л, після — 12,3 ммоль/л; вечеря: до — 8,2 ммоль/л, після — 12,0 ммоль/л).

3. Ліпидограма: холестерин — 4,65 ммоль/л, ліпопротеїни високої щільності — 1,02 ммоль/л, ліпопротеїни низької щільності — 2,86 ммоль/л, ліпопротеїни дуже низької щільності — 0,76 ммоль/л, тригліцериди — 1,7 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності — 3,5.

4. Коагулограма: протромбін — 91,2 %, тромбіновий час — 20,2 с, фібриноген — 2,3 г/л, міжнародне нормалізоване відношення — 1,04, активований частковий тромбoplastиновий час — 23,9 с.

5. Інші біохімічні показники: АЛТ — 44 Од/л, АСТ — 29 Од/л, гамма-глутамілтрансфераза — 56 Од/л, лужна фосфатаза — 95 Од/л, креатинін — 107 мкмоль/л (швидкість клубочкової фільтрації — 62 мл/хв), сечовина — 6,82 ммоль/л, сечова кислота — 5,1 мг/дл, загальний білірубін — 8,1 мкмоль/л, альбумін — 47,3 г/л.

Консультація кардіохірурга: за даними коронарографії, пацієнту рекомендовано аортокоронарне шунтування (АКШ) для вирішення питання реваскуляризації.

Клінічний діагноз. ІХС: безболіва форма. Дифузний стенозуючий атеросклероз коронарного русла (коронарографія у травні 2019 р.). Гіпертонічна хвороба II ст., 2-й ст. СН ІІА ст. ФК ІІ (NYHA). Цукровий діабет 2-го типу, інсулінозалежний, декомпенсований. Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (стан після ендovasкулярного стентування правої загальної клубової артерії стент-графтом Viabahn 20.01.2018 р.). Ожиріння І ст. Хр. панкреатит у стадії ремісії, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (оперована в 1981 р.). ЖКХ, хр. калькульозний холецистит у стадії ремісії.

Лікування:

1. Дієта № 9.

2. Інсулінотерапія: ін'єкція лантус — 30 од. на ніч, новорапід — 12 од. після сніданку, обіду, вечері.

3. Еплеренон 25 мг, кандесартан 16 мг, небіволон 1,25 мг, клопидогрель 75 мг, розувастатин 20 мг.

4. Парентерально: тіоктова кислота, адеметіонін, мільгама, корвітин.

На фоні лікування стан хворого поліпшився, АТ — 130/80 мм рт.ст., рівень глюкози натщесерце — 8,2–8,5 ммоль/л, зменшився біль у нижніх кінцівках.

Місяць потому пацієнту було виконано АКШ.

Рекомендації на майбутнє:

1. Модифікація способу життя (низькокалорійна дієта з обмеженням легкозасвоюваних вуглеводів і жирів, зниження маси тіла, підвищення фізичної активності, відмова від паління).

2. Самостійний контроль глікемії та АТ.

3. HbA1c та ліпидограма — кожні 3 місяці.

4. ЕКГ, холтеровське моніторування, УЗД — раз у пів року.

5. Консультація ендокринолога, кардіохірурга — щороку.

6. Продовжити інсулінотерапію, антигіпертензивну та гіполіпідемічну терапію.

Результати та обговорення

Через труднощі діагностики та лікування коронарного синдрому у хворих на ЦД 2-го типу метою нашої роботи було показати клінічний перебіг поєднання ЦД та безболівої форми ІХС як приклад клінічного випадку. У цього пацієнта був високий ризик розвитку СС-ускладнень, а саме наявність артеріальної гіпертензії, ожиріння, недостатність фізичної активності, паління, гіперглікемія. У зв'язку з цим ми запідозрили ІХС, хоча об'єктивних причин для цього не було. І пацієнт з високим ризиком СС-ускладнень насторожив нас у плані безболівої ішемії. Таким чином, своєчасна діагностика та адекватне лікування дозволяють уникнути ускладнень ЦД 2-го типу й покращити якість і тривалість життя.

Висновки

Наявність ББІМ є поганим прогностичним фактором, який збільшує ризик СС-ускладнень та ризик раптової смерті. При ЦД 2-го типу ІХС часто маскується і залишається недиагностованою, що призводить до ускладнень та смерті, тому більше уваги до таких пацієнтів.

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

Список літератури

1. Daman M., Thabit H., Kiernan T., O'Neill J., Sreenan S. et al. A silent myocardial infarction in the diabetes outpatient clinic: case report and review of the literature. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2013. 130058. DOI: 10.1530/EDM-13-0058. PubMed PMID: 24616778; PubMed Central PMCID: PMC3921998.

2. Severino P., D'Amato A., Netti L. et al. Diabetes mellitus and ischemic heart disease: the role of ion channels. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018. 19(3). 802. DOI: 10.3390/ijms19030802. PubMed PMID: 29534462; PubMed Central PMCID: PMC5877663.

3. Camici P.G., D'Amati G., Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nature Reviews Cardiology*. 2015. 12(1). 48-62. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.160. PubMed PMID: 25311229.

4. Zabeen S., Hoque M., Rahman R. Silent myocardial ischemia and its association with microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *BSMMU J*. 2012. 5(1). 42-5. DOI: 10.3329/bsmmuj.v5i1.11016.

5. Kibel A., Selthofer-Relatic K., Drenjancevic I. et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *The Journal of International Medical Research*. 2017. 45(6). 1901-1929. DOI:

10.1177/0300060516675504. PubMed PMID: 28643578; PubMed Central PMCID: PMC5805190.

6. Yahagi K., Kolodgie F. D., Lutter C. et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017. 37(2). 191-204. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.306256. PubMed PMID: 27908890; PubMed Central PMCID: PMC 5269516.

Отримано/Received 26.04.2021

Рецензовано/Revised 05.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2021 ■

Information about authors

O.O. Prokhorova, Assistant at the department of propaedeutics of internal medicine and physical rehabilitation, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: elena.prokhorova@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5530-2319>

M.S. Brynza, PhD, head of the department of propaedeutics of internal medicine and physical rehabilitation, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: m.brynza@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8260-3600>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

O.O. Prokhorova, M.S. Brynza

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

Silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus: a clinical case

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus (DM) is an important medical, social, and economic problem due to the high prevalence of the disease, which often leads to disability and significantly increases mortality in elderly people. One of the causes of coronary heart disease (CHD) in patients with type 2 DM is autonomic cardiovascular neuropathy, which is characterized by damage to the autonomic nervous system and manifests itself in a varying clinical picture, including silent myocardial ischemia (SMI). The prevalence of SMI among patients with type 2 DM is much higher than in people without it. The purpose was to study the clinical case of a patient with type 2 DM and CHD, raise awareness of the prevalence and influence of type 2 DM on CHD progression by focusing on diagnostic research and treatment strategies. **Materials and methods.** The clinical case of the detected silent ischemia in a patient with type 2 DM was analyzed. The complaints were as following: high blood pressure, moderate shortness of breath during walking, pain, and numbness of the lower extremities. Anamnesis: type 2 DM over 20 years; endovascular stenting of the right common iliac artery due to obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities; hypertension over 10 years; obesity. Based on this data, CHD was suspected. **Results.** The Holter monitoring revealed rare episodes of reversible ischemic repolarization. ECG demonstrated the deviation of the electrical axis to the left, hypertrophy of the left ventricular myocardium, diffuse violation of repolarization processes. Ultrasound of the heart

found aortic atherosclerosis, left ventricular myocardial hypertrophy, a moderate decrease in myocardial contractility. Ultrasound of vessels of the lower extremities showed the signs of obliterating atherosclerosis with decompensation of peripheral blood flow. Coronary angiography demonstrated left coronary artery with critical subocclusions (90 %), right coronary artery with chronic occlusion in the middle segment (100 %). There was established the diagnosis: coronary heart disease (silent ischemia); diffuse stenotic atherosclerosis of the coronary artery (coronary angiography May 2019); arterial hypertension II stage, degree 2; HF II stage; II NYHA; type 2 diabetes mellitus, insulin-dependent, decompensated; obesity I stage; obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities (condition after endovascular stenting of the right common iliac artery on January 2018); chronic pancreatitis in remission, peptic ulcer of the duodenum (operated in 1981); chronic cholecystitis in remission. The treatment was prescribed: insulin therapy, nebivolol, eplerenone, candesartan, clopidogrel, rosuvastatin. Coronary artery bypass grafting is recommended. **Conclusions.** Thereby, timely diagnosis and adequate treatment can avoid complications of type 2 DM and improve quality and lifetime. With type 2 DM, CHD is often masked and remains undiagnosed, leading to complications and death, therefore more attention to such patients is needed.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; coronary heart disease; silent myocardial ischemia; insulin resistance

УДК 616-089.5-003.83:618.19-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237726>

Марцінів В.В.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Застосування пекторальної та паравертебральної блокади в хірургії злоякісних новоутворень молочної залози з позиції концепції швидкого відновлення

Резюме. *Актуальність.* Хірургічні втручання з приводу онкологічних захворювань молочної залози супроводжуються вираженим болем, підвищеною частотою післяопераційної нудоти і блювання (ПОНБ), що сповільнює активізацію в післяопераційному періоді. Регіонарні методи анестезії забезпечують краще знеболювання і можуть бути компонентом концепції швидкого відновлення після цих операцій. *Мета* дослідження: порівняти вплив пекторальної, паравертебральної блокади та системної анагезії на потребу в наркотичних анальгетиках, виникнення ПОНБ, початок прийому їжі та активізацію пацієнтів в постопераційному періоді хірургічних втручань з приводу новоутворень молочної залози. *Матеріали та методи.* У дослідження ввійшла 91 жінка після унілатеральної мастектомії або квадрантектomії з аксиллярною лімфодисекцією. Пацієнти були рандомізовані в три групи залежно від виду анестезії: виключно загальна анестезія (ЗА) (група контролю), ЗА та пекторальна блокада розчином ропівакаїну 0,375% 30 мл (група ПБ), ЗА та грудна паравертебральна блокада розчином ропівакаїну 0,5% (група ПВБ). Оцінювали потребу в наркотичних анальгетиках під час і після операції, виникнення ПОНБ, час до першого прийому їжі та активізації пацієнтів у післяопераційному періоді. *Результати.* Доза фентанілу під час операції становила в групі контролю 2,6 (2,07–3,62) мкг/кг/год, у групі ПБ — 2,3 (1,86–2,94) мкг/кг/год, у групі ПВБ — 1,9 (1,62–2,24) мкг/кг/год ($p = 0,003$). Кількість пацієнтів, які потребували знеболювання промедолом 2% після операції, у групі контролю становила 9 (31 %), у групі ПВБ — 8 (27 %) та в групі ПБ — 6 (19 %) ($p = 0,542$). Час до першого вставання з ліжка був 360 (150–360) хв, 170 (120–240) хв та 162,5 (120–240) хв ($p = 0,003$), а час до першого прийому їжі — 360 (240–360) хв, 165 (120–240) хв та 180 (120–220) хв ($p < 0,001$) у групах контролю, ПБ та ПВБ відповідно. Частота виникнення ПОНБ була найменшою в групі ПБ — 6 проти 27 і 31 % в групах ПВБ і контролю ($p = 0,027$) відповідно. *Висновки.* Найбільше переваг з позиції концепції швидкого відновлення після онкологічних втручань на молочній залозі серед досліджуваних методів анагезії має використання пекторальної блокади.

Ключові слова: грудна паравертебральна блокада; пекторальна блокада; хірургія молочної залози

Вступ

Рак молочної залози є найпоширенішим злоякісним новоутворенням серед жіночого населення України. У 2018 році загальна кількість випадків становила близько 15 тис. на рік [1]. Стандартний алгоритм лікування початкових, локалізованих та/або операбельних форм раку молочної залози вклю-

чає видалення новоутворення та біопсію сигнального лімфовузла із можливою подальшою аксиллярною лімфодисекцією [2].

Онкологічні операції на молочній залозі в економічно розвинутих країнах світу все частіше виконують в умовах хірургії одного дня. Рання виписка цих пацієнтів із стаціонару не погіршує результатів хірургії, про-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Марцінів Володимир Володимирович, лікар-анестезіолог відділення анестезіології та інтенсивної терапії Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами при Президенті України, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, вул. Академіка Заболотного, 21, м. Київ, 03143, Україна; e-mail: vovamart@yahoo.com, контактний телефон: +38 (066) 499-45-19.

For correspondence: Volodymyr Martsiniv, anesthesiologist of the surgical ICU, Clinical hospital "Feofaniya". PhD student at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Akademika Zabolotnoho st., 21, Kyiv, 03143, Ukraine; e-mail: vovamart@yahoo.com; contact tel.: +38 (066) 499-45-19.

Full list of author information is available at the end of the article.

те має економічні вигоди [3]. Відповідно, важливими факторами вчасної виписки хворого та попередження повернення його до стаціонара є контроль післяопераційного болю, нудоти й блювання та зменшення використання наркотичних анальгетиків [4].

Регіонарні техніки знеболювання забезпечують кращий контроль над гострим післяопераційним болем і зменшують потребу в наркотичних анальгетиках [5], що може також зменшувати частоту післяопераційної нудоти й блювання (ПОНБ) та прискорити активізацію пацієнтів. Є докази, що використання грудної паравертебральної (ПВБ) [6] та пекторальної блокади (ПБ) [7] у хірургії молочної залози знижує рівень післяопераційного болю та використання наркотичних анальгетиків порівняно з виключно загальною анестезією (ЗА). Це має настільки міцну доказову базу, що дозволило групі PROSPECT рекомендувати обидві блокади для періопераційного знеболювання хірургічних втручань на молочній залозі [8]. З іншого боку, відсутні чіткі дані переваги застосування однієї із цих блокад для зменшення потреби в опіоїдах під час та після операції. Частина досліджень показує, що використання ПБ зменшує потребу в наркотичних анальгетиках в післяопераційному періоді порівняно із ПВБ [9]. Інші дослідження показали перевагу анальгетичного ефекту ПВБ над ПБ [10]. Однак, як зазначають численні автори, виконання паравертебральної блокади пов'язане з можливими ускладненнями: пневмотораксом, брадикардією, гіпотензією, системною токсичною дією місцевих анестетиків, пункцією судин, радикалярними болями, синдромом Горнера [11–13]. Таким чином, згідно з літературними даними, з точки зору безпеки і простоти виконання пекторальної блокади може бути більш привабливим для цих операцій.

У літературі на даний час немає чіткої відповіді, як позначається пекторальна блокада на якості відновлення пацієнтів після операції. Згідно з дослідженням Y. Kamiya та співавт., використання ПБ не підвищувало комплексну оцінку за шкалою якості післяопераційного відновлення QoR-40 після мастектомії [14]. B. Versyck і співавт. показують у своїй роботі схожу оцінку за шкалою задоволеності анестезією у пацієнтів, яким виконували і не виконували ПБ [15]. Натомість A. Hassn і співавт. спостерігали статистично вірогідно вищий відсоток задоволених пацієнток, яким виконувалась ПБ, ніж без неї [16]. Дані з окремих досліджень свідчать, що пацієнтки, яким виконувалась ПБ, у перший день після операції краще їли [14], мали кращу якість сну в першу післяопераційну ніч [17] або нижчий рівень седативності в кімнаті пробудження [18]. Але в цих роботах головним чином вивчали анальгезію після операції і лише невеликою мірою приділяли увагу післяопераційному відновленню. Такі різномірні та місцями суперечливі дані потребують подальших досліджень впливу ПБ на післяопераційний період, адже із сучасними концепціями швидкого відновлення є необхідність раннього харчування, активізації та виписки зі стаціонару пацієнтів.

Мета роботи: порівняти вплив пекторальної та паравертебральної блокади й системної анальгезії на потребу в наркотичних анальгетиках під час та після операції,

виникнення ПОНБ, прийом їжі та активізацію пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді хірургічних втручань з приводу новоутворень молочної залози.

Матеріали та методи

Дослідження було проведене серед пацієнтів жіночої статі, які перебували на стаціонарному лікуванні в Центрі хірургії та онкохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» з 2017 по 2019 рік. Протокол дослідження узгоджений з етичною комісією (протокол № 8 від 23.10.2017). На участь в дослідженні пацієнти давали письмову та усну згоду. У дослідження були включені жінки віком від 18 до 80 років із ступенем анестезіологічного ризику ASA I–II, яким виконували планову унілатеральну модифіковану мастектомію за Маденом або квадрантектомію із аксиллярною лімфодисекцією.

Критеріями невиключення були: непереносимість місцевих анестетиків, запалення шкіри в місцях виконання блокади, вагітність, індекс маси тіла більше 35 кг/м², постійний прийом знеболювальних, наявність хронічного болю, попередня операція на цій грудній залозі, порушення гемостазу або прийом антикоагулянтів, доопераційна радіотерапія цієї залози, відмова пацієнта. Рандомізація пацієнтів здійснювалась методом запечатаних конвертів в три групи відповідно до методу анестезії.

У першій групі (група контролю) для анестезіологічного забезпечення операції використовували виключно загальну анестезію — тотальну внутрішньовенну анестезію розчином пропофолу та фентанілу.

У другій групі (група ПБ) перед операцією виконували пекторальну блокаду, після чого операція тривала в умовах загальної анестезії. Пекторальну блокаду виконували під контролем ультразвуку за методикою, описаною R. Blanco [19], в положенні пацієнта на спині. Зміщуючи ультразвуковий датчик від середини ключиці в бік пахви (рис. 1), на рівні 3–4-го ребра візуалізували великий і малий грудні м'язи, передній зубчастий м'яз (рис. 2). З дотриманням правил асептики, після знеболювання шкіри розчином лідокаїну 1%, технікою in-plane вводили голку Stimuplex D 50 мм (B. Braun Melsungen AG, Germany) і, гідропріпаруючи розчином 0,9% NaCl по 0,5 мл, ідентифікували простір між малим грудним і переднім зубчастим м'язами. У цей міофасціальний простір вводили 20 мл розчину ропівакаїну 0,375%. Після цього, підтягнувши голку так, щоб її кінчик розміщувався між малим і великим грудними м'язами, що підтверджували шляхом гідропріпарування розчином 0,9% NaCl, вводили в простір між цими м'язами 10 мл ропівакаїну 0,375%.

У третій групі (група ПВБ) перед операцією під ультразвуковим контролем виконували паравертебральну блокаду за методикою, запропонованою O'Riain [20], а далі проводили ЗА. З дотриманням правил асептики в позиції пацієнта сидячи розміщували датчик паралельно остистим відросткам хребта, у бік ураженої сторони (рис. 3). Після ідентифікації паравертебрального простору (ПВП) на рівні 3–4-го грудного хребця (рис. 4) та інфільтрації шкіри розчином лідокаїну 1%, технікою in-plane вводили голку Stimuplex D 50 мм в напрямку

паравертебрального простору. Після потрапляння кінчика голки в ПВП проводили аспіраційну пробу та повільно вводили розчин ропівакаїну 0,5% 20 мл.

Інші періопераційні процедури в трьох групах були однакові. Після надходження до операційної кімнати пацієнтам налагоджували периферичний венозний доступ і стандартний моніторинг. Внутрішньовенно вводили діазепам 5 мг та нестероїдний протизапальний

препарат (кетопрофен 100 мг). Після цього виконували відповідну блокаду, якщо пацієнт був рандомізований у групу ПВБ або ПБ. Методом знеболювання була тотальна внутрішньовенна анестезія. Індукція в ЗА пропофолом 2 мг/кг, фентанілом 1–2 мг/кг. Підтримка тотальної внутрішньовенної анестезії пропофолом шляхом постійної інфузії. Додаткові болюси фентанілу по 50 мкг вводились при рухових реакціях або



Рисунок 1. Місце введення голки для виконання пекторальної блокади за R. Blanco. Ультразвуковий датчик, вкритий стерильним чохлам, розміщений на рівні 3–4-го ребра на лінії від середини ключиці до пахви. Голка вводиться технікою in-plane

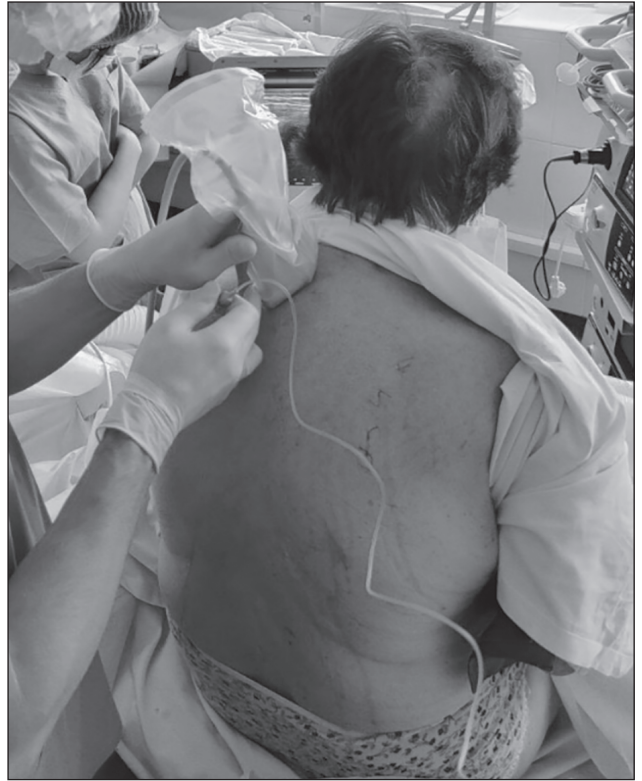


Рисунок 3. Місце введення голки для виконання паравертебральної блокади за O'Riain. Ультразвуковий датчик, вкритий стерильним чохлам, розміщений на рівні 3–4-го грудного хребця паралельно остистим відросткам з боку хірургічного втручання. Голка вводиться технікою in-plane

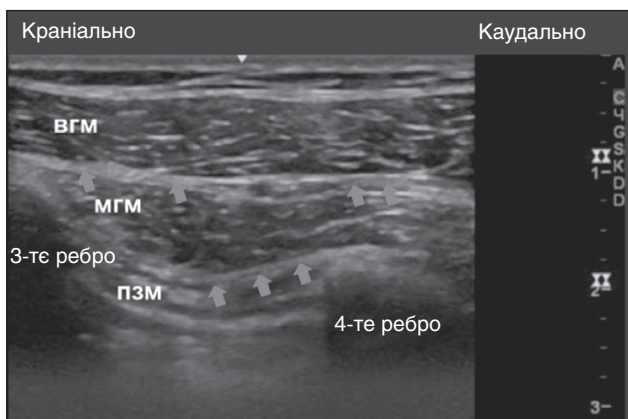


Рисунок 2. Соноанатомія пекторальної блокади. Анестетик вводиться в два міофасціальні простори: між малим і великим грудними м'язами та між малим грудним і переднім зубчастим м'язами (позначено червоними стрілками): ВГМ — великий грудний м'яз; МГМ — малий грудний м'яз; ПЗМ — передній зубчастий м'яз

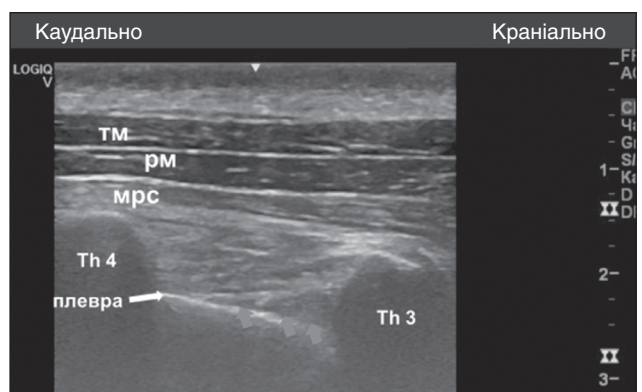


Рисунок 4. Соноанатомія паравертебральної блокади. Паравертебральний простір візуалізується як гіпоехогенна трикутна тінь (позначено червоними стрілками): Th3–4 — поперечні відростки третього та четвертого грудних хребців; тм — трапецієподібний м'яз; рм — ромбоподібний м'яз; мрс — м'яз — розгинач спини

збільшенні частоти серцевих скорочень, або підйомі середнього артеріального тиску більше ніж на 20 % від початкового. Якщо пацієнці виконувалась блокада, то індукція починалась через 20 хв після її виконання. У всіх пацієнтів прохідність дихальних шляхів підтримувалась встановленням ларингеальної маски, із подальшою штучною вентиляцією легень.

Після операції пацієнтів переводили для спостереження до відділення хірургії та онкохірургії. При середній і сильній інтенсивності болю або на вимогу пацієнта вводився кетопрофен внутрішньовенно 100 мг. Якщо після цього анагезія була недостатньою і біль залишався середнім і сильним (4–10 балів за цифровою рейтинговою шкалою болю), внутрішньом'язово вводили наркотичний анальгетик тримеперидин 20 мг (промедол 2% 1 мл).

У післяопераційному періоді фіксували час першого вставання пацієнта з ліжка та першого прийому рідини або їжі. Післяопераційну нудоту та блювання оцінювали за чотирьохбальною шкалою: 1 — немає нудоти, 2 — нудить, 3 — одноразове блювання, 4 — багаторазове блювання. Також фіксували ускладнення, що можуть бути пов'язані із блокадами.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою R-statistic, версія 3.4.0. (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для кількісних даних визначали нормальність розподілу. Для нормально розподілених даних визначали середнє значення (M), стандартне відхилення (σ) та похибку середнього

значення (m). Для даних з розподілом, відмінним від нормального, визначали медіану та 25-й і 75-й перцентилі. Для визначення різниці між групами для даних із розподілом, відмінним від нормального, використовували критерій Kruskal-Wallis. Якісні показники наведені у відсотках. Для їх порівняння використовували критерій хі-квадрат. Відмінність вважали значущою при $p < 0,05$. Для виявлення взаємозв'язків між якісними дихотомічними змінними застосовували визначення відношення шансів (Odds Ratio, OR).

Результати

Відповідно до критеріїв включення загалом в дослідження ввійшла 91 пацієнтка: до групи контролю — 29, до групи ПБ — 32, до групи ПVB — 30 пацієнток. Статистично вірогідної різниці між групами за віком, масою тіла, тривалістю операції, видом операції, ступенем анестезіологічного ризику не було ($p < 0,05$) (табл. 1).

Доза фентанілу, введеного під час операції, становила в групі ПБ 2,3 (1,86–2,94) мкг/кг/год, у групі ПVB — 1,9 (1,62–2,24) мкг/кг/год, що було статистично вірогідно менше порівняно з групою контролю — 2,6 (2,07–3,62) мкг/кг/год ($p = 0,003$) (рис. 5). Інтраопераційна доза введеного пропофолу як основного гіпнотика була статистично вірогідно ($p < 0,001$) вищою в групі загальної анестезії, ніж у групах ПБ і ПVB, і становила 8,8 (6,30–24,66) мг/кг/год, 5,9 (4,80–7,53) мг/кг/год та 5,9 (4,82–7,78) мг/кг/год відповідно (рис. 6).

Таблиця 1. Характеристика груп пацієнтів

Показник	Група ПБ	Група ПVB	Група контролю	P
Кількість пацієнтів	32	30	29	
Вік, роки	57,4 (± 11,32)	54,9 (± 11,31)	56,17 (± 12,33)	0,620
Маса тіла, кг	75,1 (± 12,94)	73,1 (± 12,29)	71,1 (± 13,36)	0,604
Мастектомії/квартантектomieї	13/19	11/19	12/17	0,928
ASA I/II	13/19	9/21	8/21	0,553
Тривалість операції, хв	103,0 (± 36,99)	114,8 (± 29,33)	96,9 (± 31,61)	0,068

Примітки: дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу, середнього значення та стандартного відхилення, а також у вигляді кількості пацієнтів і відсотків. Статистично значуще $p < 0,05$. ASA — American Society of Anaesthesiologists.

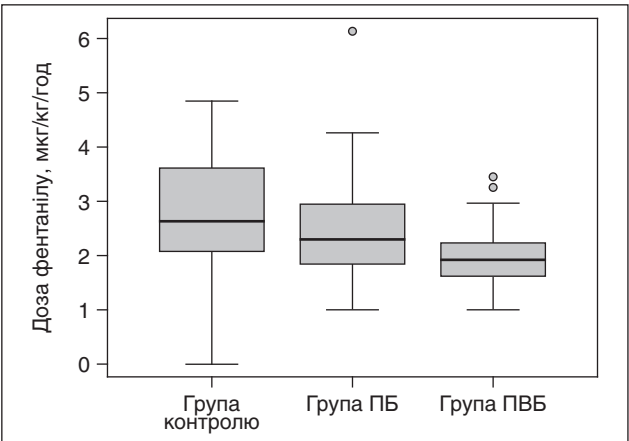


Рисунок 5. Доза фентанілу, введеного під час операції, залежно від виду анестезії

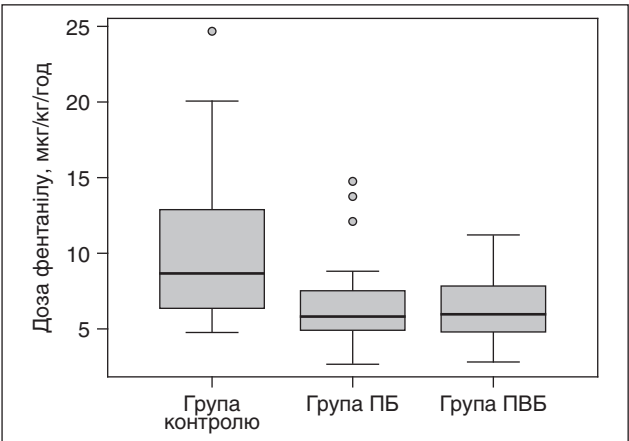


Рисунок 6. Доза пропофолу, введеного під час операції, залежно від виду анестезії

Кількість пацієнтів, які потребували знеболювання наркотичним анальгетиком (промедол 2%), у післяопераційному періоді була найбільша в групі контролю — 9 (31 %), менше в групі ПVB — 8 (27 %) та найменше в групі ПБ — 6 (19 %) ($p = 0,542$).

Самостійна післяопераційна активізація (вставання з ліжка, ходьба по палаті, самообслуговування тощо) пацієнтів, яким виконували ПБ, відбувалась через 170 (120–240) хв. У пацієток, яким виконували ПVB, — через 162,5 (120–240) хв, що було в 2 рази швидше, ніж в групі контролю, — 360 (150–360) хв, із статистичною вірогідністю ($p = 0,003$) (рис. 7).

Час до першого прийому рідини або їжі в післяопераційному періоді в групах ПБ і ПVB суттєво не відрізнявся і становив 165 (120–240) хв та 180 (120–220) хв, що було статистично значимо швидше порівняно із групою контролю, де перший прийом рідини був через 360 (240–360) хв ($p < 0,001$) (рис. 7).

Частота післяопераційної нудоти та блювання була різною в трьох групах, що мало статистичну вірогідність ($p = 0,027$). Частота виникнення ПОНБ в групі ПБ була найменшою і становила 6 % (2 пацієнти). В інших двох групах частота ПОНБ була статистично значущо вищою і становила в групі ПVB 27 % (8 пацієнтів), у групі контролю — 31 % (9 пацієнтів). Так, шанси виникнення ПОНБ в групі ПБ порівняно з групою контролю були в 6 разів менші (OR 0,15, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,02–0,85, $p = 0,018$), а порівняно з гру-

пою ПVB — у 5 разів менші (OR 0,19, 95% ДІ 0,02–1,07, $p = 0,04$) (рис. 8).

Спостерігалась різниця між групами за інтенсивністю ПОНБ (за шкалою від 1 до 4). Оцінку 3 бали (одноразове блювання) мали по одній пацієнтці в групі контролю та ПБ та дві пацієнтки в групі ПVB. Найвищої оцінки (4 бали — багаторазове блювання) не було в жодної пацієнтки із включених в дослідження (табл. 2).

Обговорення

У даному одноцентровому рандомізованому дослідженні було показано зменшення потреби в наркотичних анальгетиках під час та після операції, швидшу активізацію і швидший початок прийому їжі в післяопераційному періоді у пацієнтів, яким застосовувались пекторальна та паравертебральна блокади порівняно з виключно загальною анестезією. Також було виявлено нижчу частоту і силу ПОНБ у пацієнтів після застосування для аналгезії пекторальної блокади порівняно з паравертебральною і виключно загальною анестезією.

Зменшення потреби в наркотичних анальгетиках в періопераційному періоді у пацієнтів після виконання пекторальної або паравертебральної блокади порівняно зі системною аналгезією підтверджує дані, отримані в попередніх дослідженнях, що вивчали це питання [6, 7]. При порівнянні між собою груп, де застосовувалась регіонарна анестезія, менша потреба в фентанілі під час операції була в групі паравертебральної бло-

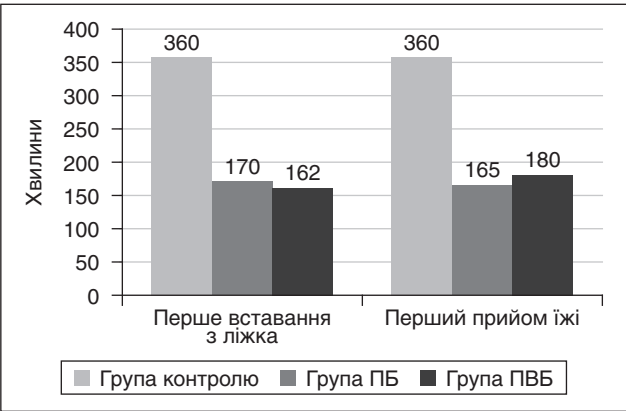


Рисунок 7. Час від закінчення операції до першого вставання з ліжка та до першого прийому їжі залежно від виду анестезії

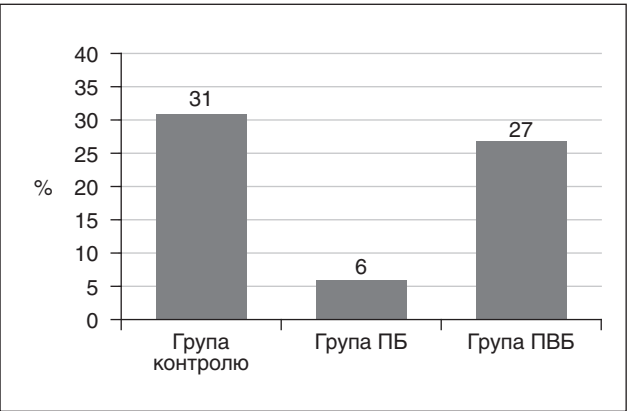


Рисунок 8. Частота виникнення післяопераційної нудоти та блювання залежно від виду анестезії

Таблиця 2. Знеболювання, активізація, прийом їжі та ПОНБ після різних видів анестезії

Показник	Контроль	ПБ	ПVB	P
Фентаніл під час операції, мкг/кг/год	2,6 (2,07–3,62)	2,3 (1,86–2,94)	1,9 (1,62–2,24)	0,003
Пропофол під час операції, мг/кг/год	8,8 (6,30–24,66)	5,9 (4,80–7,53)	5,9 (4,82–7,78)	< 0,001
Промедол після операції, кількість хворих (%)	9 (31)	6 (19)	8 (27)	0,542
Активізація, перше вставання з ліжка, хв	360 (150–360)	170 (120–240)	162,5 (120–240)	0,003
Перший прийом їжі, хв	360 (240–360)	165 (120–240)	180 (120–220)	< 0,001
ПОНБ, бали 1/2/3/4, кількість хворих	20/8/1/0	30/1/1/0	22/6/2/0	0,045
Частота виникнення ПОНБ, кількість хворих (%)	9 (31)	2 (6)	8 (27)	0,027

Примітки: дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу, а також у вигляді кількості пацієнтів і відсотків. Статистично значуще $p < 0,05$.

кади, що не мало статистичної значущості ($p < 0,05$). У післяопераційному періоді, навпаки, менша потреба в наркотичних анальгетиках була в групі пекторальної блокади — 19 проти 27 % ($p < 0,05$), що є свідченням сильнішого післяопераційного болю в групі ПVB. Тобто обидві блокади зіставні за своєю анальгетичною ефективністю, проте наявна тенденція кращого знеболювання під час операції у пацієнтів паравертебральною блокадою, а після операції — пекторальною.

Така різниця в результатах досліджень стосовно після- та інтраопераційного знеболювання може бути пов'язана із дещо різними зонами дії ПБ і ПVB. Анестетик при введенні в паравертебральний простір на рівні 3–4-го хребця поширюється більше в каудальному і менше в цефалічному напрямках [21] та блокує міжреберні нерви, відповідно, їх передні та бокові шкірні гілки, не поширюючись на нерви плечового сплетення і надключичні нерви. З однієї точки введення 25 мл 0,5% ропівакаїну, за даними Kulhari та співавт., викликало сенсорний блок у середньому 3 сегментів [22], а за даними Cheema та співавт. — 15 мл 0,5% бупівакаїну — 5 сегментів [23].

При виконанні ПБ і введенні анестетика між великим і малим грудними м'язами та між малим грудним і переднім зубчастим м'язами можна очікувати блокади від 4 до 6 латеральних шкірних гілок міжреберних нервів і 4 нервів плечового сплетення (*n. thoracodorsalis*, *n. thoracicus longus*, *nn. pectoralis lateralis* і *medialis*). Також важливим чинником є попадання анестетика в пахвинну ямку і знеболювання зони аксилярної лімфодисекції та міжреберно-плечових нервів. Зона іннервації передніх гілок міжреберних нервів не знеболюється. Blanco та співавт. описують поширення пекторальної блокади на 4 сегменти із мінливим поширенням до 6 [19]. За даними Kulhari та співавт., при введенні 15 мл анестетика сенсорний блок сягав 4 сегментів [22].

Від характеру поширеності анестетика залежить анальгетична ефективність блокад. Паравертебральна блокада не знеболювала ділянки аксилії й, очевидно, не знеболювала нижній край рани при великих операціях (мастектомія). А пекторальна блокада була ефективна для знеболювання аксилярної лімфодисекції і латеральної частини залози, але не знеболювала рану за поширення розрізу медіально та мінливо за поширення на нижні дерматомі. Таким чином, дія жодної з двох блокад не забезпечує анальгезію всієї ділянки хірургічного втручання на молочній залозі та анальгезія від блокад залежить від місця розміщення і поширеності розрізу, що для пекторальної блокади підтверджує дослідження D.H. Kim та співавт., де було виявлено більшу потребу в опіоїдах після операції при локалізації пухлини в медіальній половині молочної залози порівняно з латеральною [24]. Також краще знеболювання великих операцій, таких як мастектомія, забезпечується комбінацією ПVB і ПБ порівняно з лише однією з них [25].

Особливість виконання мастектомії та квадрантектомії, а саме невелика тривалість операції, поверхневі розрізи, малоінвазивність, сприяють тому, щоб пацієнти були мобільними в післяопераційному періоді. У даному дослідженні пацієнткам було рекомендоване яко-

мога раннє вставання з ліжка та початок харчування, що контролювалося середнім медперсоналом відділення хірургії. Але час вертикалізації та початку прийому рідини чи їжі пацієнтки обирали самостійно, за власними суб'єктивними відчуттями. Згідно з отриманими даними, використання як паравертебральної, так і пекторальної блокад порівняно з лише системною анальгезією дозволяло швидше вставати з ліжка та швидше починати харчуватися пацієнтам в післяопераційному періоді, що, ймовірно, пов'язане з кращим знеболюванням цих пацієнтів регіонарною анестезією, меншим використанням наркотичних анальгетиків та гіпнотиків в інтра- та післяопераційному періоді. Це, в свою чергу, призводило до зниження рівня післяопераційної сечації пацієнтів в групі ПБ і ПVB та зменшення післяопераційного болю, що обмежує рухи. Оскільки кількість пацієнтів, які отримували наркотичні анальгетики після операції, статистично не відрізнялась в трьох групах, а інтраопераційна доза фентанілу та пропофолу була значущо меншою в групах ПБ та ПVB порівняно із системною анестезією, очевидно, більший вплив на початок активізації та прийому їжі після цих видів операцій мало знеболювання під час операції. Порівнюючи між собою групи ПVB і ПБ, дещо швидшим прийом їжі був у пацієнтів після пекторальної блокади, що можна пояснити з вищою частотою нудоти в групі ПVB.

Частота ПОНБ була статистично вірогідно нижчою в групі ПБ порівняно з іншими. Це положення підтверджує результати попередніх досліджень. Так, у метааналізі, підсумовуючи результати 8 досліджень, J. Zhao та співавт. роблять висновок про статистично вірогідне зниження частоти ПОНБ при знеболюванні пекторальною блокадою порівняно з лише загальною анестезією ($OR = 0,64$, 95% ДІ 0,47–0,86, $p = 0,004$) [26].

Меншу частоту ПОНБ в групі пекторальної блокади порівняно з паравертебральною складно пояснити, але це спостерігалось і в деяких інших дослідженнях. Так, меншу її частоту після мастектомії у пацієнтів, яким виконували ПБ (10 %), порівняно з пацієнтами, яким виконували ПVB (17 %), відмічають в дослідженні S.M. El-Sheikh і співавт. [27]. Подібні результати при порівнянні застосування цих двох блокад для знеболювання мастектомії у 60 пацієнток отримав G. Annamalai та співавт., де частота ПОНБ становила в групі ПБ 16,7 %, а в групі ПVB — 30 % [28]. Хоча в рандомізованому проспективному дослідженні S.S. Wahba та співавт., де були включені пацієнти після мастектомії, не виявили статистично вірогідної різниці в частоті ПОНБ між ПБ і ПVB [9]. Слід зазначити, що, на відміну від більшості досліджень, у нашому дослідженні рутинно не застосовували перед операцією медикаментозну профілактику ПОНБ, а також не використовували інгаляційні анестетики, що також може мати вплив на частоту цього явища.

Дане дослідження має низку обмежень. У дослідженні виконували паравертебральний блок лише на одному рівні Th3–4, як і в більшості попередніх робіт, де порівнювали ефективність цих двох технік [9, 19, 27, 28]. Хоча знеболювальний ефект кращий, якщо паравертебральну блокаду виконувати на декількох рівнях [29].

Оцінка рівня глибини анестезії має деякі обмеження через те, що в роботі рутинно не використовувалася для визначення глибини седатції BIS-моніторинг. Глибину седатції оцінювали лише на основі клінічних даних: реакції вегетативної нервової системи та рухових реакцій пацієнток, що було можливе через відсутність міорелаксації.

Знеболювання наркотичними анальгетиками відбувалось на вимогу пацієнта, хоча більш об'єктивно використовувати для порівняння потреби в знеболюванні після операції пацієнт-контрольовану внутрішньовенну аналгезію.

У даному дослідженні ми оцінювали лише основні аспекти відновлення пацієнтів — вертикалізацію та прийом їжі. І не використовували комплексних шкал оцінки якості перебігу післяопераційного періоду, які в тому числі включають оцінку рівня седатції пацієнта в палаті. Це могло б дозволити більш різнобічно оцінити перебіг післяопераційного періоду.

Висновки

Таким чином, із досліджуваних методів аналгезії хірургічних втручань з приводу злоякісних новоутворень молочної залози для раннього післяопераційного періоду більше переваг має пекторальна блокада. Її застосування сприяє зменшенню використання наркотичних анальгетиків, прискорює активізацію та прийом їжі пацієнтами в післяопераційному періоді і знижує частоту ПОНБ. Це дозволяє зробити післяопераційний період комфортнішим для пацієнта та є важливою складовою концепції швидкого відновлення після операцій.

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

Список літератури

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру в Україні № 19. К., 2018. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/PDF_E/42-43-mol.pdf (дата звернення: 05.08.2018).
2. Matsumoto M., Flores E.M., Kimachi P.P. et al. Benefits in radical mastectomy protocol: a randomized trial evaluating the use of regional anesthesia. *Scientific RepoRts*. 2018. 8(7815). 1-9. doi: 10.1038/s41598-018-26273-z. PMID: 29777144; PMCID: PMC5959858.
3. Tan Y.Z., Lu X., Luo J. et al. Enhanced Recovery After Surgery for Breast Reconstruction: Pooled Meta-Analysis of 10 Observational Studies Involving 1,838 Patients. *Front. Oncol.* 2019 Jul 30. 9. 675. doi: 10.3389/fonc.2019.00675. PMID: 31417864; PMCID: PMC6682620.
4. Pek C.H., Tey J., Tan E.Y. Ambulatory surgery for the patient with breast cancer: current perspectives. *Open Access. Surgery*. 2016. 9. 65-70. doi: 10.2147/OAS.S97551.
5. Sittl R., Irnich D., Lang P.M. Update zur präemptiven Analgesie: Möglichkeiten und Grenzen der präoperativen Schmerztherapie [Update on preemptive analgesia: options and limits of preoperative pain therapy]. *Anaesthesist*. 2013 Oct. 62(10). 789-96. German. doi: 10.1007/s00101-013-2225-3. PMID: 24052051.
6. Schnabel A., Reichl S.U., Kranke P., Pogatzki-Zahn E.M., Zahn P.K. Efficacy and safety of paravertebral blocks in breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Anaesth.* 2010 Dec. 105(6). 842-52. doi: 10.1093/bja/aeq265. Epub 2010 Oct 14. Erratum in: *Br. J. Anaesth.* 2013 Sep. 111(3). 522. PMID: 20947592.
7. Hussain N., Brull R., McCartney C.J.L. et al. Pectoralis-II Myofascial Block and Analgesia in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2019 Sep. 131(3). 630-648. doi: 10.1097/ALN.0000000000002822. PMID: 31408448.
8. Jacobs A., Lemoine A., Joshi G.P., Van de Velde M., Bonnet F. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2020 May. 75(5). 664-673. doi: 10.1111/anae.14964. Epub 2020 Jan 26. PMID: 31984479; PMCID: PMC7187257.
9. Wahba S.S., Kamal S.M. Thoracic paravertebral block versus pectoral nerve block for analgesia after breast surgery. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2014. 30. 129-135. doi: 10.1016/j.egja.2013.10.006.
10. Syal K., Chandel A. Comparison of the post-operative analgesic effect of paravertebral block, pectoral nerve block and local infiltration in patients undergoing modified radical mastectomy: A randomised double-blind trial. *Indian J. Anaesth.* 2017 Aug. 61(8). 643-648. doi: 10.4103/ija.IJA_81_17. PMID: 28890559; PMCID: PMC5579854.
11. Lönqvist P.A., MacKenzie J., Soni A.K., Conacher I.D. Paravertebral blockade. Failure rate and complications. *Anaesthesia*. 1995 Sep. 50(9). 813-5. doi: 10.1111/j.1365-2044.1995.tb06148.x. PMID: 7573876.
12. Terkawi A.S., Tsang S., Sessler D.I. et al. Improving Analgesic Efficacy and Safety of Thoracic Paravertebral Block for Breast Surgery: A Mixed-Effects Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2015 Sep-Oct. 18(5). E757-80. PMID: 26431130.
13. Scherer R., Schmutzler M., Giebler R., Erhard J., Stöcker L., Kox W.J. Complications related to thoracic epidural analgesia: a prospective study in 1071 surgical patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1993 May. 37(4). 370-4. doi: 10.1111/j.1399-6576.1993.tb03731.x. PMID: 8322565.
14. Kamiya Y., Hasegawa M., Yoshida T., Takamatsu M., Koyama Y. Impact of pectoral nerve block on postoperative pain and quality of recovery in patients undergoing breast cancer surgery: A randomised controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018 Mar. 35(3). 215-223. doi: 10.1097/EJA.0000000000000762. PMID: 29227351.
15. Versyck B., van Geffen G.J., van Houwe P. Prospective double blind randomized placebo-controlled clinical trial of the pectoral nerves (Pecs) block type II. *J. Clin. Anesth.* 2017 Aug. 40. 46-50. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.054. PMID: 28625445.
16. Hassn A., Zanfaly H., Biomy T. Pre-emptive analgesia of ultrasound-guided pectoral nerve block II with dexmedetomidine-bupivacaine for controlling chronic pain after modified radical mastectomy. *Res. Opin. Anesth. Int. Care*. 2016. 3. 6-12. doi: 10.4103/2356-9115.184078.
17. Wang W., Song W., Yang C. et al. Ultrasound-Guided Pectoral Nerve Block I and Serratus-Intercostal Plane Block Alleviate Postoperative Pain in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy. *Pain Physician*. 2019 Jul. 22(4). E315-E323. PMID: 31337173.
18. Pandey R.K., Sharma A. et al. Pectoral nerve blocks to improve analgesia after breast cancer surgery: A prospective, randomized and controlled trial. *J. Clin. Anesth.* 2018 Mar. 45. 12-17.

doi: 10.1016/j.jclinane.2017.11.027. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29241077.

19. Blanco R., Fajardo M., Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2012 Nov. 59(9). 470-475. doi: 10.1016/j.redar.2012.07.003. PMID: 22939099.

20. O'Riain S.C., Donnell B.O., Cuffe T., Harmon D.C., Fraher J.P., Shorten G. Thoracic paravertebral block using real-time ultrasound guidance. *Anesth. Analg.* 2010 Jan 1. 110(1). 248-251. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c35906. PMID: 19933536.

21. Marhofer D., Marhofer P., Kettner S.C. et al. Magnetic resonance imaging analysis of the spread of local anesthetic solution after ultrasound-guided lateral thoracic paravertebral blockade: a volunteer study. *Anesthesiology.* 2013 May. 118(5). 1106-12. doi: 10.1097/ALN.0b013e318289465f. PMID: 23442752.

22. Kulhari S., Bharti N., Bala I., Arora S., Singh G. Efficacy of pectoral nerve block versus thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after radical mastectomy: a randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.* 2016 Sep. 117(3). 382-6. doi: 10.1093/bja/aew223. PMID: 27543533.

23. Cheema S.P., Ilesley D., Richardson J., Sabanathan S. A thermographic study of paravertebral analgesia. *Anaesthesia.* 1995 Feb. 50(2). 118-121. doi: 10.1111/j.1365-2044.1995.tb15092.x. PMID: 7710020.

24. Kim D.H., Kim S., Kim C.S. et al. Efficacy of Pectoral Nerve Block Type II for Breast-Conserving Surgery and Sentinel Lymph Node Biopsy: A Prospective Randomized Controlled Study. *Pain Res. Manag.* 2018 May 15. 2018. 4315931. doi: 10.1155/2018/4315931. PMID: 29861803; PMCID: PMC5976903.

25. Li N.L., Yu B.L., Hung C.F. Paravertebral Block Plus Thoracic Wall Block versus Paravertebral Block Alone for Analgesia of Modified Radical Mastectomy: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One.* 2016 Nov 9. 11(11). e0166227. doi: 10.1371/journal.pone.0166227. PMID: 27829018; PMCID: PMC5102399.

26. Zhao J., Han F., Yang Y., Li H., Li Z. Pectoral nerve block in anesthesia for modified radical mastectomy: A meta-analysis based on randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2019 May. 98(18). E15423. doi: 10.1097/MD.00000000000015423. PMID: 31045802; PMCID: PMC6504333.

27. El-Sheikh S.M., Fouad A., Bashandy G.N. et al. Ultrasound guided modified pectoral nerves block versus thoracic paravertebral block for perioperative analgesia in major breast surgery. *Medical Journal of Cairo University.* 2016. 84. 189-95. doi: 10.4103/sja.SJA_25_19. PMCID: PMC6753749. PMID: 31572077.

28. Annamalai G., Durairaj A.K., Kailasam K.R. Pectoral nerve block versus thoracic paravertebral block — Comparison of analgesic efficacy for postoperative pain relief in modified radical mastectomy surgeries. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.* 2017. 6. 4412-16. doi: 10.4103/ija.IJA_523_17.

29. Kasimahanti R., Arora S., Bhatia N., Singh G. Ultrasound-guided single- vs double-level thoracic paravertebral block for postoperative analgesia in total mastectomy with axillary clearance. *J. Clin. Anesth.* 2016 Sep. 33. 414-21. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.01.027. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27555203.

Отримано/Received 23.04.2021

Рецензовано/Revised 11.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.05.2021 ■

Information about author

Volodymyr Martyniv, anesthesiologist of the surgical ICU, Clinical hospital "Feofaniya", PhD student at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: vovamart@yahoo.com; contact tel.: +38 (066) 499-45-19, <https://orcid.org/0000-0002-3706-5284>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

V.V. Martyniv

Feofaniya Clinical Hospital of State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Efficacy of the pectoral nerve block type II and paravertebral block for enhanced recovery after breast cancer surgery

Abstract. Background. Breast cancer surgery is associated with severe postoperative pain and increased frequency of postoperative nausea and vomiting (PONV). It slows down patients' mobilization in the postoperative period. Regional anesthesia provides better analgesia and can be part of enhanced recovery after surgery. The purpose of this study is to compare the efficacy of the pectoral nerve block type II, paravertebral block, and systemic analgesia concerning the opioids consumption, PONV, time to first food intake, and mobilization of patients in the perioperative period of breast cancer surgery. **Materials and methods.** Ninety-one adult women after unilateral radical mastectomy or quadrantectomy with axillary dissection were enrolled and randomized into three groups depending on the type of anesthesia. The control group included only patients with general anesthesia (GA), pectoral block group — GA plus pectoral nerve block type II with ropivacaine 0.375% 30 ml, and paravertebral block (PVB) group — GA plus thoracic paravertebral block with ropivacaine 0.5% 20 ml. The evaluated variables included opioids consumption during and after surgery, the occurrence

of PONV, the time to the first feeding, and first mobilization in the postoperative period. **Results.** The dose of fentanyl during the operation was 2.6 (2.07-3.62) µg/kg/h in the control group, 2.3 (1.86-2.94) µg/kg/h in the PB group, 1.9 (1.62-2.24) µg/kg/h in the PVB group ($p = 0.003$). Nine patients (31 %) in the control group, 8 patients (27 %) in the PVB group, and 6 patients (19 %) in the PB group required analgesia with promedol 2% after surgery ($p = 0.542$). The time to getting out of bed in the control, PB and PVB groups was 360 (150–360) min, 170 (120–240) min, and 162.5 (120–240) min, respectively ($p = 0.003$), and the time to the first meal was 360 (240–360) min, 165 (120–240) min, and 180 (120–220) min, respectively ($p < 0.001$). The incidence of PONV was the lowest in the PB group — 6 vs. 27 vs. 31 % in the PVB and control groups, respectively ($p = 0.027$). **Conclusions.** Among studied methods of analgesia in breast cancer surgery, the pectoral nerve block type II has the greatest advantages for enhanced recovery after surgery.

Keywords: thoracic paravertebral block; pectoral nerve block; breast surgery

УДК 616.988-022.6:616.15-074

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237727>

Трихліб В.І.¹, Лисенко Т.І.¹, Єрошенко А.О.¹, Мартинчик О.С.¹, Беляєва К.П.¹, Цюрак Н.Р.¹, Невмержицький С.О.¹, Грушкевич В.В.², Самойленко О.І.², Кульова О.В.², Даниленко Ю.І.², Лисько В.І.², Боклан Ю.О.², Буракова Т.В.², Чуб І.В.², Насібуллін О.Х.², Шевельова Т.І.³, Попова С.С.³, Самойлова С.М.³, Чайка С.М.³, Голубенко О.С.³, Мороз А.В.⁴

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

² Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», м. Київ, Україна

³ Центральний госпіталь МВС, м. Київ, Україна

⁴ Центральна поліклініка МВС, м. Київ, Україна

Клініко-лабораторні прояви в тяжкохворих із COVID-19 та померлих

Резюме. У статті наведений огляд літератури стосовно симптомів, лабораторних показників крові тяжкохворих, які одужали, та померлих із новою коронавірусною інфекцією COVID-19. Лікарям при прогнозуванні перебігу хвороби слід враховувати таке: у перші 3 дні після госпіталізації у хворих, які одужали, дещо частіше реєструвались лейкоцитоз та лейкопенія, нормальна та збільшена кількість лімфоцитів, частіше виявляються хворі зі збільшеною кількістю паличкоядерних нейтрофілів, а у хворих, які в подальшому померли, частіше реєструвались нормоцитоз, гранулоцитоз, лімфопенія, тромбоцитопенія, більш висока швидкість осідання еритроцитів. Важливе значення при прогнозуванні має оцінка лабораторних показників у динаміці: у динаміці у хворих, які одужали, на 4–6-ту добу спостерігалось менш виражене зростання лейкоцитів і в подальшому, навпаки, їх зниження; на 4–6-ту добу перебування в стаціонарі відмічалось зниження кількості лімфоцитів із наступним їх зростанням; високі показники креатинфосфокінази на початку госпіталізації з 7–9-ї доби значно зменшились до референтних значень; із часу перебування в стаціонарі спостерігалось зменшення показників лактатдегідрогенази, середнє значення протромбінового індексу мало тенденцію до зниження, але в межах норми. У хворих, які померли, вже з 4–6-ї доби відмічаються зростання кількості лейкоцитів, зменшення рівня лімфоцитів, частіше реєструвалась тромбоцитопенія, яка зберігалась із часом, та її значне зменшення, особливо після 9-ї доби; у всі періоди спостереження були вищі показники швидкості осідання еритроцитів (медіана близько 30–40 мм/год); із 7-ї доби спостерігаються значні коливання максимальних показників креатинфосфокінази із суттєвим їх збільшенням; уже на початку госпіталізації дані хворі мали вищі показники лактатдегідрогенази порівняно з першою групою та зберігали свою перевагу протягом усіх періодів спостереження зі значними коливаннями максимальних значень; при порівнюванні даних хворих за періодами спостереження відмічались незначні коливання показників протромбінового індексу, які найчастіше реєструвались у близько 80 % хворих із подальшим збільшенням після 9-ї доби, але в межах норми, також на початку госпіталізації відмічались і значні коливання мінімальних значень протромбінового індексу до дуже низьких показників.

Ключові слова: нова коронавірусна інфекція; симптоми; лабораторні показники

Вступ

Нова коронавірусна інфекція COVID-19 протягом останніх двох років має велику актуальність для багатьох країн світу, що обумовлено як великим рівнем захворюваності, смертності, великим рівнем збитку для економіки, так і багатьма іншими причинами.

Дане захворювання має широкий спектр клінічних проявів та різні ступені тяжкості (від безсимптомного перебігу до проявів ураження багатьох органів, від субклінічних форм до край тяжких). Для даного захворювання характерні невідповідність його суб'єктивних проявів ступеню ураження внутрішніх органів, розви-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Трихліб Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, Українська військово-медична академія, вул. Ілленка, 24, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: v.tryhleb@gmail.com

For correspondence: Volodymyr Tryhlib, MD, PhD, Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Ilyenka st., 24, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: v.tryhleb@gmail.com

ток різноманітних ускладнень, які виникають як у період розпаду хвороби, так і в період реконвалесценції, що значно ускладнює проведення профілактичних заходів, діагностику та лікування.

Лікарі, дослідники проводять різноманітні дослідження з метою покращення діагностики, алгоритмів лікування. Серед них важливе місце посідають лабораторні дослідження.

Fei Zhou зі співавт. (2020) отримали такі лабораторні дані в тяжкохворих [1] (табл. 1).

За даними табл. 1, в осіб, які померли, частіше реєструвалися лейкоцитоз ($> 10 \times 10^9/\text{л}$), лімфопенія ($< 0,8 \times 10^9/\text{л}$), анемія, тромбоцитопенія ($< 100 \times 10^9/\text{л}$), гіпоальбумінемія, збільшення креатиніну ($> 133 \text{ мкмоль/л}$), ЛДГ, КФК, високочутливого

серцевого тропоніну I.

За іншими даними, лейкоцитоз реєструвався в 50 % пацієнтів, які померли, та в 4 %, які одужали, а лімфопенія — у 91 і 47 % відповідно [2].

Лімфопенія та серцево-судинні захворювання частіше реєструвалися у тяжких хворих та померлих [1].

Рівень АлАТ, АсАТ, креатиніну, КФК, ЛДГ, серцевого тропоніну I, NT-proBNP (N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону) був помітно вищим у померлих пацієнтів, ніж у тих, які одужували [2].

За даними дослідження Chih-Cheng Lai et al. (2020), отримані такі лабораторні показники у хворих із тяжкою пневмонією SARS-CoV-2 [3] (табл. 2).

Таблиця 1. Лабораторні дані в тяжкохворих при госпіталізації

Показники	Усього, n = 191	Не вижили, n = 54	Вижили, n = 137	p значення
Кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	6,2 (4,5–9,5)	9,8 (6,9–13,9)	5,2 (4,3–7,7)	$< 0,0001$
< 4	32 (17 %)	5 (9 %)	27 (20 %)	$< 0,0001$
4–10	119 (62 %)	24 (44 %)	95 (69 %)	
> 10	40 (21 %)	25 (46 %)	15 (11 %)	
Кількість лімфоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	1,0 (0,6–1,3)	0,6 (0,5–0,8)	1,1 (0,8–1,5)	$< 0,0001$
$< 0,8$	77 (40 %)	41 (76 %)	36 (26 %)	$< 0,0001$
Гемоглобін, г/л	128,0 (119,0–140,0)	126,0 (115,0–138,0)	128,0 (120,0–140,0)	0,30
Анемія	29 (15 %)	14 (26 %)	15 (11 %)	0,0094
Кількість тромбоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	206,0 (155,0–262,0)	165,5 (107,0–229,0)	220,0 (168,0–271,0)	$< 0,0001$
< 100	13 (7 %)	11 (20 %)	2 (1 %)	$< 0,0001$
Альбумін, г/л	32,3 (29,1–35,8)	29,1 (26,5–31,3)	33,6 (30,6–36,4)	$< 0,0001$
Креатинін $> 133 \text{ мкмоль/л}$	8/186 (4 %)	5 (9 %)	3/132 (2 %)	0,045
Лактатдегідрогеназа, Од/л	300,0 (234,0–407,0)	521,0 (363,0–669,0)	253,5 (219,0–318,0)	$< 0,0001$
> 245	123/184 (67 %)	53 (98 %)	70/130 (54 %)	$< 0,0001$
Креатинкіназа, Од/л	21,5 (13,0–72,4)	39,0 (19,5–151,0)	18,0 (12,5–52,1)	0,0010
> 185	22/168 (13 %)	11/52 (21 %)	11/116 (9 %)	0,038
Високочутливий серцевий тропонін I, пг/мл	4,1 (2,0–14,1)	22,2 (5,6–83,1)	3,0 (1,1–5,5)	$< 0,0001$
> 28	24/145 (17 %)	23/50 (46 %)	1/95 (1 %)	$< 0,0001$

Таблиця 2. Лабораторні дані трьох досліджень 278 пацієнтів із тяжкою пневмонією SARS-CoV-2 в Ухані, Китай

Лабораторні показники	Huang et al., n = 41	Chen et al., n = 99	Wang et al., n = 138
Кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	6,2 (4,1–10,5)	7,5 (3,6)	4,5 (3,3–6,2)
Кількість нейтрофілів, $\times 10^9/\text{л}$	5,0 (3,3–8,9)	5,0 (3,3–8,1)	3,0 (2,0–4,9)
Кількість лімфоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	0,8 (0,6–1,1)	0,9 (0,5)	0,8 (0,6–1,1)
Кількість тромбоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	164,5 (131,5–263,0)	213,5 (79,1)	163 (123–191)
АЧТЧ (діапазон)	27,0 (24,2–34,1)	27,3 (10,2)	31,4 (29,4–33,5)
ПЧ (s) (діапазон)	11,1 (10,1–12,4)	11,3 (1,9)	13,0 (12,3–13,7)
Креатинкіназа, Од/л	132,5 (62,0–219,0)	850 (51–184)	92 (56–130)
АлАТ, Од/л	32,0 (21,0–50,0)	39 (22–53)	24 (16–40)
АсАТ, Од/л	34 (26–48)	34 (26–48)	31 (24–51)
Загальний білірубін, ммоль/л	11,7 (9,5–13,9)	15,1 (17,3)	9,8 (8,4–11,1)
Креатинін, мкмоль/л	74,2 (57,5–85,7)	75,6 (25,0)	72 (60–87)
Лактатдегідрогеназа, Од/л	286 (242–408)	336 (260–447)	261 (182–403)

Результати дослідження Xi Jin et al. (2020) залежно від ураження шлунково-кишкового тракту наведені в табл. 3 [4].

У табл. 4 наведені інші лабораторні дані пацієнтів при госпіталізації (дані Fei Zhou зі співавт., 2020) [1].

У тих, хто не вижив, частіше реєструвались збільшені показники протромбінового часу (≥ 16 с), D-димеру (> 1 мкг/мл), феритину сироватки (> 300 мкг/л), ІЛ-6, прокальцитоніну ($\geq 0,5$ нг/мл).

За результатами даних досліджень, різниця в показниках між тими, хто одужав, та тими, хто помер, не була значущою за всі періоди спостереження, за винят-

ком 4-го дня після початку хвороби для D-димеру, ІЛ-6 та високочутливого серцевого тропоніну І. Показники рівня D-димеру були вищі в критично хворих або в летальних випадках [1]. Також і за іншими дослідженнями, показники D-димеру були помітно вищими в померлих пацієнтів, ніж у тих, які одужували [2].

Пацієнти, які отримували інвазивну штучну вентиляцію легень, частіше були чоловіками, з ожирінням, мали підвищені печінкові проби та маркери запалення (феритин, D-димер, С-реактивний білок (СРБ) та прокальцитонін) [5]. Збільшення феритину спостерігається при несприятливому перебігу захворювання [6].

Таблиця 3. Лабораторна характеристика хворих із COVID-19 із ураженням ШКТ та без нього

Критерії	Хворі з ураженням ШКТ	Хворі без ураження ШКТ	p
Кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	4,85 (3,80–6,34)	4,70 (3,76–5,90)	0,406
Нейтрофіли, $\times 10^9/\text{л}$	3,14 (2,60–4,70)	2,90 (2,13–3,91)	0,014
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	0,97 (0,73–1,30)	1,20 (0,90–1,60)	0,001
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	183 (141–216)	177 (146–218)	0,559
Гемоглобін, г/л	135,5 (127,0–149,3)	138,0 (128,0–151,0)	0,395
Міжнародний нормалізований коефіцієнт	1,03 (0,97–1,15)	1,02 (0,97–1,08)	0,145
Альбумін, г/л	40,13 (35,95–42,60)	41,50 (38,63–43,76)	0,039
АлАТ, Од/л	25,0 (15,75–38,47)	21,5 (15,0–32,8)	0,203
АсАТ, Од/л	29,35 (20,87–38,62)	24,4 (19,0–32,0)	0,02
Натрій сироватки, ммоль/л	137,65 (134,98–139,30)	138,33 (136,18–140,15)	0,016
Калій сироватки, ммоль/л	3,78 (3,50–4,10)	3,83 (3,60–4,11)	0,145
Сечовина сироватки, ммоль/л	3,35 (2,75–4,50)	3,80 (3,04–4,60)	0,074
Креатинін сироватки, мкмоль/л	66,0 (56,20–75,25)	66,0 (56,0–78,0)	0,577
КФК, Од/л	73,0 (52,75–106,25)	70,0 (47,0–107,0)	0,287
ЛДГ, Од/л	229,0 (170,0–316,75)	210,0 (169,0–257,50)	0,127
Цукор крові, ммоль/л	5,95 (5,19–7,92)	5,80 (5,0–7,04)	0,144
Прокальцитонін, нг/мл	0,06 (0,03–0,09)	0,05 (0,04–0,07)	0,589
СРБ, мг/л	15,69 (4,81–23,95)	7,90 (2,60–19,55)	0,003

Таблиця 4. Лабораторні дані пацієнтів при госпіталізації

Показники	Усього, n = 191	Померли, n = 54	Одужали, n = 137	p значення
Протромбіновий час, с	11,6 (10,6–13,0)	12,1 (11,2–13,7)	11,4 (10,4–12,6)	0,004
< 16	171/182 (94 %)	47 (87 %)	124/128 (97 %)	0,016
≥ 16	11/182 (6 %)	7 (13 %)	4/128 (3 %)	
D-димер, мкг/мл	0,8 (0,4–3,2)	5,2 (1,5–21,1)	0,6 (0,3–1,0)	< 0,0001
$\leq 0,5$	55/172 (32 %)	4 (7 %)	51/118 (43 %)	< 0,0001
> 0,5 до ≤ 1	45/172 (26 %)	6 (11 %)	39/118 (33 %)	
> 1	72/172 (42 %)	44 (81 %)	28/118 (24 %)	
Феритин сироватки, мкг/л	722,0 (377,2–1435,3)	1435,3 (728,9–2000,0)	503,2 (264,0–921,5)	< 0,0001
> 300	102/128 (80 %)	44/46 (96 %)	58/82 (71 %)	0,0008
ІЛ-6, пг/мл	7,4 (5,3–10,8)	11,0 (7,5–14,4)	6,3 (5,0–7,9)	< 0,0001
Прокальцитонін, нг/мл	0,1 (0,1–0,1)	0,1 (0,1–0,5)	0,1 (0,1–0,1)	< 0,0001
< 0,1	114/164 (70 %)	19/51 (37 %)	95/113 (84 %)	< 0,0001
$\geq 0,1$ до < 0,25	30/164 (18 %)	16/51 (31 %)	14/113 (12 %)	
$\geq 0,25$ до < 0,5	6/164 (4 %)	3/51 (6 %)	3/113 (3 %)	
$\geq 0,5$	14/164 (9 %)	13/51 (25 %)	1/113 (1 %)	

За рекомендаціями, прогностичними лабораторними маркерами є: тромбоцитопенія (помірна, більш виражена при тяжкому перебігу та в померлих); зростання D-димеру в 3–4 рази, подовження протромбінового часу, особливо при тяжкому перебігу (зниження відсотка протромбіну), збільшення фібриногену. У той же час при визначенні показників D-димеру слід враховувати і вікові особливості: D-димер підвищується після 50 років (при хронічних захворюваннях). Розрахунок вікового рівня верхньої межі референтного інтервалу: $\text{вік} \times 0,01 \text{ мкг/мл}$ (при вимірюванні в одиницях FEU). У вагітних, при фізіологічному перебігу, характерним є підвищення D-димеру.

Рівень СРБ корелює з тяжкістю перебігу, поширеністю запальної інфільтрації і прогнозом при пневмонії. Рівень СРБ, ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α , швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) зростає під час хвороби, знижується при одужанні. Пацієнти, які потребують госпіталізації, мають значно вищі рівні ІЛ-6, ІЛ-10 та TNF- α і знижену кількість CD4 і CD8 T-клітин. Рівень ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α корелює з кількістю CD4 і CD8, асоційованих із лімфопенією [6].

Вчені з Університету Джорджа Вашингтона визначили біомаркери, що означають підвищений ризик смерті від COVID-19: інтерлейкін-6, D-димер, C-реактивний білок, лактатдегідрогеназа, феритин. Найбільший ризик смерті мав місце тоді, коли рівень ЛДГ був більше 1200 Од/л, а рівень D-димеру — вище 3 нг/мл.

При оцінюванні стану хворого слід враховувати наявність і лабораторних ознак цитокінового шторму, про який свідчать: лейкопенія, виражена лімфопенія, зниження кількості моноцитів, еозинофілів і базофілів крові, зниження кількості T- і B-лімфоцитів, високі показники ІЛ-6 ($> 40 \text{ пг/мл}$), підвищення рівня СРБ більше 75 мг/л, феритину, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, значне підвищення рівня D-димеру (в 4 рази і більше порівняно з референтним значенням) або його швидке наростання, підвищення рівня продуктів деградації фібрину, гіперфібриногенемія, нормальний або вкорочений протромбіновий й активований частковий тромбoplastиновий час, нормальний рівень антитромбіну III [6].

Гіперзапалення при COVID-19 може маніфестувати: із цитопенією (тромбоцитопенія і лімфопенія), коагулопатією (тромбоцитопенія, гіпофібриногенемія і підвищення D-димеру крові), пошкодженням тканин/гепатитом (підвищення рівня ЛДГ й амінотрансфераз сироватки крові) й активацією макрофагів/гепатоцитів (підвищення рівня феритину сироватки крові).

Лабораторними показниками прогресуючого синдрому активації макрофагів є: дво-трипаросткова цитопенія, зростання рівня феритину, СРБ, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, гіпонатріємія, гіпофібриногенемія, зниження рівня антитромбіну III, пролонгування протромбінового часу й активованого часткового тромбoplastинового часу.

Згідно з рекомендаціями, при розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому кожні 48–72 год до стійкого отримання негативних рівнів необхідно визначати: ІЛ-6, D-димер, феритин, фібриноген, C-реактивний білок, тригліцериди, ЛДГ [6].

З урахуванням того, що розвиток серцево-судинних ускладнень при COVID-19 супроводжується лімфопенією, тромбоцитопенією, підвищенням СРБ, МВ-фракції КФК, високочутливого тропоніну і NT-proBNP (N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону), для виявлення пацієнтів групи ризику необхідним є: регулярний контроль тропоніну (щодня у ВРІТ, через день у стаціонарних пацієнтів), контроль NT-proBNP як маркера міокардіального стресу. У пацієнтів зі зростаючою задишкою і NT-proBNP $\geq 2000 \text{ пг/мл}$ відзначені найвищий ризик і пріоритет для огляду і госпіталізації у ВРІТ, при значеннях $400 \leq \text{NT-proBNP} < 2000 \text{ пг/мл}$ пацієнти належать до групи з проміжним ризиком [6].

Рівень АлАТ, АсАТ (у 52 %), лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, серцевого тропоніну I, NT-proBNP (N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону) та D-димеру був помітно вищий у померлих пацієнтів, ніж у тих, хто одужав. Концентрації альбуміну були значно нижчі в померлих пацієнтів, ніж у пацієнтів, які одужали. У 65 % померлих пацієнтів і в 14 % хворих, які видужали, розвинулася гіпоальбумінемія ($< 32 \text{ г/л}$). Концентрації азоту сечовини в крові, креатиніну, калію, тригліцеридів, КФК, ЛДГ були значно вищі в померлих пацієнтів, ніж у пацієнтів, які одужали. Концентрації серцевого тропоніну I і NT-proBNP (N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону) були помітно вищі в померлих пацієнтів (40,8 і 800,0 пг/мл), ніж у тих, хто видужав (3,3 і 72,0 пг/мл), у деяких померлих серцевий тропонін I був понад 1000 пг/мл і навіть вище 10 000 пг/мл. У померлих частіше відзначалися підвищені концентрації серцевого тропоніну I і NT-proBNP (N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону) (у 72 і 85 %), ніж у тих, хто видужав (у 14 і 18 %). Середній час протромбіну значно більший у померлих пацієнтів, активований частковий час тромбoplastину був порівняним в обох групах. Концентрації D-димеру помітно вищі в померлих — 4,6 мкг/мл, у тих, хто одужав, — 0,6 мкг/мл. У 35 % із померлих і у 2 % хворих, які одужали, концентрації D-димеру вище 21 мкг/мл. Концентрації прокальцитоніну, СРБ і феритину, ШОЕ були значно вищі в померлих пацієнтів, ніж у пацієнтів, які одужали. У 36 % померлих і 2 % хворих, які одужали, прокальцитонін був 0,5 нг/мл і вище. Концентрації ТТГ і Т3 були значно нижчі в померлих (0,7 мМО/мл і 2,8 пмоль/л), ніж у тих, хто одужав (1,4 мМО/мл і 4,3 пмоль/л). У померлих частіше реєструвалися гіперкаліємія і гіпернатріємія. Концентрації сироваткових IgA, IgG і IgM істотно відрізнялися між двома групами, комплекменту 3 і 4 — були помітно нижчими в померлих пацієнтів, а концентрація ІЛ-2, -6, -8, -10, фактора некрозу пухлини α була значно вищою в померлих. 86 % із померлих та 50 % із тих, хто одужав, мали протеїнурію, 82 % із померлих і 38 % із тих, хто одужав, мали мікроскопічну гематурію.

На жаль, не відомо, на якому етапі хвороби отримані вищевказані лабораторні показники, коли відбуваються їх зміни, щоб лікарі могли їх врахувати при оцінці ступеня тяжкості та прогресуванні перебігу хвороби.

Метою нашого дослідження було проведення обстеження хворих, які лікувались у відділенні реанімації та інтенсивної терапії з приводу нової коронавірусної хвороби COVID-19.

Матеріали та методи

Проведений аналіз даних 34 медичних карт стаціонарних хворих — осіб, які лікувались у відділенні реанімації та інтенсивної терапії з приводу нової коронавірусної хвороби COVID-19 у Центральному госпіталі МВС та НВМКЦ «ГВКГ». Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми Statistica. З урахуванням того, що більшість показників мала тип розподілу, відмінний від параметричного, кількісні ознаки були представлені у вигляді медіани та міжквартильного розмаху (25 %; 75 %).

Результати та їх обговорення

Наводимо результати попередніх досліджень стосовно тяжкохворих із приводу нової коронавірусної хвороби COVID-19.

Серед 34 хворих, які лікувались у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, чоловіки становили 25 осіб (73,5 %), жінки — 9 (26,5 %), серед даних хворих та тих, які одужали, чоловіки становили 10 (62,5 %), жінки — 6 (37,5 %) ($p = 0,166$), а серед померлих чоловіки — 15 (83,3 %), жінки — 3 (16,7 %) ($p = 0,0094$). Тобто серед померлих статистично більше було чоловіків.

Середній вік усіх хворих, які перебували на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, був 62 роки ($Q_{25} = 50$, $Q_{75} = 69$), $\min = 24$ роки, $\max = 94$ роки, у тих хворих, які одужали, — 54 роки ($Q_{25} = 47,5$, $Q_{75} = 61,5$), $\min = 24$ роки, $\max = 73$ роки, у тих пацієнтів, які померли, — 67 років ($Q_{25} = 62$, $Q_{75} = 80$), $\min = 43$ роки, $\max = 94$ роки.

Середня кількість ліжко-днів всіх категорій хворих, які перебували у ВРІТ, становила 10 ($Q_{25} = 7$, $Q_{75} = 21$), $\min = 3$ дні, $\max = 29$ днів, у тих пацієнтів, які одужали, — 18,5 дня ($Q_{25} = 9,5$, $Q_{75} = 22,5$), $\min = 7$ днів, $\max = 29$ днів, у тих хворих, які померли, — 7,5 дня ($Q_{25} = 4$, $Q_{75} = 15$), $\min = 3$ дні, $\max = 28$ днів.

Середній день, на який були госпіталізовані хворі, які перебували у ВРІТ, був 6-й ($Q_{25} = 3$ -й, $Q_{75} = 7$ -й), $\min = 1$ -й день, $\max = 19$ -й день, у тих хворих, які одужали, — 6,5 дня ($Q_{25} = 3,5$, $Q_{75} = 9,5$), $\min = 1$, $\max = 12$ днів, у пацієнтів, які померли, — 5 днів ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 7$), $\min = 2$ дні, $\max = 19$ днів.

Тривалість лихоманки до госпіталізації у всіх категорій хворих у середньому була 5 днів ($Q_{25} = 2$, $Q_{75} = 7$), $\min = 0$ днів, $\max = 19$ днів, у тих, хто одужав, — $Me = 5,5$ дня ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 7,5$), $\min = 0$ днів, $\max = 10$ днів, у тих, хто помер, — $Me = 2$ дні ($Q_{25} = 2$, $Q_{75} = 7$), $\min = 0$ днів, $\max = 19$ днів.

Характер температури до госпіталізації у всіх категорій хворих був таким (дані зібрані при зборі анамнезу захворювання): нормальна — у 4 (11,8 %), субфебрильна — у 13 (38,2 %), фебрильна — у 13 (38,2 %), піретична — у 4 (11,8 %); у тих, хто одужав: нормальна — у 1 (6,25 %), субфебрильна — у 5 (31,25 %), фебрильна — у

9 (56,25 %), піретична — у 1 (6,25 %); у тих, хто помер: нормальна — у 3 (16,6 %), субфебрильна — у 8 (44,4 %), фебрильна — у 5 (27,8 %), піретична — у 2 (11,1 %).

Температура при госпіталізації у всіх категорій хворих у середньому була 37,4 °C ($Q_{25} = 36,9$, $Q_{75} = 38,2$), $\min = 36$ °C, $\max = 39,5$ °C, у тих, хто одужав, — $Me = 37,65$ °C ($Q_{25} = 37,05$, $Q_{75} = 38,85$), $\min = 36,4$ °C, $\max = 39,5$ °C, у тих, хто помер, — $Me = 37,2$ °C ($Q_{25} = 36,8$, $Q_{75} = 37,7$), $\min = 36$ °C, $\max = 39,5$ °C.

Тривалість лихоманки в стаціонарі у всіх категорій хворих становила в середньому 5 днів ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 8$), $\min = 0$ днів, $\max = 16$ днів, у тих, хто одужав, — $Me = 6$ днів ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 8$), $\min = 0$ днів, $\max = 16$ днів, у тих, хто помер, — $Me = 4$ дні ($Q_{25} = 2$, $Q_{75} = 10$), $\min = 1$ день, $\max = 15$ днів. Тривалість субфебрильної температури в стаціонарі у всіх категорій хворих була в середньому 4 дні ($Q_{25} = 1$, $Q_{75} = 6$), $\min = 0$ днів, $\max = 14$ днів, у тих, хто одужав, — $Me = 3,5$ днів ($Q_{25} = 1,5$, $Q_{75} = 6$), $\min = 0$ днів, $\max = 12$ днів, у тих, хто помер, — $Me = 4$ дні ($Q_{25} = 1$, $Q_{75} = 5$), $\min = 0$ днів, $\max = 14$ днів. Тривалість фебрильної температури в стаціонарі у всіх категорій хворих була в середньому 2 дні ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 3$), $\min = 0$ днів, $\max = 5$ днів, у тих, хто одужав, — $Me = 3,5$ днів ($Q_{25} = 1,5$, $Q_{75} = 6$), $\min = 0$ днів, $\max = 12$ днів, у тих, хто помер, — $Me = 1$ день ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 3$), $\min = 0$ днів, $\max = 8$ днів. Тривалість піретичної температури в стаціонарі у всіх категорій хворих була в середньому 0 днів ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 0$), $\min = 0$ днів, $\max = 4$ доби, у тих, хто одужав, — 0 днів ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 0$), $\min = 0$ днів, $\max = 1$ доба, у тих, хто помер, — $Me = 0$ днів ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 0$), $\min = 0$ днів, $\max = 4$ доби.

Частота дихання при госпіталізації у всіх категорій хворих була в середньому 19/хв ($Q_{25} = 18$, $Q_{75} = 24$), $\min = 16$ /хв, $\max = 40$ /хв, у тих, хто одужав, — $Me = 19,5$ /хв ($Q_{25} = 18$, $Q_{75} = 22,5$), $\min = 16$ /хв, $\max = 28$ /хв, у тих, хто помер, — $Me = 18,5$ /хв ($Q_{25} = 18$, $Q_{75} = 24$), $\min = 16$ /хв, $\max = 40$ /хв. У всіх категорій хворих частота дихання до 20/хв була у 18 осіб (58,8 %), від 20 до 24 — у 11 (32,4 %), від 25 до 30 — у 3 (8,8 %), 30 і більше — у 2 (5,9 %) хворих; у тих, хто одужав, частота дихання до 20/хв відмічалась у 8 осіб (50 % хворих), від 20 до 24 — у 6 (37,5 %), від 25 до 30 — у 2 (12,5 %); у тих, хто помер, частота дихання до 20/хв спостерігалась у 10 осіб (55,6 % хворих), від 20 до 24 — у 5 (27,8 %), від 25 до 30 — у 1 (5,6 %), 30 і більше — у 2 (11,1 %) хворих.

Частота пульсу при госпіталізації у всіх категорій хворих становила в середньому 81/хв ($Q_{25} = 78$, $Q_{75} = 97$), $\min = 48$ /хв, $\max = 150$ /хв; у тих, хто одужав, — $Me = 80$ /хв ($Q_{25} = 77$, $Q_{75} = 95$), $\min = 48$ /хв, $\max = 150$ /хв; у тих, хто помер, — $Me = 88$ /хв ($Q_{25} = 79$, $Q_{75} = 100$), $\min = 60$ /хв, $\max = 150$ /хв. У тих, хто одужав, при госпіталізації брадикардія була у 1 (6,25 %) хворого, норма — у 50 %, тахікардія — у 7 (43,75 %) хворих (до 100/хв — у 25 %, більше 100/хв — у 18,75 %); у тих, хто помер: брадикардії не було, норма — у 44,4 %, тахікардія — у 10 (55,6 %) хворих (до 100/хв — у 27,8 %, більше 100/хв — у 27,8 %).

Сатурація при госпіталізації у всіх категорій хворих була в середньому 91,5 % ($Q_{25} = 82,5$, $Q_{75} = 95,5$), $\min = 45$ %, $\max = 98$ %; у хворих, які одужали, —

Me = 95 % ($Q_{25} = 90$, $Q_{75} = 96$), min = 83 %, max = 98 %; у хворих, які в подальшому померли, — Me = 86 % ($Q_{25} = 80$, $Q_{75} = 94$), min = 45 %, max = 97 %.

За даними табл. 5, у перші 3 дні після госпіталізації у хворих, які одужали, дещо частіше реєструвались лейкоцитоз та лейкопенія, нормальна та збільшена кількість лімфоцитів, була більша кількість хворих зі збільшеною кількістю паличкоядерних нейтрофілів, а у хворих, які померли, частіше реєструвались нормоцитоз, гранулоцитоз, лімфопенія, тромбоцитопенія, вища ШОЕ.

На рис. 1 наведена динаміка кількості лейкоцитів у всіх категорій тяжкохворих залежно від терміну перебування в стаціонарі. Видно, що з часом спостерігається зростання їх кількості.

Якщо у хворих, які померли, із часом спостерігається зростання кількості лейкоцитів (рис. 3) уже з 4–6-ї доби, то у хворих, які одужали, на 4–6-ту добу спостерігалось менш виражене їх зростання і в подальшому, навпаки, їх зниження (рис. 2).

У хворих, які одужали, на 4–6-ту добу перебування в стаціонарі спостерігалось зниження кількості лімфо-

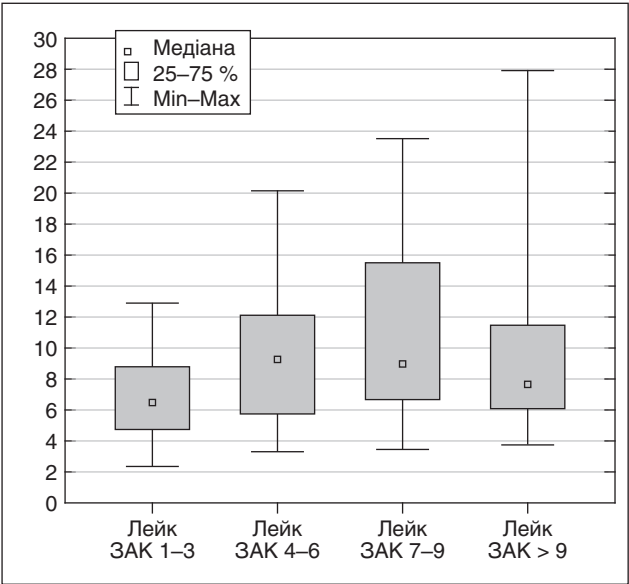


Рисунок 1. Динаміка кількості лейкоцитів у всіх категорій тяжкохворих залежно від терміну перебування в стаціонарі

Таблиця 5. Показники крові у хворих з новою коронавірусною хворобою COVID-19 у перші три дні госпіталізації

Показники		Усі хворі	Хворі, які одужали	Хворі, які померли
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л		Me = 6,4 (Q ₂₅ = 4,8, Q ₇₅ = 8,8), min = 2,4, max = 12,9	Me = 5,5 (Q ₂₅ = 4,45, Q ₇₅ = 9,65), min = 2,4, max = 12,9	Me = 6,55 (Q ₂₅ = 4,8, Q ₇₅ = 8,8), min = 2,4, max = 12,8
Лейкоцитоз	n (%)	8 (23,5)	4 (25)	4 (22,2)
Норма		18 (52,9)	8 (50)	11 (61,1)
Лейкопенія		8 (23,5)	4 (25)	4 (22,2)
Лімфоцити, %		Me = 17,4 (Q ₂₅ = 9,8, Q ₇₅ = 27,2), min = 7, max = 54	Me = 22,8 (Q ₂₅ = 9,8, Q ₇₅ = 30,5), min = 7, max = 54	Me = 12,05 (Q ₂₅ = 9, Q ₇₅ = 25), min = 7, max = 35,3
Лімфоцитоз	n (%)	2 (5,9)	2 (12,5)	0
Норма		15 (44,1)	8 (50)	7 (38,9)
Лімфопенія		17 (50)	6 (35,5)	11 (61,1)
Гранулоцити, %		Me = 77,4 (Q ₂₅ = 68,3, Q ₇₅ = 87), min = 53,8, max = 91,8	Me = 73,7 (Q ₂₅ = 68,3, Q ₇₅ = 88,5), min = 53,8, max = 91,8	Me = 83,8 (Q ₂₅ = 67,7, Q ₇₅ = 87), min = 55,6, max = 87
Гранулоцитоз	n (%)	23 (67,6)	10 (62,5)	13 (72,2)
Норма		11 (32,4)	6 (37,5)	5 (27,8)
Гранулоцитопенія		0	0	0
Паличкоядерні нейтрофіли		Me = 12 (Q ₂₅ = 7, Q ₇₅ = 19), min = 2, max = 54	Me = 19 (Q ₂₅ = 13, Q ₇₅ = 22), min = 5, max = 54	Me = 10 (Q ₂₅ = 6, Q ₇₅ = 13,5), min = 2, max = 20
Кількість хворих зі збільшеною кількістю паличкоядерних нейтрофілів, n (%)		27 (79,4)	13 (81,25)	14 (77,8)
Тромбоцити		Me = 188,5 (Q ₂₅ = 147, Q ₇₅ = 226), min = 79, max = 405	Me = 190,5 (Q ₂₅ = 172,5, Q ₇₅ = 252,5), min = 79, max = 405	Me = 188,5 (Q ₂₅ = 141, Q ₇₅ = 217), min = 120, max = 402
Тромбоцитоз	n (%)	2 (5,9)	1 (6,25)	1 (5,6)
Норма		18 (52,9)	9 (56,25)	9 (50)
Тромбоцитопенія		14 (41,2)	6 (37,5)	8 (44,4)
ШОЕ, мм/год		Me = 35 (Q ₂₅ = 23, Q ₇₅ = 45), min = 4, max = 58	Me = 23 (Q ₂₅ = 15, Q ₇₅ = 37), min = 11, max = 47	Me = 37,5 (Q ₂₅ = 30, Q ₇₅ = 46), min = 4, max = 58

цитів (рис. 4) із наступним їх зростанням, а у хворих, які померли, із 4–6-ї доби та в подальшому спостерігалось поступове їх зменшення (рис. 5).

Тобто більш виражене зменшення рівня лімфоцитів із 4–6-ї доби та їх подальше зменшення вказують на ймовірність розвитку летального наслідку.

Із наступних рис. 6, 7 видно, що у хворих, які одужали, в перші дні перебування була більша кількість паличкоядерних нейтрофілів, в обох групах спостерігалось їх поступове з часом зменшення, але в померлих із 7-ї доби реєструвались більш виражені коливання їх кількості.

Рівень тромбоцитів на початку був знижений у 37,5 % хворих, які одужали, та в 44,4 %, які померли, у подальшому спостерігалась тенденція до їх збільшення, але в другій групі частіше зберігались тромбоцитопенія та навіть її зменшення, особливо після 9-ї доби (рис. 8, 9).

Порівняно з тими, хто одужав, у пацієнтів, які в подальшому померли, у всі періоди спостереження були вищі показники ШОЕ (рис. 10, 11).

У хворих, які одужали, були більш виражені зміни у рівні АлАТ, порівняно з тими, хто помер (рис. 12, 13). У той же час у пацієнтів, які померли, у перші дні спостерігались більш виражені коливання показників АлАТ.

У хворих, які одужали, на початку стаціонарного лікування були більш виражені зміни в рівні АсАТ порівняно з тими, хто помер (рис. 14, 15), але в останніх на початку спостерігались більш виражені коливання показників, а після 9-ї доби були більші показники, які частіше реєструвались серед хворих.

Із рис. 16 та 17 видно, що з часом в обох групах спостерігалось зростання показників сечовини, але серед померлих вони були більш виражені (особливо після 9-ї доби перебування в стаціонарі).

Серед померлих у всіх періодах спостереження відзначались більш виражені коливання максимальних показників рівня креатиніну (рис. 18, 19).

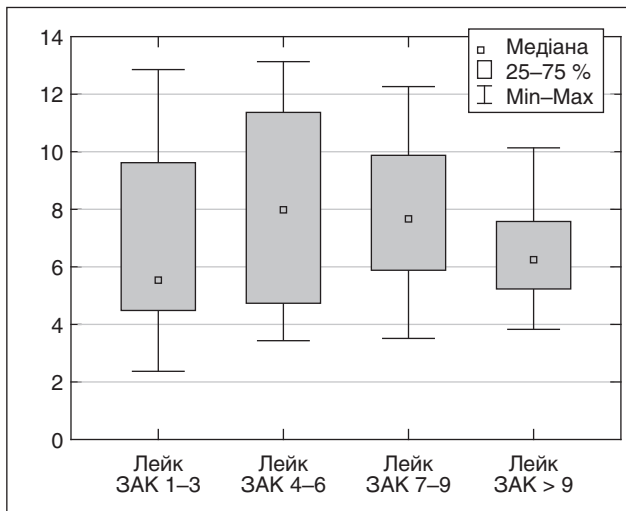


Рисунок 2. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

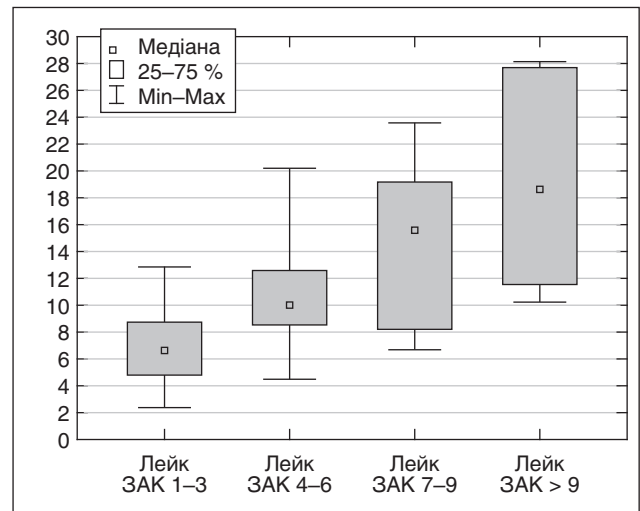


Рисунок 3. Динаміка рівня лейкоцитів у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

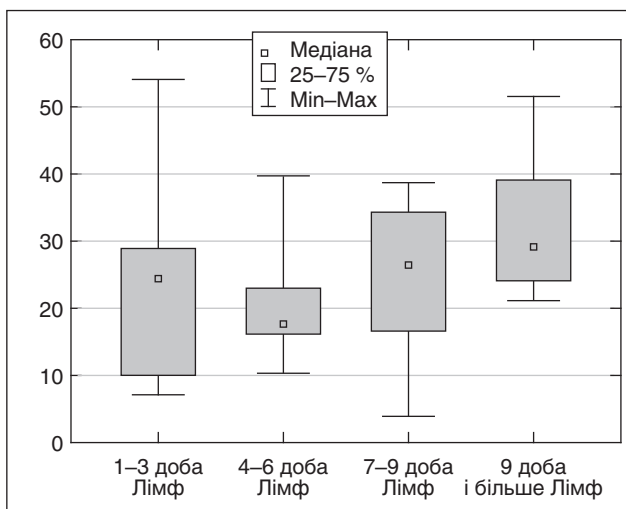


Рисунок 4. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

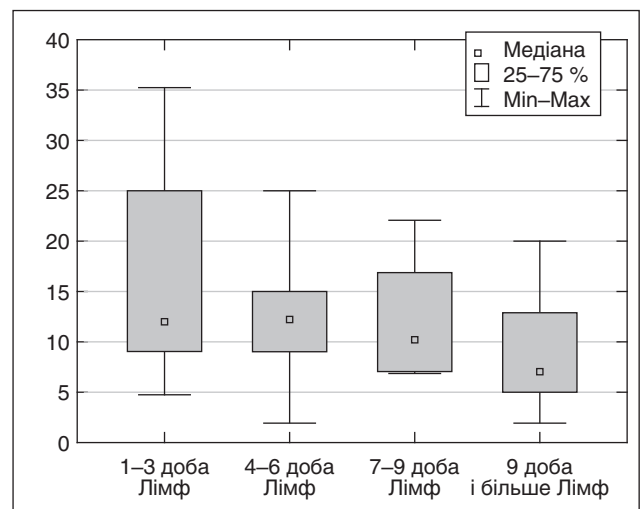


Рисунок 5. Динаміка рівня лімфоцитів у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

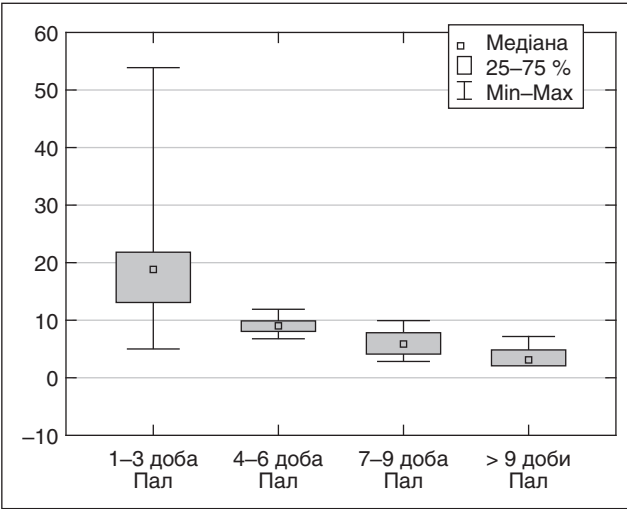


Рисунок 6. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

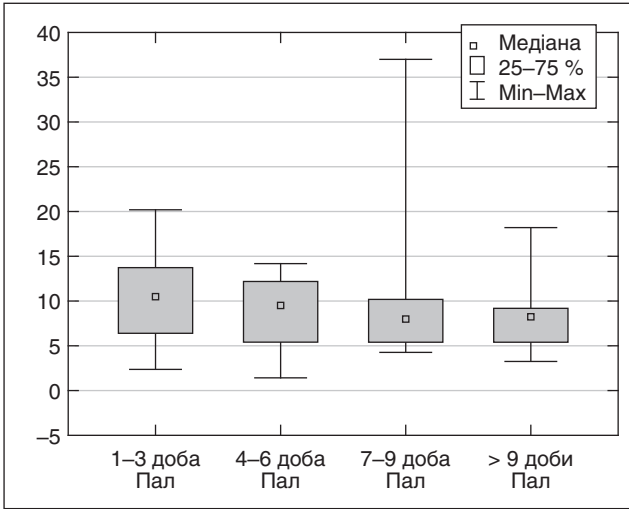


Рисунок 7. Динаміка рівня паличкоядерних нейтрофілів у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

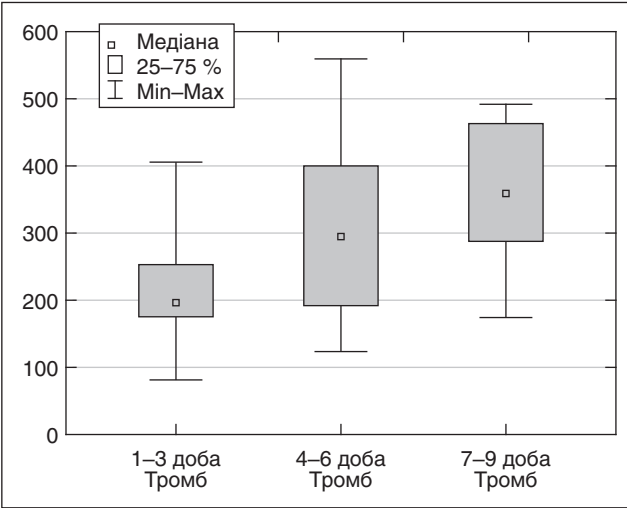


Рисунок 8. Динаміка рівня тромбоцитів у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

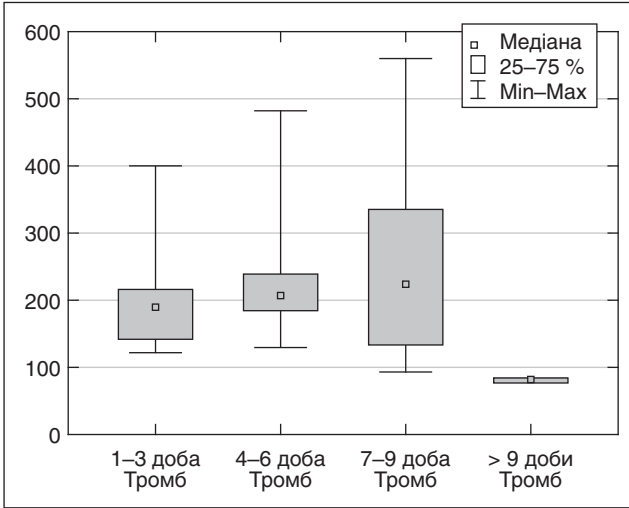


Рисунок 9. Динаміка рівня тромбоцитів у хворих, які померли, залежно від терміну перебування у стаціонарі

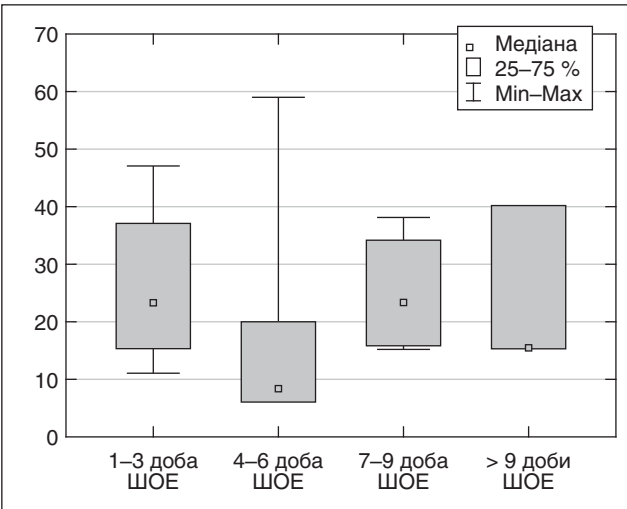


Рисунок 10. Динаміка рівня ШОЕ у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

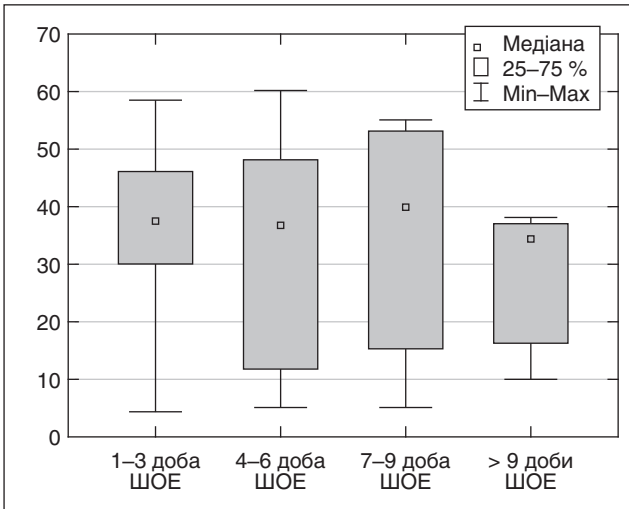


Рисунок 11. Динаміка рівня ШОЕ у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

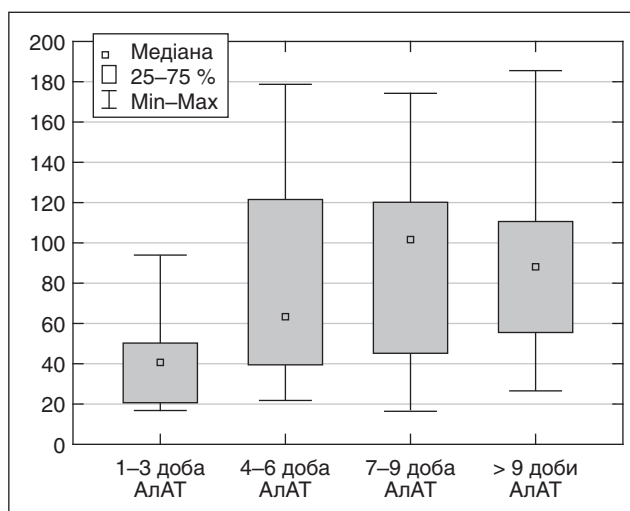


Рисунок 12. Динаміка рівня АлАТ у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

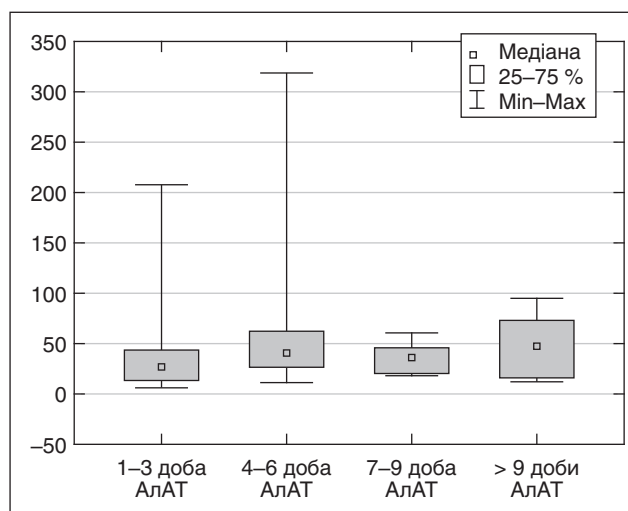


Рисунок 13. Динаміка рівня АлАТ у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

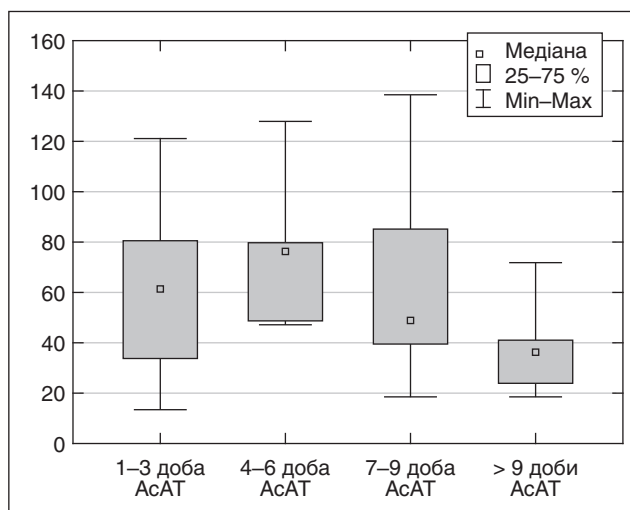


Рисунок 14. Динаміка рівня АсАТ у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

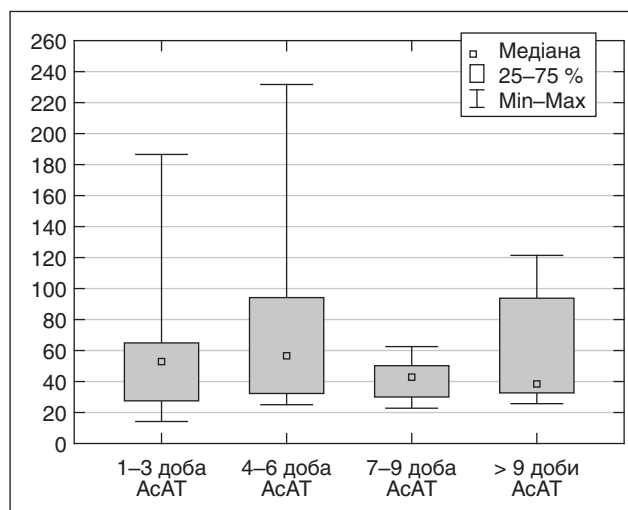


Рисунок 15. Динаміка рівня АсАТ у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

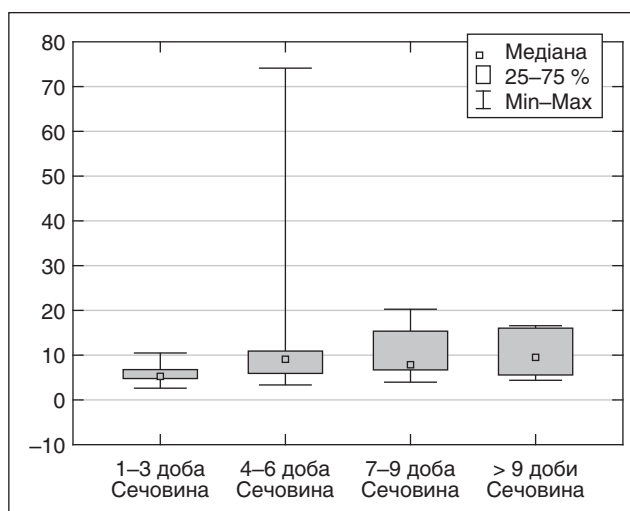


Рисунок 16. Динаміка рівня сечовини у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

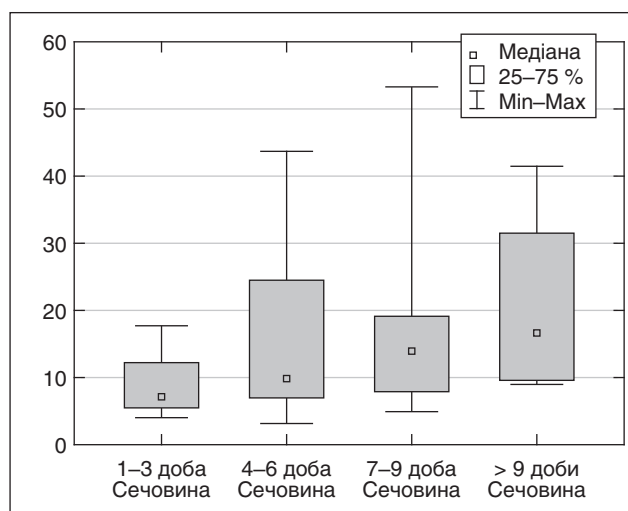


Рисунок 17. Динаміка рівня сечовини у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

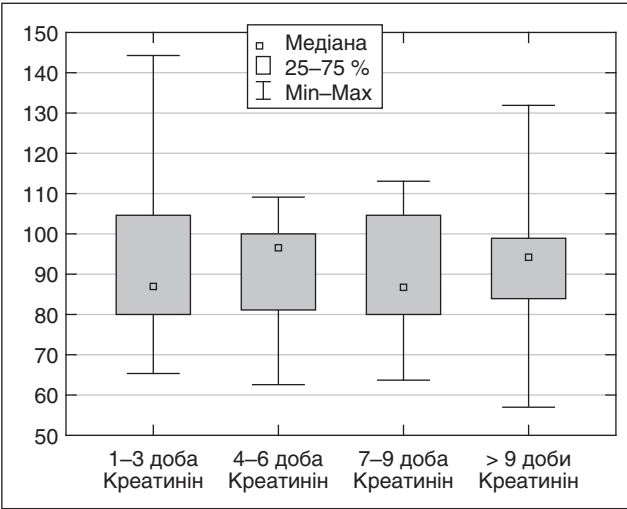


Рисунок 18. Динаміка рівня креатиніну у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

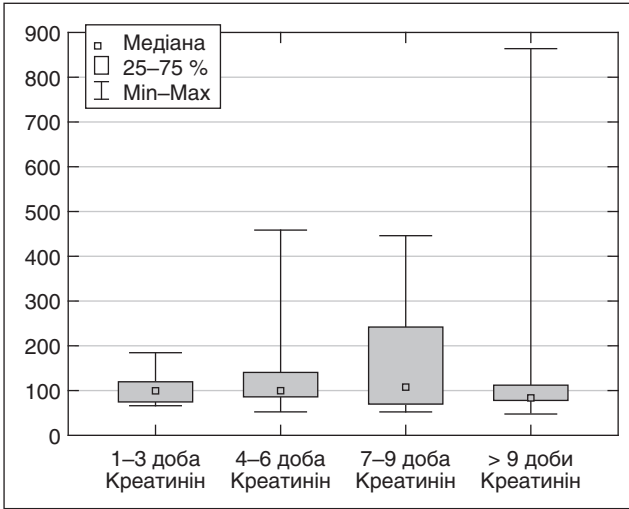


Рисунок 19. Динаміка рівня креатиніну у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

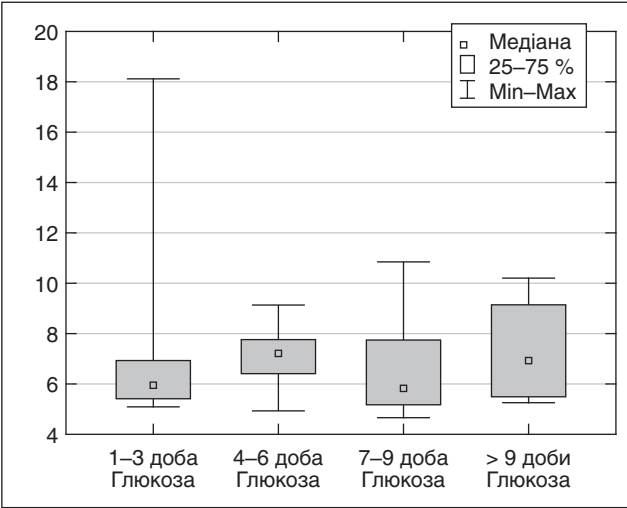


Рисунок 20. Динаміка рівня глюкози у сироватці крові хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

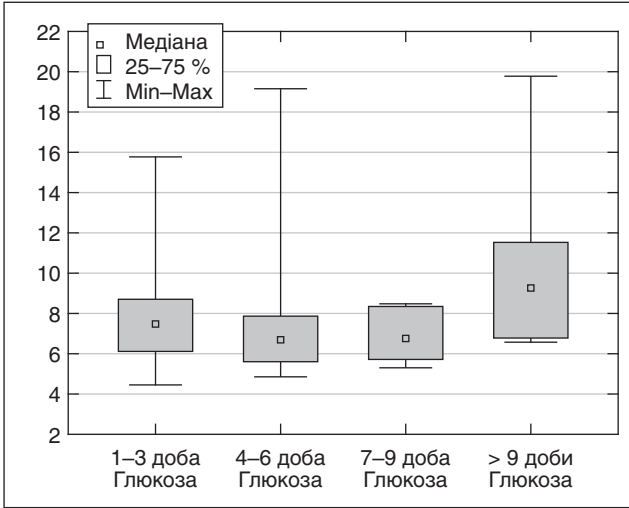


Рисунок 21. Динаміка рівня глюкози у сироватці крові хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

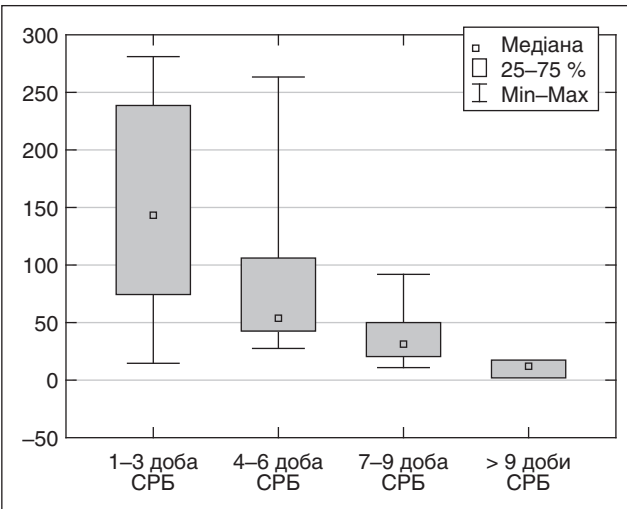


Рисунок 22. Динаміка рівня СРБ у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

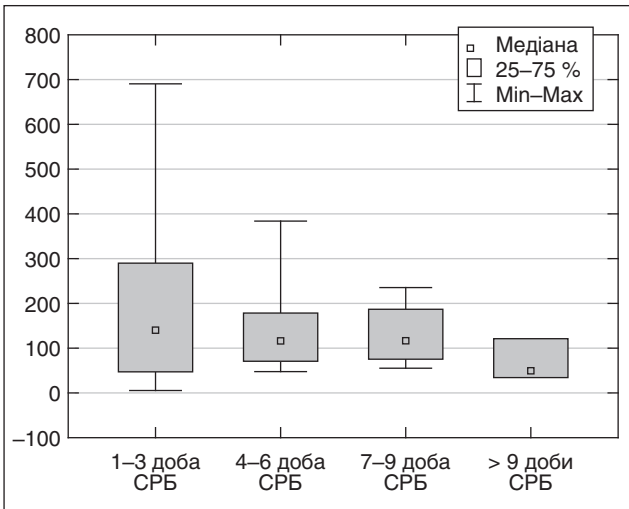


Рисунок 23. Динаміка рівня СРБ у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

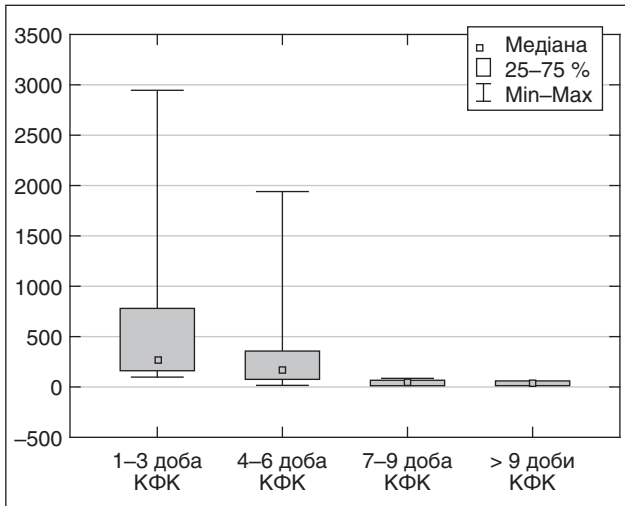


Рисунок 24. Динаміка рівня КФК у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

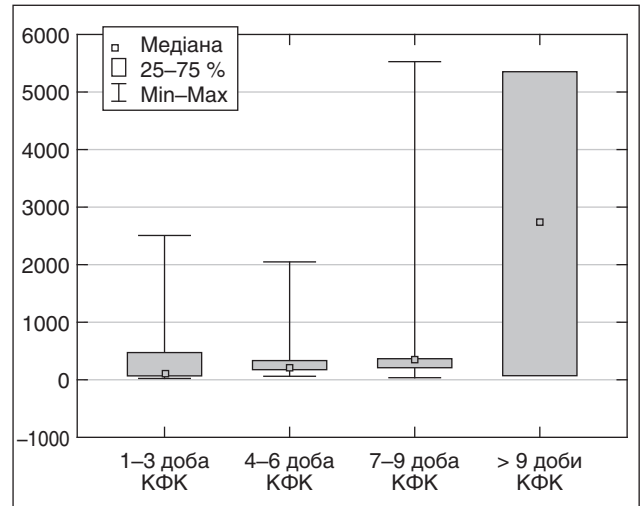


Рисунок 25. Динаміка рівня КФК у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

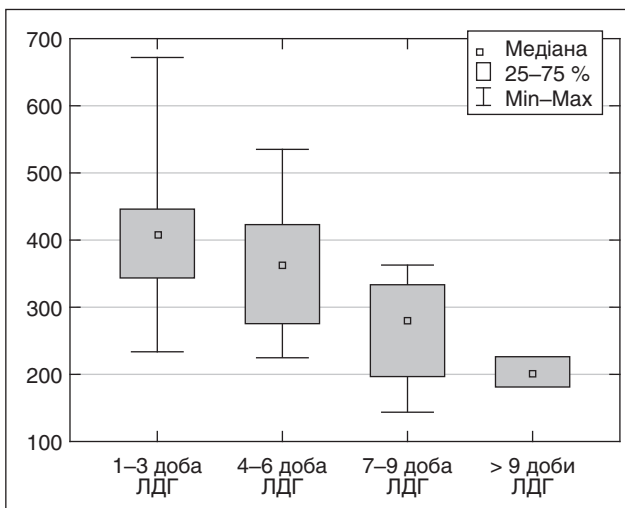


Рисунок 26. Динаміка рівня ЛДГ у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

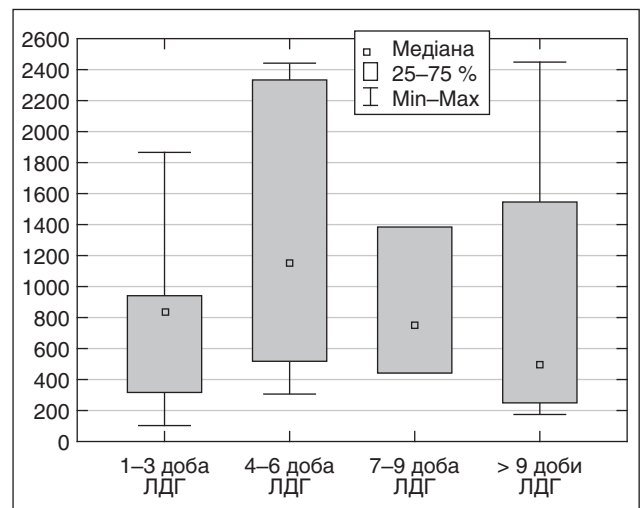


Рисунок 27. Динаміка рівня ЛДГ у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

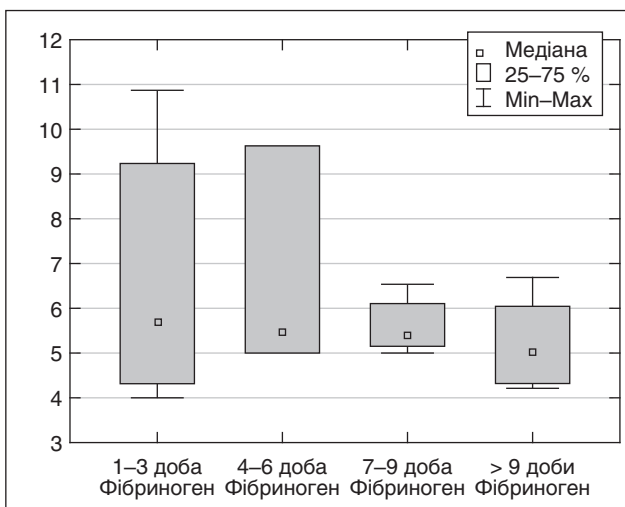


Рисунок 28. Динаміка рівня фібриногену у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

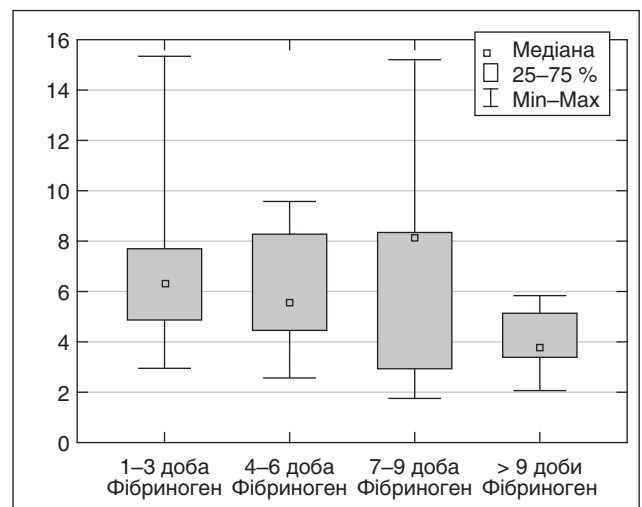


Рисунок 29. Динаміка рівня фібриногену у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

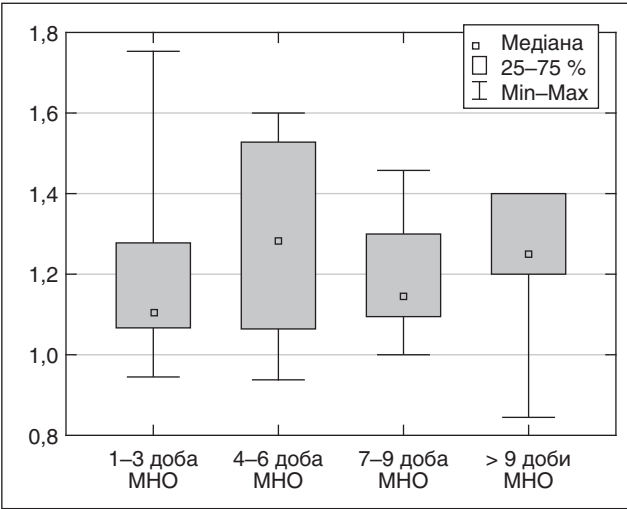


Рисунок 30. Динаміка рівня МНО у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

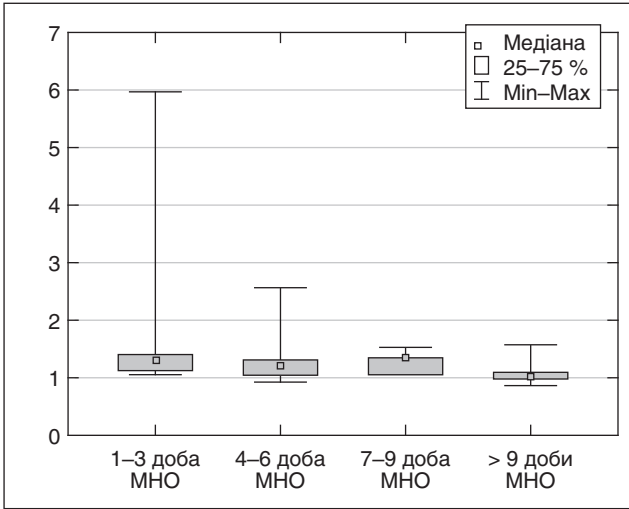


Рисунок 31. Динаміка рівня МНО у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

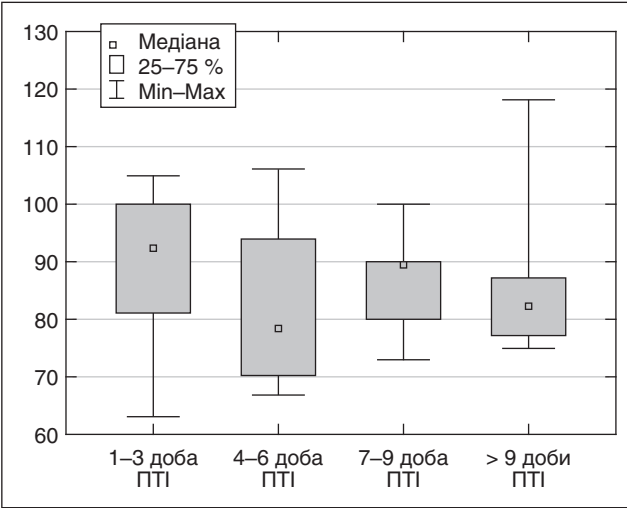


Рисунок 32. Динаміка рівня ПТІ у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

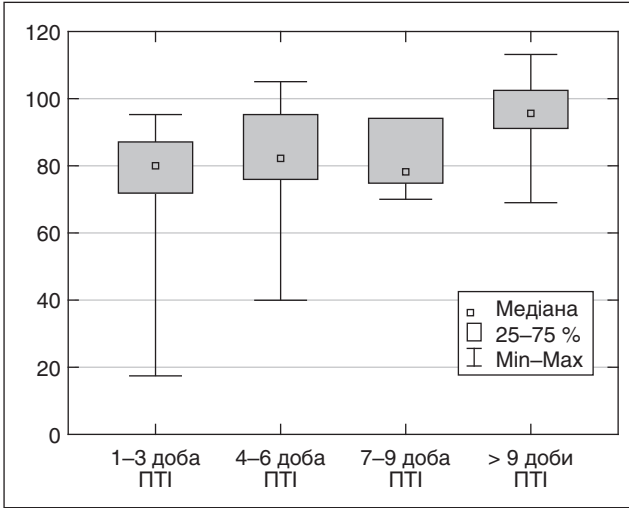


Рисунок 33. Динаміка рівня ПТІ у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

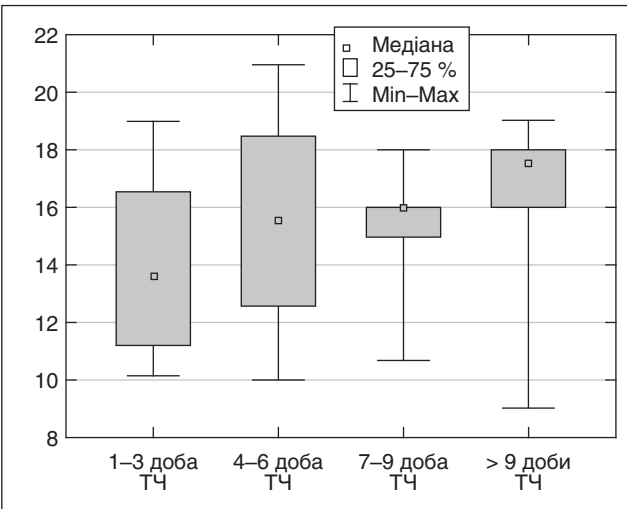


Рисунок 34. Динаміка рівня ТЧ у хворих, які одужали, залежно від терміну перебування в стаціонарі

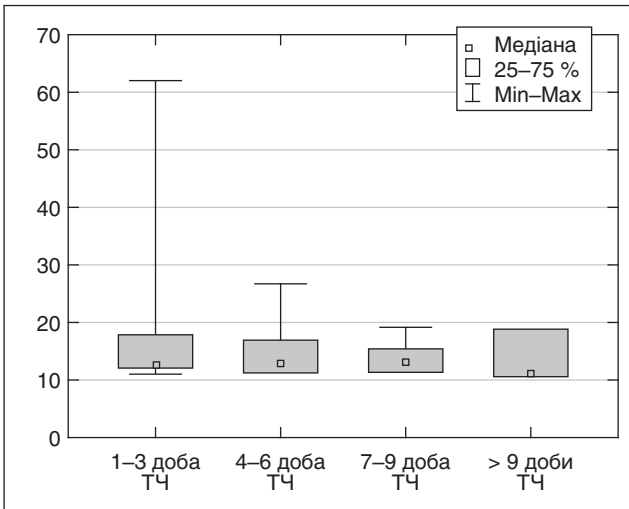


Рисунок 35. Динаміка рівня ТЧ у хворих, які померли, залежно від терміну перебування в стаціонарі

В обох групах хворих із часом збільшується рівень глюкози (рис. 20, 21), у хворих, які в подальшому померли, коливання більше, ніж у тих, хто одужав.

Також однакова тенденція зі зменшення показників СРБ в обох групах хворих, але в тих, які померли, показники були більші у всі періоди спостереження (рис. 22, 23).

Із рис. 24, 25 видно, що у хворих, які одужали, високі показники КФК на початку госпіталізації із 7–9-ї доби значно зменшились до референтних значень, у той же час у хворих, які в подальшому померли, із 7-ї доби спостерігаються значні коливання показників із суттєвим збільшенням.

У хворих, які одужали, із часом спостерігається зменшення показників ЛДГ, у той же час хворі, які в подальшому померли, вже на початку госпіталізації мали вищі показники ЛДГ порівняно з першою групою та зберігали свою перевагу протягом всіх періодів спостереження зі значними коливаннями максимальних значень (рис. 26, 27).

В обох групах хворих спостерігається тенденція зі зменшення показників фібриногену за періодами спостереження (рис. 28, 29).

У хворих, які в подальшому померли, порівняно з тими хворими, які одужали, на початку госпіталізації реєструвались більш значні коливання максимальних значень МНО (рис. 30, 31).

У хворих, які одужали, середнє значення ПТІ мало тенденцію до зниження під час перебування в стаціонарі, у тих, хто помер, були незначні коливання (близько 80 %) — із подальшим збільшенням після 9-ї доби, але в межах норми (рис. 32, 33), також в останній групі на початку госпіталізації спостерігались і значні коливання мінімальних значень ПТІ до дуже низьких показників.

Суттєвої різниці в показниках ТЧ, які частіше реєструвались у хворих у двох групах, у динаміці не було (рис. 34, 35).

Висновки

Лікарям при прогнозуванні перебігу хвороби слід враховувати таке:

— у перші 3 дні після госпіталізації у хворих, які одужали, частіше реєструвались лейкоцитоз та лейкопенія, нормальна та збільшена кількість лімфоцитів, частіше виявляються хворі зі збільшеною кількістю паличкоядерних нейтрофілів, а у хворих, які померли, частіше реєструвались нормоцитоз, гранулоцитоз, лімфопенія, тромбоцитопенія, вища ШОЕ;

— важливе значення при прогнозуванні має оцінка лабораторних показників у динаміці: у динаміці у хворих, які одужали, на 4–6-ту добу спостерігалось менш виражене зростання лейкоцитів і в подальшому, навпаки, їх зниження; на 4–6-ту добу перебування в стаціонарі спостерігалось зниження кількості лімфоцитів із наступним їх зростанням; високі показники КФК на початку госпіталізації із 7–9-ї доби значно зменшились до референтних значень; із часом перебування в стаціонарі спостерігалось зменшення показників ЛДГ; середнє значення ПТІ мало тенденцію до зниження під час перебування, але в межах норми;

— у хворих, які померли, вже з 4–6-ї доби відмічається зростання кількості лейкоцитів; із 4–6-ї доби — більш виражене зменшення рівня лімфоцитів та в подальшому їх поступове зменшення; частіше реєструвалась тромбоцитопенія, що зберігалась із часом, та її значне зменшення, особливо після 9-ї доби; у всі періоди спостереження були вищі показники ШОЕ (медіана — близько 30–40 мм/год); із 7-ї доби спостерігаються значні коливання максимальних показників КФК із суттєвим їх збільшенням; уже на початку госпіталізації дані хворі мали вищі показники ЛДГ порівняно з першою групою та зберігали свою перевагу протягом всіх періодів спостереження зі значними коливаннями максимальних значень; у цих хворих за періодами спостереження були незначні коливання показників ПТІ, які найчастіше реєструвались в близько 80 % хворих із подальшим збільшенням після 9-ї доби, але в межах норми, також на початку госпіталізації відмічались і значні коливання мінімальних значень ПТІ до дуже низьких показників.

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

Список літератури

1. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 28 March — 3 April 2020. Vol. 395. Is. 10229. P. 1054–1062. Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620305663>
2. Tao Chen, Di Wu, Huilong Chen et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020. 368. 1091. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190011/>
3. Chih-Cheng Lai, Tzu-Ping Shih, Wen-Chien Ko, Hung-Jen Tang, Po-Ren Hsueh. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *March 2020*. Vol. 55. Is. 3. 105924 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300674?via%3Dihub>
4. Xi Jin, Jiang-Shan Lian, Jian-Hua Hu et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7133387/>
5. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. Режим доступу: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2010419>
6. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). Режим доступу: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/548/original/%D0%D0%D0%D0_A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf

Отримано/Received 01.04.2021

Рецензовано/Revised 13.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.04.2021 ■

V.I. Trykhlil¹, T.I. Lysenko¹, A.O. Yeroshenko¹, O.S. Martynchyk¹, K.P. Bieliaieva¹, N.R. Tsiurak¹, S.O. Nevmerzhytsky¹, V.V. Hrushkevych², O.I. Samoilenko², O.V. Kulova², Yu.I. Danylenko², V.I. Lysko², Yu.O. Boklan², T.V. Burakova², I.V. Chub², O.Kh. Nasibullin², T.I. Shevelova³, S.S. Popova³, S.M. Samoilova³, S.M. Chaika³, O.S. Holubenko³, A.V. Moroz⁴

¹ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

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

³ Central Hospital of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Central Polyclinic of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Clinical and laboratory manifestations in critically ill patients with COVID-19 and deceased people

Abstract. This article provides a review of the literature on the symptoms, laboratory blood values of critically ill patients who recovered and those who died of the new coronavirus disease COVID-19. Physicians should consider the following when predicting the course of the disease: in the first 3 days after admission, patients who recovered were slightly more likely to have leukocytosis and leukopenia, normal and increased lymphocyte counts; there were more individuals with increased number of band neutrophils, and patients who subsequently died were more likely to have normocytosis, granulocytosis, lymphopenia, thrombocytopenia, and higher erythrocyte sedimentation rate. The evaluation of laboratory indices in dynamics is of great importance for the prognosis: patients who recovered, on day 4–6 had a less pronounced growth of leukocytes and subsequently, on the contrary, their reduction; on day 4–6 of hospital stay, there was a decrease in the number of lymphocytes with subsequent growth; high creatine phosphokinase values at the beginning of hospitalization decreased significantly from day 7–9 to reference values; from the time of hospitalization, there was a decrease in lactate dehydrogenase content; the average pro-

thrombin index tended to decrease, but within normal limits. Patients who died later, already from day 4–6 had an increase in leukocyte count, a decrease in lymphocyte level; thrombocytopenia was registered more often, which persisted with time and decreased significantly, especially after 9 days; in all periods of observation, erythrocyte sedimentation rate was higher (median of 30–40 mm/h); from day 7, there were significant fluctuations in maximum creatine phosphokinase values with their significant increase; at the beginning of hospitalization, these patients had higher lactate dehydrogenase levels compared to the first group and maintained their advantages during all periods of observation with significant fluctuations of maximal values; when comparing these patients by observation periods, there were slight fluctuations in the prothrombin index, which most often registered in about 80 % of patients with a subsequent increase after day 9, but within normal limits; also, at the beginning of hospitalization, there were significant fluctuations in the minimum prothrombin index towards very low rates.

Keywords: new coronavirus infection; symptoms; laboratory parameters

УДК 616-089.5:617.572:612.83

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237728>

Козловський Ю.К., Макогончук А.В., Козловська І.Ю.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Досвід застосування місцевих анестезуючих комбінацій

Резюме. *Актуальність.* Найважчим проявом побічних ефектів при регіонарних блокадах є загальний токсичний вплив місцевих анестетиків на життєво важливі органи. *Метою дослідження* є вивчення ефективності й безпечності застосування комбінованих розчинів місцевих анестетиків при блокадах плечового сплетення. *Матеріали та методи.* 49 хворих було розподілено у 2 групи дослідження. Першу групу (контрольну) становили 24 хворі, яким для блокування плечового сплетення застосовувався розчин бупівакаїну 0,5% 36 мл (180 мг) з додаванням як ад'юванту адреналіну 1 : 200 000. Другу групу (основну) становили 25 хворих, яким для блокування плечового сплетення застосовувалась суміш розчинів лідокаїну 2% 12 мл (240 мг) і бупівакаїну 0,5% 12 мл (60 мг) з розведенням розчином NaCl 0,9% 12 мл і додаванням як ад'юванту адреналіну 1 : 200 000. *Результати.* У першій групі (бупівакаїн) час до початку сенсорної блокади в середньому становив $11,3 \pm 4,3$ хв, моторної блокади — $21,0 \pm 7,8$ хв. Тривалість моторного блоку — 894 ± 237 хв. У другій групі (суміш) час до початку сенсорної блокади в середньому становив $8,0 \pm 3,6$ хв, моторної блокади — $14,0 \pm 6,2$ хв, що було вірогідно меншим, ніж у першій групі. Тривалість моторного блоку — 539 ± 186 хв. Найбільшу тривалість післяопераційної аналгезії було зареєстровано в групі бупівакаїну — 984 ± 263 хв. В основній групі тривалість післяопераційного знеболювання була дещо меншою і становила 612 ± 210 хв. *Висновки.* Запропонована комбінація місцевих анестетиків бупівакаїну і лідокаїну дозволяє в три рази зменшити дозу бупівакаїну, що знижує імовірність токсичних ускладнень провідникової анестезії. Клінічне застосування запропонованої комбінації препаратів скорочує тривалість латентного періоду, забезпечує тривалу післяопераційну аналгезію.

Ключові слова: регіонарна блокада; комбінації місцевих анестетиків

Вступ

Виконуючи регіонарну анестезію, лікар повинен прийняти рішення про конкретний засіб для місцевої анестезії, а також концентрацію і об'єм для введення. Воно приймається з огляду на бажаний результат щодо початку блоку, інтенсивність, тривалість і профілактику побічних ефектів.

Найважчим проявом таких ефектів є загальний токсичний вплив місцевих анестетиків на життєво важливі органи. Наприклад, загальна частота системного токсичного прояву при блокаді плечового сплетення становить у різних дослідженнях від 20 до 7,5 на 10 000 блоків [1, 2].

Особливо швидко плазмова концентрація зростає при внутрішньосудинному введенні місцевих анестетиків.

Але суттєву роль можуть відігравати інші фактори, що впливають на зростання плазмової концентрації анестетика після місцевого введення. Такими факторами є ступінь кровозабезпечення місця введення, швидкість метаболізму й елімінації продуктів метаболізму, супутні захворювання пацієнта. Інтоксикація місцевим анестетиком частіше розвивається при нирковій або печінковій недостатності, ацидозі та у хворих із супутньою ішемічною хворобою серця [3].

Різна частота токсичних проявів може спостерігатися при блокаді одного нервового стовбура різними доступами. Наприклад, при блокаді плечового сплетення драбинчастим доступом плазмова концентрація лідокаїну була в 1,5–2 рази вищою порівняно з надключичним або підключичним доступом [4].

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Козловський Юрій Казимирович, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та МНС, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: kozlovskiy1965@gmail.com; контактний тел.: +38 (096) 466 85 90.

For correspondence: Yuriy Kozlovsky, PhD, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: kozlovskiy1965@gmail.com; phone: +38 (096) 466 85 90.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Чим сильніший анестетик, тим більші ризики розвитку ураження центральної нервової системи: можливі м'язові фасцикуляції, сплутаність свідомості, порушення зору, порушення мовлення, вербальні розлади, гіперакузія, дзвін у вухах, періоральні парестезії, відчуття легкості, судоми, у тяжких випадках — кома [3].

Якщо плазмова концентрація буде зростати, це може призвести до кардіальних ускладнень, таких як тимчасова гіпертензія, тахікардія, подовження інтервалу QT, гіпотензія, брадикардія, розширення QRS, шлуночкові аритмії, у тяжких випадках — фібриляція шлуночків [5].

Кардіодепресивних ефектів, включно із зупинкою серцевої діяльності, не позбавлені й сучасні анестетики (левобупівакаїн і ропівакаїн), хоча порівняно з бупівакаїном ці ризики для них дещо нижчі [5, 6].

Зменшення токсичності місцевих анестетиків намагаються досягати різними шляхами:

1. Блокада периферичних нервів під ультразвуковим контролем, що дозволяє зменшити дози місцевих анестетиків з метою підвищення безпеки при збереженні ефективності анестезії [6–8].

2. Застосування ропівакаїну й левобупівакаїну як менш токсичних анестетиків [9–11].

3. Додавання до місцевих анестетиків ад'ювантів, таких як адреналін, дексаметазон, дексмететомідин та інші [12, 13].

4. Використання місцевих анестезуючих комбінацій дає перевагу в безпеці завдяки зменшенню дози місцевих анестетиків тривалої дії, які потенційно є більш кардіотоксичними, ніж місцеві анестетики короткої дії [14].

Комбінації місцевих анестетиків також застосовуються при блокадах периферичних нервів, щоб отримати швидшу дію від місцевих анестетиків короткої дії і подовжити час дії за рахунок місцевих анестетиків тривалої дії. Дослідники Cuvillon і співавт. [15] і Laur і співавт. [16] продемонстрували значне скорочення часу початку анестезії при порівнянні комбінацій анестетиків з місцевим анестетиком тривалої дії.

У даний час найпопулярнішими препаратами для провідникових анестезій залишаються лідокаїн (ксилокаїн, лігнокаїн) і бупівакаїн (маркаїн). Вони належать до амідних місцевих анестетиків, які добре розчиняються в жирах. Лідокаїн є похідним ксилідину, діє сильніше і довше, ніж прокаїн, викликає сонливість і депресію центральної нервової системи, має антиаритмічну дію на серце. Бупівакаїн є більш потужним, ніж лідокаїн. Плазмові концентрації цих препаратів, токсичних для центральної нервової системи, становлять 2,2–4,4 мкг/мл для бупівакаїну та 5–6 мкг/мл для лідокаїну [17].

У дослідженнях на мишах було показано, що суміші лікарських засобів, введені підшкірно, не є більш токсичними (судоми, смерть), ніж окремі компоненти суміші. Наприклад, суміші, що містять лідокаїн, були значно безпечнішими, ніж лише лідокаїн. Суміш препаратів збільшує дозу ліків, яка спричиняє судоми або смерть в експериментальних тварин, що особливо проявлялось при застосуванні бупівакаїну [18].

Метою дослідження є вивчення ефективності й безпечності застосування комбінованих розчинів місцевих анестетиків при блокадах плечового сплетення.

Матеріали та методи

Пацієнти перебували на оперативному лікуванні в ортопедо-травматологічному відділенні НДІ реабілітації осіб з інвалідністю ННЛК ВНМУ ім. М.І. Пирогова з 2018 по 2021 р. Із них у дослідження не брались хворі з декомпенсацією серцево-судинної, дихальної, ендокринної систем. Усіх пацієнтів було проінформовано про вид анестезії, властивості препаратів, а також про можливий ризик, пов'язаний із застосуванням даних видів знеболювання.

Для адекватного знеболювання травматологічних операцій на руці й ключиці нами була застосована блокада плечового сплетення надключичним доступом за Соколовським. 49 хворих було розділено на 2 групи дослідження. Групи рандомізовані за віком, статтю, обсягом оперативних втручань. У групи включались пацієнти з успішно виконаними блокадами.

Першу групу (контрольну) становили 24 хворі, яким для блокування плечового сплетення застосовувався розчин бупівакаїну 0,5% 36 мл (180 мг) з додаванням як ад'юванту адреналіну 1 : 200 000.

Другу групу (основну) становили 25 хворих, яким для блокування плечового сплетення застосовувалась суміш розчинів лідокаїну 2% 12 мл (240 мг) і бупівакаїну 0,5% 12 мл (60 мг) з розведенням розчином NaCl 0,9% 12 мл і додаванням як ад'юванту адреналіну 1 : 200 000.

Протягом оперативного втручання всім пацієнтам проводилась седация сибазоном 10 мг + пропופол за потребою. Також у періопераційний період проводили вимірювання внутрішньої температури тіла й при необхідності зігрівали пацієнта за допомогою ковдри з теплообдувом апаратом WarmAir: hyperthermiasystem [19].

Оцінку резорбтивної загальнотоксичної дії місцевих анестетиків проводили на підставі інтраопераційного аналізу результатів моніторингу серцево-судинної системи монітором «Біомед». Реєстрували й аналізували систолічний і діастолічний артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень. Враховувались скарги хворого й клінічні прояви після введення анестетиків. Для об'єктивізації оцінки інтенсивності післяопераційного больового синдрому використовували описову характеристику болю за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ).

В обох групах визначали час до початку анестезії, тривалість моторного й сенсорного блоку. У всіх досліджених пацієнтів кожну 1 хв після блокади визначалася вираженість сенсорного блоку (за відчуттям уколу голкою: «гостро» — нормостезія, 2 бали; «тупо» — гіпостезія, 1 бал; «не відчуваю» — анестезія, 0 балів) і моторного блоку (збережені рухи — норма, 2 бали; ослаблені рухи — парез, 1 бал; відсутність рухів — плегія, 0 балів). Тривалість анальгезії визначали як час від введення анестетиків перинеурально до першого застосування морфіну (ВАШ > 3).

Статистичне обчислення наслідків проводили з використанням методів параметричного аналізу. Вірогідність різниці між групами за аналізованим показником визначали за t-критерієм Стюдента. Рівень вірогідності коефіцієнта оцінювали за стандартним способом і вважали прийнятним у разі $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У першій групі (бупівакаїн) час до початку сенсорної блокади в середньому становив $11,3 \pm 4,3$ хв, моторної блокади — $21,0 \pm 7,8$ хв. Тривалість моторного блоку — 894 ± 237 хв.

У другій групі (суміш) час до початку сенсорної блокади в середньому становив $8,0 \pm 3,6$ хв, моторної блокади — $14,0 \pm 6,2$ хв, що було вірогідно меншим, ніж у першій групі. Тривалість моторного блоку — 539 ± 186 хв.

Найбільший час післяопераційної аналгезії було зареєстровано в групі бупівакаїну — 984 ± 263 хв. В основній групі тривалість післяопераційного знеболювання була дещо меншою і становила 612 ± 210 хв.

Токсичних проявів з боку нервової і серцево-судинної систем не відмічалось в обох групах. З очікуваних ускладнень у першій групі було 4 випадки синдрому Горнера, у другій групі даний синдром відмічався в 3 пацієнтів.

За літературними даними, використання суміші лідокаїну й бупівакаїну в стоматології приводило до зниження середньої концентрації лідокаїну в сироватці порівняно з анестезією лідокаїном [20]. Р. Cuvillon і співавт. [15] продемонстрували, що цей підхід дійсно приводить до зниження плазмових концентрацій. Початок анестезуючої дії лідокаїну й суміші лідокаїну й бупівакаїну відбувається однаково швидко, але ефект суміші триває довше [19]. Такий ефект, імовірно, зумовлений різним часом виведення лідокаїну й бупівакаїну з організму ($t_{1/2}$ — 1,6 проти 3,5 год). При епідуральній анестезії швидкість настання рухової блокади і її глибина були найбільшими при застосуванні розчину рівних обсягів лідокаїну й бупівакаїну порівняно із застосуванням лідокаїну або бупівакаїну окремо [21].

Висновки

1. Запропонована комбінація місцевих анестетиків бупівакаїну й лідокаїну дозволяє в три рази зменшити дозу бупівакаїну, що знижує імовірність токсичних ускладнень провідникової анестезії.

2. Клінічне застосування запропонованої комбінації препаратів скорочує тривалість латентного періоду до $8,0 \pm 3,6$ хв порівняно з бупівакаїном — $11,3 \pm 4,3$ хв, забезпечує тривалість післяопераційної аналгезії протягом 612 ± 210 хв.

3. Нинішня популярність великих за обсягом фасціальних блоків означає, що проблеми дозування анестетика й ризику токсичних ускладнень все ще залишаються важливими в регіонарній анестезії.

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

Список літератури

1. Borgeat A., Ekatothramis G., Kalberer F., Benz C. Acute and nonacute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: A prospective study. *Anesthesiology*. 2001. 95. 875-880.
2. Фесенко В.С. Ефективність і безпечність трьох доступів для блокади плечового сплетення. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2009. № 4. С. 7-14.
3. Кучин Ю.Л., Пилипенко М.М., Наланко Ю.І., Крєгг Р. Місцеві анестетики: сучасний погляд. *Pain Medicine / Медицина Болю*. 2016. № 3(3). С. 7-18.
4. Фесенко В.С. Интоксикация местными анестетиками: старая опасность, современные мифы, новые препараты и «серебряная пуля». Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2009. № 3. С. 2-10.
5. Groban L., Deal D.D., Vernon J.C., James R.L., Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth. Analg.* 2001. 92. 37-43.
6. Tran de Q.H., Dugani S., Correa J.A. et al. Minimum effective volume of lidocaine for ultrasound-guided supraclavicular block. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2011. 36. 466-469.
7. Song J.G., Jeon D.G., Kang B.J., Park K.K. Minimum effective volume of mepivacaine for ultrasound-guided supraclavicular block. *Korean J. Anesthesiol.* 2013. 65. 37-41.
8. Taha A.M., Abd-Elmaksoud A.M. Lidocaine use in ultrasound-guided femoral nerve block: what is the minimum effective anaesthetic concentration (MEAC90)? *Br. J. Anaesth.* 2013. 110. 1040-1044.
9. Litz R.J., Popp M., Stehr S.N., Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*. 2006. 61. 800-1.
10. Nader A., Kendall M.C., De Oliveira G.S. Jr et al. A dose-ranging study of 0.5% bupivacaine or ropivacaine on the success and duration of the ultrasound-guided, nerve-stimulator-assisted sciatic nerve block: a double-blind, randomized clinical trial. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2013. 38. 492-502.
11. Knudsen K., Beckman Suurkula M., Blomberg S. et al. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 1997. 78. 507-514.
12. Schoenmakers K.P., Vree T.B., Jack N.T. et al. Pharmacokinetics of 450 mg ropivacaine with and without epinephrine for combined femoral and sciatic nerve block in lower extremity surgery. A pilot study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. 75. 1321-1327.
13. Басенко И.Л., Чуев П.Н., Марухняк Л.И., Буднюк А.А. Регионарная анестезия верхних конечностей. Одесса, 2009. 260 с.
14. Gadsden J., Hadzic A., Gandhi K. et al. The effect of mixing 1.5% mepivacaine and 0.5% bupivacaine on duration of analgesia and latency of block onset in ultrasound-guided interscalene block. *Anesth. Analg.* 2011. 112. 471-476.
15. Cuvillon P., Nouvellon E., Ripart J. et al. A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volumemixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double-blind randomized study. *Anesth. Anal.* 2009. 108. 641-649.
16. Laur J.J., Bayman E.O., Flodes P.J., Roseguist R.W. Triple-blind randomized clinical trial of time until sensory change using 1.5% mepivacaine with epinephrine, 0.5% bupivacaine, or an equal mixture of both for infraclavicular block. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2012. 37. 28-33.

17. Mather L.E., Tucker G.T., Murphy T.M. et al. Cardiovascular and subjective central nervous system effects of long-acting local anaesthetics in man. *Anaesth. Intensive Care*. 1979. 7. 215-221.

18. de Jong R.H., Bonin J.D. Mixtures of local anesthetics are no more toxic than the parent drugs. *Anesthesiology*. 1981. 54. 177-181.

19. Дацюк О.І., Козловська І.Ю., Козловський Ю.К. та ін. Діагностика та профілактика периопераційної гіпотермії. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2016. № 4(77). С. 42-47.

20. Oka S., Shimamoto C., Kyoda N., Micaki N. Comparison of lidocaine with and without bupivacaine for local dental anesthesia. *Anesth. Prog.* 1997. 44. 83-86.

21. Seow L.T., Lips F.J., Cousins M.J. et al. Lidocaine and bupivacaine mixtures for epidural blockade. *Anesthesiology*. 1982. 56. 177-183.

Отримано/Received 05.05.2021

Рецензовано/Revised 17.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.05.2021 ■

Information about authors

Yuriy Kozlovsky, PhD, Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: kozlovskiy1965@gmail.com; phone: +38 (096) 466 85 90; <https://orcid.org/0000-0001-8904-7232>

Andrii Makogonchuk, PhD, Associate Professor at the Department of traumatology and orthopaedics, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: makogonav5@gmail.com
I.Y. Kozlovskaya, Assistant of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine Department, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: yarina1705@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Yu.K. Kozlovsky, A.V. Makogonchuk, I.Yu. Kozlovskaya
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Experience of using local anesthetic combinations

Abstract. Background. The general toxic effects of local anesthetics on vital organs are the most severe side effects of regional blockades. The purpose was to study the effectiveness and safety of combined solutions of local anesthetics in the brachial plexus block.

Materials and methods. Forty-nine patients were divided into 2 study groups. The first group (controls) consisted of 24 individuals who received a solution of 0.5% bupivacaine 36 ml (180 mg) with adrenaline 1 : 200,000 as an adjuvant to block the brachial plexus. The second group (main) consisted of 25 patients, who were treated with a mixture of 2% lidocaine 12 ml (240 mg) and 0.5% bupivacaine 12 ml (60 mg) diluted with a solution of 0.9% NaCl 12 ml and adrenaline 1 : 200,000 as an adjuvant. **Results.** In the first group (bupivacaine), the onset time of sensory block averaged 11.3 ± 4.3 minutes, motor block — 21.0 ± 7.8 minutes. The motor block

duration was 894 ± 237 minutes. In the second group (mixture), the onset time of sensory block averaged 8.0 ± 3.6 minutes, motor block — 14.0 ± 6.2 minutes, which was significantly less than in the first group. The duration of the motor block was 539 ± 186 minutes. The longest postoperative analgesia was registered in the bupivacaine group — 984 ± 263 minutes. The duration of postoperative analgesia in the main group was slightly shorter — 612 ± 210 minutes. **Conclusions.** The proposed combination of local anesthetics bupivacaine and lidocaine allows reducing the bupivacaine dose by three times, which decreases the toxic complications of conduction anesthesia. The clinical use of the proposed drug combination reduces the duration of the latent period and provides long-term postoperative analgesia.

Keywords: regional blockade; local anesthetic combinations

Минка Н.В.^{1,2}, Кобеляцький Ю.Ю.²¹ КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», м. Дніпро, Україна² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Ефективність комбінації регіонарних методів знеболювання із загальною анестезією при трансплантації рогівки

Резюме. *Актуальність.* Незважаючи на значний розвиток сучасної анестезіології, знеболювання хірургічних пацієнтів продовжує залишатись незадовільним. Недостатнє лікування болю викликає психологічний дискомфорт та призводить до виникнення ускладнень. Наблизитись до вирішення проблеми болю дозволяє доповнення загальної анестезії різними варіантами місцевого знеболювання. *Метою дослідження* було порівняти вплив багатокомпонентної збалансованої анестезії (внутрішньовенна + інгаляційна) та багатокомпонентної збалансованої анестезії, доповненої блокадою крило-піднебінної ямки, на безпеку й ефективність знеболювання трансплантації рогівки. *Матеріали та методи.* У дослідження були включені 73 пацієнти, розподілені на дві групи. У групі К використовували багатокомпонентну збалансовану анестезію, у групі Б додатково застосовували блокаду крило-піднебінної ямки. Основними критеріями оцінки результатів дослідження були прийняті: стабільність гемодинаміки та газообміну під час оперативного втручання, вираженість інтраопераційного больового синдрому шляхом реєстрації індексу ANI, вираженість післяопераційного больового синдрому і частота розвитку післяопераційної нудоти і блювання. *Результати.* Обидві схеми анестезіологічного забезпечення дозволяли уникнути виражених коливань показників гемодинаміки і газообміну на всіх етапах дослідження. Аналізуючи вираженість інтраопераційного болю, ми встановили, що в групі К знеболювання може вважатися недостатнім протягом перших 7 хвилин найбільш травматичного етапу операції, тоді як у групі Б показники індексу ANI не опускалися нижче 50. Статистично значимі відмінності отримані протягом 8 з 10 хвилин етапу. При аналізі якості знеболювання в післяопераційному періоді було встановлено, що рівень болю за візуальною аналоговою шкалою після пробудження в обох групах дорівнював 0, на наступних трьох етапах дослідження (через 2 години, 6 годин після операції і на ранок наступного дня) рівень болю в групі К був вірогідно вище, ніж у групі Б. *Висновки.* Доповнення багатокомпонентної загальної анестезії регіонарною блокадою дозволяє адекватно контролювати післяопераційний біль без погіршення профілю безпеки.

Ключові слова: післяопераційний біль; оцінювання болю; схеми знеболювання; офтальмохірургія

Вступ

Незаважаючи на значний розвиток сучасної анестезіології, недостатній контроль болю під час та після оперативного втручання залишається невирішеною проблемою. До 90 % пацієнтів після перенесеної операції скаржаться на біль від помірного до найсильнішого впродовж перших двох тижнів [1, 2].

Усвідомлення патофізіологічних механізмів формування болю дозволяє підвищити якість лікування та запобігти виникненню хронічного болю в прооперованих хворих [3]. Питання знеболювання пацієнтів після оперативного втручання є досить важливим, тому що недостатній контроль болю не тільки призводить до суб'єктивного дискомфорту в прооперованого, але

й обумовлює розвиток цілої низки ускладнень: кардіоваскулярних, респіраторних, імунологічних, коагуляційних та нейропсихологічних (включаючи гнів, тривогу, хронічний біль, депресію, посттравматичний стресовий розлад тощо) [4]. Гіперкатехоламінемія, що виникає внаслідок збудження гіпоталамо-гіпофізарно-кортико-адреналової системи, зумовлює розвиток тахікардії, гіпертензії, аритмії і може закінчитися гострою ішемією міокарда. Знижується життєва ємність легень з ателектазуванням, виникає пневмонія. Спазм судин у зоні спланхнікуса призводить до парезу кишечника і транслокації кишкової флори. Вплив на згортання крові супроводжується гіперкоагуляцією з наступним розвитком тромбозу глибоких вен, тромбоемболією легеневої артерії. Вплив післяопераційного болю на центральну нервову систему спричинює формування хронічного больового синдрому [5]. Недостатнє лікування болю може мати дуже серйозні наслідки: відстрочене одужання, зміна імунної системи, зміна відповіді на стрес, поява вегетативних симптомів і можливість необоротних змін периферичної та центральної нервової системи, що призводять до хронічного больового синдрому [6].

Хронічний біль, що виникає в результаті хірургічного втручання і неадекватного лікування гострого післяопераційного болю, частота формування якого досягає 30–70 %, чинить серйозний негативний вплив на якість життя людини і створює істотне фінансове навантаження на суспільство [7]. При цьому, незважаючи на зростаючий інтерес до проблеми післяопераційного знеболювання, а також досягнення фундаментальних наук у вивченні механізмів болю, якість знеболювання залишається незадовільною [5]. Мініінвазивна хірургія, до якої можна віднести й офтальмохірургію, не стала виключенням із глобальної тенденції. Хворі, які перенесли малі оперативні втручання, досить часто скаржаться на виражений післяопераційний біль і недостатню якість знеболювання. Тому питання контролю болю в малоінвазивній хірургії залишається актуальним і потребує подальшого вивчення.

Матеріали та методи

У дослідження були включені 73 пацієнти з патологією переднього відрізка ока, серед них 42 чоловіки і 31 жінка віком від 25 до 84 років, яким була виконана кератопластика впродовж 2018–2019 років на базі КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня». За шкалою ASA пацієнти були віднесені до 1–2-го класів. Усіх пацієнтів обстежили згідно з протоколом передопераційної підготовки.

Пацієнти були рандомізовані на дві групи. До першої групи — К (n = 45) увійшли пацієнти, яким анестезіологічне забезпечення було виконано за класичною схемою, прийнятою в нашій лікарні. Застосовували багатокомпонентну збалансовану анестезію за такою методикою: 1) премедикація — ондансетрон 4 мг, дексаметазон 4 мг, кеторолак 30 мг внутрішньовенно, сибазон 10 мг, фентаніл 0,1 мг внутрішньом'язово за 40 хвилин до втручання; 2) індукція пропофолом 2–2,5 мг/кг фракційно до досягнення клінічних симп-

томів наркозу, фентаніл 0,005% 0,1 мг; 3) інтубація трахеї після релаксації на тлі атракурію безилату 0,3–0,6 мг/кг; 4) підтримка анестезії: киснево — севофлуранова суміш FiO₂ 50–55 %, севофлуран 1,4–1,8 об. % на видиху (1–1,5 MAC) при потоці не більше ніж 1 л/хв. Показники BIS підтримували на рівні 30–40, впродовж оперативного втручання використовували болюсне введення фентанілу по 0,1 мг внутрішньовенно в разі появи гемодинамічних реакцій.

У другій групі — Б (n = 28) вищеописану схему анестезіологічного забезпечення доповнили виконанням блокади крило-піднебінної ямки.

Інтраопераційний моніторинг пацієнтів в обох групах включав: неінвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), пульсоксиметрію, визначення концентрації кисню, вуглекислого газу та інгаляційного анестетика на вдиху і видиху, реєстрацію біспектрального індексу в режимі on-line. Вищеописані показники фіксувались на 4 етапах дослідження: на початку операції, під час найбільш травматичного етапу втручання (етап «відкритого неба»), наприкінці операції та через 6 годин після операції. Для оцінки болю під час найбільш травматичного етапу операції («відкрите небо») був використаний індекс анальгезії/ноцицепції (ANI). Усім пацієнтам виконано катетеризацію периферичної вени, темп інтраопераційної інфузії не перевищував 3–5 мл/кг/год. Рівень післяопераційного болю визначали за візуально-аналоговою шкалою. Оцінювання болю за візуально-аналоговою шкалою проводили вперше на операційному столі (одразу після екстубації трахеї), далі — через 2 години, 6 годин та на наступний ранок після перенесеного оперативного втручання.

Інтерпретація даних за ВАШ:

- 0 — нема болю;
- 1–3 бали — слабкий біль;
- 4–5 балів — помірний біль;
- 6–9 балів — сильний біль;
- 10 балів — найсильніший біль, який тільки можна уявити.

Інтерпретація результатів знеболювання:

- немає болю — 0 балів;
- адекватне знеболювання — 1–4 бали;
- необхідно додаткове знеболювання (помірний біль) — 5 балів;
- необхідно додаткове знеболювання наркотичними анальгетиками (сильний біль) — 6–10 балів.

Для статистичної обробки був використаний пакет прикладних програм Microsoft Word, Microsoft Excel і Statistica v. 6.1 (Statsoft Inc., США) (№ AGAR909E415822FA). Аналіз кількісних даних проводили з урахуванням закону розподілу, оціненого за критерієм Шапіро — Уїлка. У разі нормального розподілу використовували середню арифметичну (M), стандартну похибку (m), критерії Стюдента для пов'язаних (T) та не пов'язаних (t) вибірок, в інших випадках — медіану (Me), міжквартильний розмах (25 %; 75 %), критерій Манна — Уїтні (U). Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною при $p \leq 0,050$ [8].

Результати та їх обговорення

Пацієнти в обох групах статистично не відрізнялися між собою за віком, статтю та анестезіологічним ризиком (табл. 1). Обсяг оперативного втручання також не відрізнявся між групами дослідження.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів у групах дослідження, М ± т

Показник	Група К	Група Б
Вік, роки	49,9 ± 2,4	55,8 ± 3,4
Стать (чоловіча/жіноча)	26/19	16/12
Клас за ASA	I–II	I–II

Показники, що характеризують гемодинаміку і газообмін, фіксували на чотирьох етапах дослідження (початок операції, етап «відкритого неба», кінець операції, через 6 годин після втручання). Отримані показники наведені в табл. 2.

Наведені дані свідчать, що показники гемодинаміки в обох групах суттєво не відрізнялися між собою впродовж операції. Показники адекватності оксигенації та вентиляції (SpO₂ і EtCO₂) в обох групах відповідали нормальним значенням і не відрізнялися від рівня стрес-норми.

Дані, наведені в табл. 2, свідчать про відсутність суттєвої різниці в показниках гемодинаміки та газообміну між двома групами.

При оцінці болю під час операції в пацієнтів групи блокади були виявлені такі тенденції. Біль під час найбільш травматичного етапу, що оцінювався за допомогою ANI-моніторингу, жодного разу не вийшов за нижню межу норми, що вказує на достатній рівень знеболювання. Порівняльна характеристика інтраопераційного болю наведена на рис. 1.

Також на наведеному рисунку видно, що індекс у групі Б статистично значимо вищий, ніж у групі К, протягом 8 з 10 хвилин етапу, що свідчить про більш якісне знеболювання в групі блокади.

Таблиця 2. Показники гемодинаміки та газообміну в групах дослідження, Ме (25 %; 75 %)

Показник/етап	Початок операції		Етап «відкритого неба»		Кінець операції		Через 6 годин після втручання	
	Група К	Група Б	Група К	Група Б	Група К	Група Б	Група К	Група Б
Середній АТ	93 (84; 113)	95,5 (85; 107)	94 (67; 117)	84 (64; 99)	66 (57; 81)	73 (56; 82)	98 (78; 113)	83 (75; 113)
ЧСС	76 (55; 80)	80 (64; 109)	70 (50; 89)	72 (57; 116)	69 (52; 84)	66 (57; 84)	77 (63; 84)	76 (65; 112)
SpO ₂	99 (97; 100)	99 (95; 100)	99 (96; 100)	99 (95; 100)	99 (97; 100)	99 (97; 100)	–	–
EtCO ₂	32 (22; 37)	26 (20; 30)	33 (21; 38)	27 (21; 35)	39 (30; 42)	30 (20; 36)	–	–

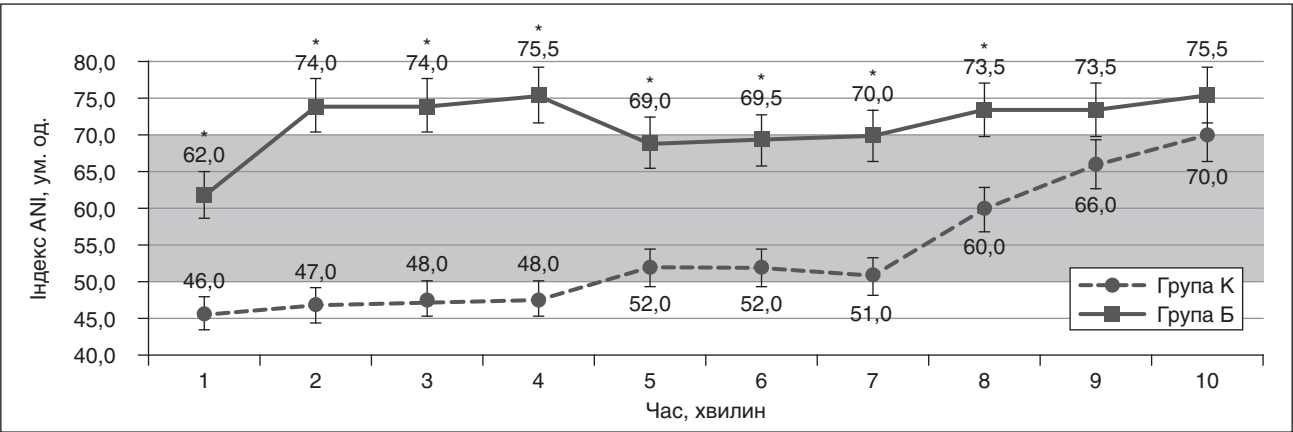


Рисунок 1. Динаміка індексу ANI в групах дослідження

Примітка: * — $p < 0,05$ за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з групою контролю.

Таблиця 3. Рівень післяопераційного болю в групах дослідження, Ме (25 %; 75 %)

Показник, бали		Час після операції			
		Екстубація	2 години	6 годин	Ранок
Рівень болю	Група К	2 (0; 2)	4 (2; 8)	6,5 (2; 8)	3,5 (1; 5)
	Група Б	0 (0; 2)	1 (0; 4)	1 (0; 5)	1 (0; 4)
p		p = 0,02	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,01

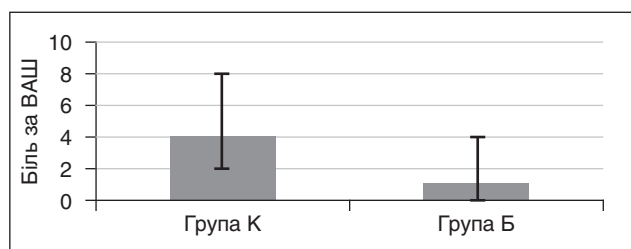


Рисунок 2. Рівень болю через 2 години після оперативного втручання

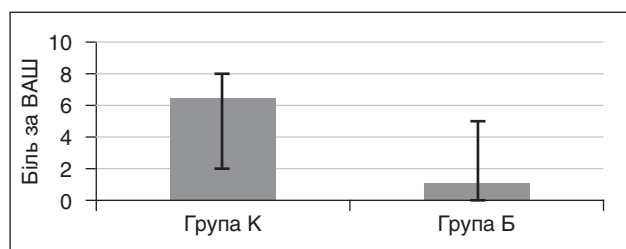


Рисунок 3. Рівень болю через 6 годин після оперативного втручання

Рівень знеболювання в післяопераційному періоді демонструє тенденції, подібні до інтраопераційного болю. Відновлення спонтанного дихання та видалення ларингеальної маски з дихальних шляхів відбувались на операційному столі. Тоді ж проводили першу реєстрацію рівня болю за ВАШ. Рівень болю на цьому етапі в обох групах був мінімальним — 0–2 бали. Однак у групі Б кількість хворих, які зовсім не відчували болю (ВАШ = 0), була значно вищою порівняно з групою К.

Динаміку показників рівня післяопераційного болю за ВАШ у першу добу після операції наведено в табл. 3.

Як видно з табл. 3 та рис. 2, рівень болю через 2 години після втручання в групі К ($n = 45$) відповідав болю середньої інтенсивності за ВАШ (4 (2; 8); Ме (25 %; 75 %)), тоді як у групі Б ($n = 28$) він був значно нижчим і відповідав слабкому болю за ВАШ (1 (0; 4); Ме (25 %; 75 %)) ($p = 0,001$ за критерієм Манна — Уїтні).

Подібна закономірність зберігалася протягом усього часу спостереження. Так, через 6 годин біль у пацієнтів групи К ($n = 45$) відповідав сильному болю (6,5 (2; 8); Ме (25 %; 75 %)), що потребувало додаткового знеболювання (внутрішньовенного введення кеторолаку), тоді як у групі Б ($n = 28$) інтенсивність болю залишалася на низькому рівні і додаткового знеболювання не застосовували ($p = 0,001$ за критерієм Манна — Уїтні). Дані через 6 годин наведені на рис. 3.

На ранок після оперативного втручання (рис. 4) у пацієнтів групи К ($n = 45$) рівень болю відповідав середній інтенсивності (3,5 (1; 5); Ме (25 %; 75 %)), а в групі Б ($n = 28$) так і залишався слабким (1 (0; 4); Ме (25 %; 75 %)) ($p = 0,01$ за критерієм Манна — Уїтні).

Серед ускладнень у ранньому післяопераційному періоді перше місце в пацієнтів офтальмохірургічного профілю посідає післяопераційна нудота та блювання (ПОНБ). Насамперед це пов'язано зі специфікою оперативного втручання, що обумовлює схильність офтальмохірургічних пацієнтів до виникнення даного ускладнення. А також привертає увагу той факт, що виникнення блювання після операцій на відкритому оці може призвести до ускладнень із боку прооперованого ока і звести нанівець результати операції. Частота виникнення ПОНБ у пацієнтів обох груп дослідження наведена на рис. 5.

Таким чином, кількість випадків виникнення в пацієнтів післяопераційної нудоти та блювання також була більшою в групі К ($n = 45$) — у 15 пацієнтів, що становило 33,3 %, тоді як у групі Б ($n = 28$) — у 4 пацієнтів (14,3 %).

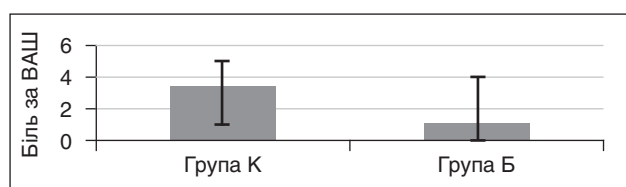


Рисунок 4. Рівень болю на ранок після операції

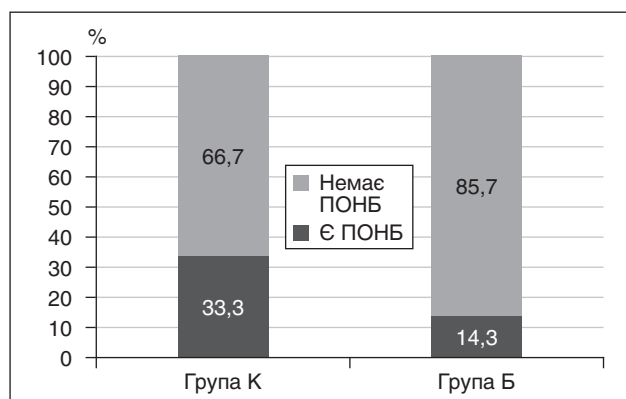


Рисунок 5. Кількість епізодів виникнення ПОНБ у пацієнтів після трансплантації рогівки, %

Висновки

1. Додавання до багатокомпонентної збалансованої анестезії блокади крило-піднебінної ямки є безпечним і не погіршує показники гемодинаміки та газообміну в пацієнтів під час трансплантації рогівки.

2. Блокада крило-піднебінної ямки дозволяє якісно контролювати біль під час операції, про що свідчить динаміка індексу ANI під час найбільш травматичного етапу втручання («відкрите небо»). Індекс ANI в групі Б статистично значимо більший від індексу в групі К протягом 8 з 10 хвилин етапу та жодного разу не перевищує нижню межу норми.

3. Виконання блокади крило-піднебінної ямки до початку оперативного втручання забезпечує високий рівень післяопераційного комфорту в пацієнтів за рахунок адекватного знеболювання та зниження кількості епізодів ПОНБ.

4. Біль за ВАШ у пацієнтів групи блокади статистично значимо нижчий порівняно з таким у пацієнтів групи контролю на всіх етапах дослідження: 0 проти 2 на етапі 1, 1 проти 4 на етапі 2, 1 проти 6,5 на етапі 3 та 1 проти 3,5 на етапі 4.

5. Частота виникнення ПОНБ у пацієнтів, яким доопераційно виконували блокаду, була в 2 рази мен-

шою, ніж у пацієнтів групи контролю, що може сприяти зниженню кількості післяопераційних ускладнень із боку прооперованого ока.

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

Список літератури

1. Oderda G. *Challenges in the Management of Acute Postsurgical Pain. Pharmacotherapy.* 2012. Vol. 32(9). P. 1-5.
2. Gerbershagen H.J., Aduckathil S., Van Wijck A.J. M. et al. *Pain Intensity on the First Day after Surgery. A prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology.* 2013. Vol. 118(4). P. 934-944.
3. Овечкин А.М. *Клиническая патофизиология и анатомия острой боли. Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2012. Т. 6. С. 32-40.
4. Connor D.J. *Field hospital analgesia. J.R. Army Med. Corps.* 2009. Vol. 155(1). P. 49-56.
5. Клизуненко Е.Н., Лященко О.В. *Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационного болевого синдрома. Днепрпетровск, 2010.*
6. Schaffer I. *Postoperative pain as the fifth vital parameter. Med. Pregl.* 2001. Vol. 54(5-6). P. 283-287. PMID: 11759227.
7. Wu C., Raja S. *Treatment of acute postoperative pain. Lancet.* 2011. Vol. 377(9784). P. 2215-2225. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60245-6.
8. Антомонов М.Ю. *Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. К.: Мединформ, 2018. 579 с.*

Отримано/Received 26.04.2021

Рецензовано/Revised 15.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.05.2021 ■

N.V. Mynka^{1,2}, Yu.Yu. Kobelyatsky²

¹ Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital, Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Efficacy of a combination of regional methods of anesthesia with general anesthesia in corneal transplantation

Abstract. Background. Despite the significant development of modern anesthesiology, the pain relief of surgical patients is still unsatisfactory. Inadequate pain management causes psychological discomfort and complications. The combination of general anesthesia with various options for local anesthesia allows one to get closer to solving the problem of pain. The aim of the study was to compare the effect of multicomponent balanced anesthesia (intravenous + inhalation) and multicomponent balanced anesthesia, supplemented by pterygopalatine fossa blockade on the safety and efficacy of anesthesia for corneal transplantation. **Materials and methods.** The study included 73 patients, divided into two groups. Group C received multicomponent balanced anesthesia, group B — pterygopalatine fossa blockade additionally. The main criteria for evaluating the results of the study were: stability of hemodynamics and gas exchange during surgery, the severity of intraoperative pain syndrome by recording the analgesia nociception index, the severity of postoperative pain syndrome and the incidence of postoperative nausea and vomiting. **Results.** Both schemes of anesthetic

management made it possible to avoid pronounced fluctuations in hemodynamic and gas exchange parameters at all stages of the study. Analyzing the severity of intraoperative pain, we found that in group C, pain relief could be considered insufficient during the first 7 minutes of the most traumatic stage of the operation, while in group B the analgesia nociception index did not decrease below 50. Statistically significant differences were obtained during 8 out of 10 minutes of the stage. Analysis of the pain relief quality in the postoperative period has shown that the level of pain according to the visual analogue scale upon awakening was equal to 0 in both groups, at the next three stages of the study (two and six hours after surgery and on the morning of the next day) the level pain in group C was significantly higher than in group B. **Conclusions.** The addition of regional blockade to multicomponent general anesthesia allows for adequate control of postoperative pain without compromising the safety profile.

Keywords: postoperative pain; assessment of pain; scheme of anesthesia; ophthalmic surgery

Correction of redox metabolism and the relationship of markers of systemic chronic inflammation with a measure of overall survival in cancer patients with multiorgan resections

Abstract. *Background.* According to the literature, multiorgan resections are carried out with the most radical removal of healthy tissue. Therefore, there is a need for the most favorable preparation of the patient with perioperative therapy to reduce further complications with obtaining improved clinical and pathological prognostic indicators to increase the overall survival. *Purpose:* correction of redox metabolism based on the data of the oxidative modification of proteins, degree of their catabolic reaction, and data on the enzymatic state and lipid peroxidation in cancer patients with multiorgan resections on the gastrointestinal tract under conditions of perioperative intensive care. **Materials and methods.** The study involved 117 cancer patients aged 67.6 ± 3.7 years with locally advanced tumor processes of the gastrointestinal tract. Studies have been conducted on the enzymatic state, lipid peroxidation and oxidative modification of proteins, both in terms of the degree of fragmentation of their products in spontaneous and iron-induced reactions, and the level of medium-weight protein molecules. Serum levels of circulating tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and -8 were determined. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method. **Results.** The study of patients has shown an improvement in the indicators of oxidative modification of proteins and lipid peroxidation. Survival in cancer patients with multiorgan resections demonstrated dependence on the levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and -8 in the blood serum. **Conclusions.** Conducting perioperative intensive care makes it possible to reliably restore indicators of the enzymatic state, lipid peroxidation and oxidative protein modification products (on the fourth day and second week, $p < 0.05$). This gives us grounds for recommending the determination of these parameters in the group of cancer patients and the implementation of metabolic intensive care. In the group of L-ornithine L-aspartate and quercetin combination with povidone, the lowest indicators of systemic chronic inflammation and the best overall survival were found.

Keywords: modification of proteins; lipid peroxidation; redox homeostasis; perioperative therapy; multiorgan resection; overall survival

Introduction

Gastrointestinal cancer is one of the most common causes of death from neoplasms in European countries, and more than 3.4 million people die from it every year in the world [1]. Non-standard extended and combined interventions on several organs using the latest technologies and performing cytoreduction have become everyday surgical practice [2].

Although international guidelines recommend multiorgan resections for advanced colorectal cancer, morbidity and mortality rates associated with these complex interventions limit the number of patients who receive this treatment according to literature data [3]. The presence of positive resection margins, lymph node metastases and postoperative complications negatively affected the survival [3, 4]. Multiorgan resections are performed to treat patients with T4 cancer as

the only option to achieve therapeutic resection, although the long-term survival of these patients remains low [2, 5].

The study of the state of oxidative modification of proteins, the restoration of indicators of the enzymatic state and lipid peroxidation in oncology has been conducted in many clinics around the world for several decades now, which gives us the advantage in determining the correlation between the disturbance of the redox imbalance and its further deterioration in cancer [6]. According to literature data, the activity of redox metabolism and markers of systemic chronic inflammation increases during the formation of oxidative stress [7, 8]. Therefore, their laboratory control is feasible in all conditions involving intoxication and the development of stress in the body, especially during multiorgan resections in cancer patients. It is very important to study the correction of disorders when using various options in their perioperative therapy [9]. In our study, the use of L-ornithine L-aspartate with quercetin was the most interesting.

A modern solution to this problem is the control of protein disorders against the background of correction of protein oxidation by means of a complex effect on all links of the repair process [10]. Of course, it is interesting to study the improvement of redox metabolism [11] and markers of systemic chronic inflammation, provided that the intensive care described by us is used to further reduce the incidence of complications and mortality (which we evaluated in terms of overall survival [12]). The biological meaning of our intensive care is to break the mechanism of the harmful effects of protein metabolites, control the enzymatic state and lipid peroxidation, improve reparative processes and inhibit the triggering of the apoptosis mechanism [13].

Purpose. Correction of redox metabolism based on the data of the oxidative modification of proteins, degree of their catabolic reaction, and data on the enzymatic state and lipid peroxidation in cancer patients with multiorgan resections on the gastrointestinal tract under conditions of perioperative intensive care.

Materials and methods

The study examined 117 cancer patients aged 67.6 ± 3.7 years with locally advanced tumor process of the gastrointestinal tract who underwent surgical interventions with multiorgan resections for health reasons. They were divided into two groups: I — controls ($n_1 = 55$) in which antioxidant agents were not previously used; group II ($n_2 = 62$) in which L-ornithine L-aspartate antioxidant protection was used (5 mg/10 ml, 10 ml twice a day intravenously, 500 ml saline) with a combination of quercetin and povidone (lyophilisate for solution of 0.5 g twice a day intravenously per 100 ml of saline). Intensive care was conducted in the form of antioxidant therapy for two days before surgery, intraoperatively and for three days in the postoperative period.

Studies were conducted preoperatively, on the 4th day and the 2nd week of the postoperative period. All patients were comparable in terms of their clinical characteristics, and all norms during research were observed in accordance with the standards of biomedical research and international ethical standards in science.

To determine the oxidative modification of proteins, serum biochemical measurements were performed. To as-

sess the oxidative modification of proteins, the method of A.Z. Reznick and L. Parker modified by E.E. Dubinina was used, based on the interaction of amino acid derivatives with 2,4-dinitrophenylhydrazine and the formation of dinitrophenylhydrazones. Next, to assess fragmentation, acid-soluble peptides in the ultraviolet region at wavelengths of 254 nm (fine), 270 nm (medium) and 280 nm (large) in spontaneous (S_{254} , S_{270} , S_{280} , respectively) and induced reactions (I_{254} , I_{270} , I_{280} , respectively) were determined spectrophotometrically in the supernatant. The degree of oxidative modification of proteins was expressed in units of optical density per 1 mg of protein.

The method for assessing the oxidative modification of proteins in conjunction with the level of medium-weight molecules can be used in accordance with the reaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine to form aldehyde and carbonyl derivatives of proteins (2,4-dinitrophenylhydrazones). The study of the oxidative modification of proteins was carried out on a spectrophotometer SF-46 at four wavelengths: at 356 nm, neutral aliphatic aldehyde dinitrophenylhydrazones were registered, at 370 nm — neutral aliphatic ketone-dinitrophenylhydrazones, at 430 and 530 nm — alkaline aliphatic aldehyde dinitrophenylhydrazones and ketone dinitrophenylhydrazones.

Biochemical measurements of indicators of the enzymatic state and lipid peroxidation were performed according to the content of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase in erythrocytes and α -tocopherol acetate in the serum of patients and were evaluated spectrophotometrically.

The serum content of malondialdehyde was determined spectrophotometrically at $\lambda = 532$ nm using the method of I.D. Stalnaya and T.G. Garishvili by reaction with thiobarbituric acid to form a trimethyl complex. The plasma level of nitrite-dependent metabolites is measured spectrophotometrically at $\lambda = 540$ nm with Griess reagent.

The levels of circulating tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin (IL) 6 and 8 in the serum were determined using enzyme immunoassay tests.

A preliminary assessment of the nature of the distribution of indicators was carried out by a visual method and the Shapiro-Wilk test. Statistical processing of the results was performed using the Statistica 10 software package, with the Student's *t*-test and the Mann-Whitney *U* test. For each sample, the median (Me) was determined, and the upper and lower quartiles [Q1; Q3].

For the analysis of survival, statistical methods (construction of survival curves using the Kaplan-Meier method, estimation of the median survival) and log-rank test (for comparing survival curves) were used. Four hours after surgery was considered the beginning of the observation, which lasted 3 years. The end-point was combined and was defined as the time until death. In order to search for predictors of survival, a univariate analysis was applied using Cox regression followed by estimating the Exp(B) (hazard ratios) and 95% confidence interval (CI). For quantitative variables, with the purpose of comparative analysis of survival curves, division into groups was performed using the median.

Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$ or tend to be significant at $0.1 > p > 0.05$.

Results

Table 1 shows the studies of the oxidative modification of proteins at the stages of perioperative intensive care in cancer patients with multiorgan resections.

As can be seen from Table 1, in the control group the indicators for neutral aldehyde products (absorption maximum at 356 nm) changed from 0.048 ± 0.003 to 0.039 ± 0.001 and 0.042 ± 0.001 , $p < 0.05$; for neutral ketone products (absorption maximum at 370 nm) — from 0.052 ± 0.003 to 0.043 ± 0.002 and 0.040 ± 0.003 ; for alkaline aldehyde products (absorption maximum at 430 nm) — from 0.030 ± 0.003 to 0.023 ± 0.003 and 0.020 ± 0.003 , $p < 0.05$; for alkaline ketone products (absorption maximum at 530 nm) — from 0.028 ± 0.001 to 0.015 ± 0.003 and 0.011 ± 0.002 , respectively, on the 4th day and 2nd week of the postoperative period.

Indicators for products of oxidative modification of proteins in spontaneous reactions at a wavelength of 254 nm (S_{254}) changed from 1.854 ± 0.021 to 1.799 ± 0.017 and 1.711 ± 0.031 ; for S_{270} — from 0.236 ± 0.014 to 0.238 ± 0.005 and 0.248 ± 0.004 ; for S_{280} — from 0.134 ± 0.004 to 0.114 ± 0.001 and 0.104 ± 0.003 . In iron-induced reactions for I_{254} , they changed from 2.238 ± 0.016 to 2.211 ± 0.012 and 2.201 ± 0.011 ; for I_{270} — from 0.418 ± 0.017 to 0.391 ± 0.012 and 0.376 ± 0.007 ; for I_{280} — from 0.322 ± 0.012 to 0.303 ± 0.007 and 0.319 ± 0.004 .

In the group with antioxidant protection, the indices for neutral aldehyde products (at a wavelength of 356 nm) changed from 0.051 ± 0.002 to 0.041 ± 0.002 and 0.039 ± 0.003 , $p < 0.05$; for neutral ketone products (absorption maximum at 370 nm) — from 0.049 ± 0.003 to 0.041 ± 0.003 and 0.032 ± 0.001 ; for the alkaline aldehyde products (absorption maximum at 430 nm) — from 0.028 ± 0.002 to 0.019 ± 0.003 and 0.015 ± 0.002 , $p < 0.05$; for the alkaline ketone products (at a wavelength of 530 nm) — from 0.019 ± 0.003 to 0.009 ± 0.003 and 0.008 ± 0.003 .

When conducting intensive care, the indicators for products of oxidative modification of proteins were as follows: for S_{254} — changed from 1.863 ± 0.022 to 1.757 ± 0.020 and 1.701 ± 0.022 ; for S_{270} — from 0.234 ± 0.014 to 0.199 ± 0.009 and 0.212 ± 0.010 ; for S_{280} — from 0.131 ± 0.003 to 0.112 ± 0.002 and 0.103 ± 0.001 .

In iron-induced reactions, the indicators for I_{254} changed from 2.225 ± 0.032 to 1.998 ± 0.018 and 1.755 ± 0.022 ; for I_{270} — from 0.392 ± 0.013 to 0.309 ± 0.017 and 0.283 ± 0.009 ; for I_{280} — from 0.319 ± 0.003 to 0.267 ± 0.004 and 0.251 ± 0.011 .

Table 2 shows the studies of enzymes of the antioxidant system and lipid peroxidation metabolites at the stages of perioperative intensive care in cancer patients during multiorgan resections.

Table 1. The content of products of the oxidative modification of proteins at the stages of intensive care in patients with multiorgan resections, units/mg protein

Indicators	Patient groups	Time for evaluating the effectiveness of intensive care		
		Preoperative period	Fourth day of the postoperative period	Second week of the postoperative period
AD ₃₅₆	n1 = 55	0.048 ± 0.003	0.039 ± 0.001	0.042 ± 0.001^b
	n2 = 62	0.051 ± 0.002	$0.041 \pm 0.002^{a,b}$	$0.039 \pm 0.003^{a,b}$
KD ₃₇₀	n1 = 55	0.052 ± 0.003	0.043 ± 0.002^b	0.040 ± 0.003^b
	n2 = 62	0.049 ± 0.003	$0.041 \pm 0.003^{a,b}$	0.032 ± 0.001^b
S ₂₅₄	n1 = 55	1.854 ± 0.021	1.799 ± 0.017^b	1.711 ± 0.031^b
	n2 = 62	1.863 ± 0.022	$1.757 \pm 0.020^{a,b}$	1.701 ± 0.022
S ₂₇₀	n1 = 55	0.236 ± 0.014	0.238 ± 0.005	0.248 ± 0.004
	n2 = 62	0.234 ± 0.014	$0.199 \pm 0.009^{a,b}$	0.212 ± 0.010^a
S ₂₈₀	n1 = 55	0.134 ± 0.004	0.114 ± 0.001	0.104 ± 0.003
	n2 = 62	0.131 ± 0.003	$0.112 \pm 0.002^{a,b}$	0.103 ± 0.001
AD ₄₃₀	n1 = 55	0.030 ± 0.003	0.023 ± 0.003	0.020 ± 0.003
	n2 = 62	0.028 ± 0.002	$0.019 \pm 0.003^{a,b}$	$0.015 \pm 0.002^{a,b}$
KD ₅₃₀	n1 = 55	0.028 ± 0.001	0.015 ± 0.003	0.011 ± 0.002
	n2 = 62	0.019 ± 0.003	$0.009 \pm 0.003^{a,b}$	0.008 ± 0.003^a
I ₂₅₄	n1 = 55	2.238 ± 0.016	2.211 ± 0.012^b	2.201 ± 0.011
	n2 = 62	2.225 ± 0.032	$1.998 \pm 0.018^{a,b}$	1.755 ± 0.022^a
I ₂₇₀	n1 = 55	0.418 ± 0.017	0.391 ± 0.012^b	0.376 ± 0.007^b
	n2 = 62	0.392 ± 0.013	$0.309 \pm 0.017^{a,b}$	0.283 ± 0.009^a
I ₂₈₀	n1 = 55	0.322 ± 0.012	0.303 ± 0.007	0.319 ± 0.004^b
	n2 = 62	0.319 ± 0.003	0.267 ± 0.004^a	0.251 ± 0.011^a

Notes: AD — aldehyde derivatives; KD — ketone derivatives; I — in induced reactions; S — in spontaneous reactions; ^a — significant differences between the comparison groups within the period under consideration, $p < 0.05$; ^b — significant differences in the indicator compared to the previous period, $p < 0.05$.

The study of antioxidant enzymes in the preoperative period in patients with multiorgan surgical interventions showed that in the control group the values of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, α -tocopherol acetate did not differ significantly, but the level of catalase in the group receiving antioxidant therapy was somewhat higher (6.72 ± 0.10 units/min/g versus 9.86 ± 0.93 units/min/g, $p < 0.05$).

Changes in the content of lipid peroxidation products of cell membranes in the control group were significant but to a

small extent. On the 4th day and the 2nd week of the postoperative period compared to the preoperative period, the level of malondialdehyde slightly decreased, and the content of nitrite-dependent metabolites increased slightly.

During the three-year follow-up of 117 patients with multiorgan resections, 12 (10.26 %) died, 2 (16.67 %) of them received antioxidant protection.

The levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 turned out to be indicators that determine the survival of patients with multiorgan resections (Table 3).

Table 2. The content of antioxidant enzymes and lipid peroxidation metabolites during the intensive care of patients with multiorgan resections

Enzymes and metabolites	Patient groups	Time for evaluating the effectiveness of perioperative intensive care		
		Preoperative period	Fourth day of the postoperative period	Second week of the postoperative period
Superoxide dismutase, units/min/g	n1 = 55	152.10 $\pm$ 7.01	164.40 $\pm$ 0.78 ^{a, b}	162.50 $\pm$ 0.80 ^b
	n2 = 62	161.1 $\pm$ 11.1	228.8 $\pm$ 3.7 ^b	239.10 $\pm$ 4.34 ^a
Catalase, units/min/g	n1 = 55	6.72 $\pm$ 0.10	7.83 $\pm$ 0.01 ^{a, b}	8.73 $\pm$ 0.07 ^a
	n2 = 62	9.86 $\pm$ 0.93	11.97 $\pm$ 0.21 ^{a, b}	11.99 $\pm$ 0.25 ^b
Glutathione peroxidase, units/min/g	n1 = 55	34.78 $\pm$ 0.38	33.02 $\pm$ 0.21	32.54 $\pm$ 0.13 ^b
	n2 = 62	37.83 $\pm$ 1.33	49.21 $\pm$ 0.32 ^a	57.23 $\pm$ 0.78 ^{a, b}
α -tocopherol acetate, μ mol/l	n1 = 55	1.059 $\pm$ 0.015	1.662 $\pm$ 0.011 ^{a, b}	1.648 $\pm$ 0.031 ^a
	n2 = 62	1.067 $\pm$ 0.087	1.807 $\pm$ 0.017 ^a	2.210 $\pm$ 0.005 ^{a, b}
Malondialdehyde, μ mol/l	n1 = 55	0.732 $\pm$ 0.004	0.703 $\pm$ 0.002 ^{a, b}	0.683 $\pm$ 0.003 ^b
	n2 = 62	0.679 $\pm$ 0.030	0.489 $\pm$ 0.017 ^a	0.432 $\pm$ 0.023 ^a
Nitrite-dependent metabolites, μ mol/l	n1 = 55	33.23 $\pm$ 0.01	36.35 $\pm$ 0.31 ^{a, b}	36.95 $\pm$ 0.12 ^b
	n2 = 62	27.93 $\pm$ 0.21	15.32 $\pm$ 0.22 ^{a, b}	14.79 $\pm$ 0.37 ^{a, b}

Notes: ^a — significant differences between the comparison groups within the period under consideration, $p < 0.05$; ^b — significant differences in the indicator compared to the previous period, $p < 0.05$.

Table 3. Survival in cancer patients with multiorgan interventions based on the results of Cox regression analysis

Indicator	B	Wald	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
TNF- α	0.011	7.711	1.012	1.002	1.019
IL-6	0.007	3.725	1.005	1.001	1.014
IL-8	0.006	3.718	1.004	1.003	1.012

Notes: B — regression equation coefficient; Wald test statistics; the differences in the log-rank test are significant at $p < 0.05$.

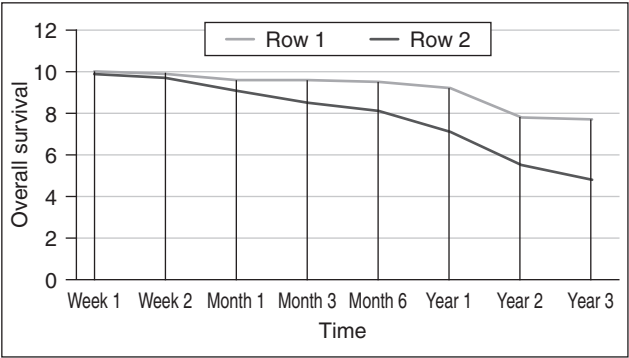


Figure 1. The relationship between the value of tumor necrosis factor alpha and overall survival
Notes: row 1 — median survival in the group of patients with level of TNF- α < 26.37 pg/ml; row 2 — median survival in the group of patients with level of TNF- α > 26.37 pg/ml.

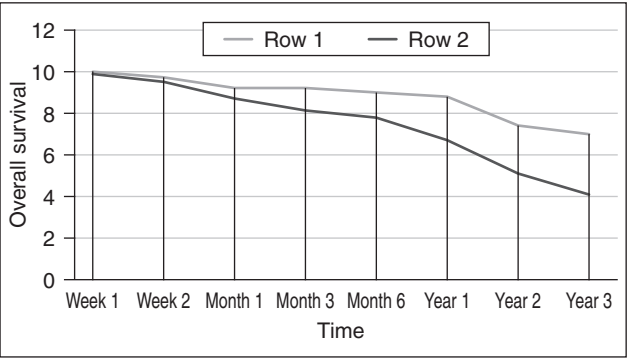


Figure 2. The relationship between the value of interleukin-6 and overall survival
Notes: row 1 — median survival in the group of patients with level of IL-6 < 31.11 pg/ml; row 2 — median survival in the group of patients with level of IL-6 > 31.11 pg/ml.

The median survival in the group of patients with the level of $\text{TNF-}\alpha < 26.37$ pg/ml was 8.7 months, and in the group of patients with the level of $\text{TNF-}\alpha > 26.37$ pg/ml — 5.9 months. Difference between groups by log-rank test was reliable, $p = 0.037$ (Fig. 1).

The median survival in the group of patients with the level of $\text{IL-6} < 31.11$ pg/ml was 11.8 months, and in those with the level of $\text{IL-6} > 31.11$ pg/ml — 5.7 months. Difference between groups by log-rank test was reliable, $p = 0.039$ (Fig. 2).

The median survival in the group of patients with the level of $\text{IL-8} < 13.42$ pg/ml was 10.8 months, and in the group with the level of $\text{IL-8} > 13.42$ pg/ml — 4.9 months. Difference between groups by log-rank test was reliable, $p = 0.041$ (Fig. 3).

Discussion

According to researchers, in oxidative stress, reactive oxygen species cause damage to all human cells. This leads to denaturation and defragmentation of proteins with excessive oxidative modification of proteins. Formed ionized amino acid fragments react with neighboring amino acids causing impaired protein metabolism and also reparative processes. According to the literature, indicators of oxidative modification of proteins are early signs of damage to tissues and organs, which gives us every reason to talk about the need for continuous laboratory monitoring of its processes in routine practice [14].

The study of the oxidative modification of proteins at the stages of perioperative intensive care in patients with multiorgan resections showed that the indicators in the control group on the 4th day of the postoperative period were significantly reduced compared to the preoperative period, and later, on the 2nd week of the postoperative period, they further decrease.

In the group of antioxidant protection, the indices more reliably decreased on the 4th day of the postoperative period, and later, on the 2nd week.

We also see that under the influence of intensive care, there was a more reliable reduction of modified proteins. At the same time, the indicators in the control group decreased slightly, and these changes were transient.

Subsequently, as seen from Table 2, in the group that received antioxidant protection, the indicators of enzymatic support increased more clearly on the 4th day and the 2nd week of the postoperative period, and the metabolites of lipid peroxidation decreased.

The data we have on the content of antioxidant enzymes and lipid peroxidation metabolites at the stages of intensive care of patients with multiorgan resections in the control group indicate an insufficient enzymatic maintenance of the redox balance on the 4th day and the 2nd week of the postoperative period. When antioxidant intensive care was carried out, the activity of antioxidant enzymes significantly increased, the metabolites of lipid peroxidation decreased, which can be explained by the influence of the means used and by the activation of the adaptation reserves of the body. It should be noted that the positive effect of our therapy persists on the 2nd week of the postoperative period.

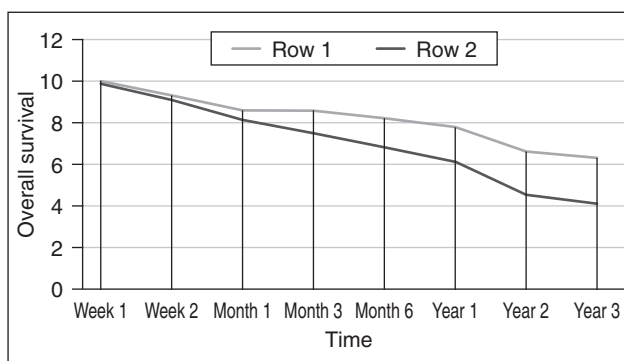


Figure 3. The relationship between the value of interleukin-8 and overall survival

Notes: row 1 — median survival in the group of patients with level of $\text{IL-8} < 13.42$ pg/ml; row 2 — median survival in the group of patients with level of $\text{IL-8} > 13.42$ pg/ml.

Levels of $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 and IL-8 are known to serve as markers of systemic chronic inflammation. Each of them showed a relationship with long-term survival after surgery. Survival in cancer patients with multiorgan resections demonstrated dependence on the serum levels of circulating $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 and IL-8 . In the group of L-ornithine L-aspartate therapy with a combination of quercetin and povidone, the indicators of systemic chronic inflammation were lowest and overall survival was better.

Conclusions

In patients with multiorgan resections, significant violations of protein metabolism were detected with an increase in prooxidant processes, manifested itself by an increase in the products of oxidative modification of proteins in the preoperative period, followed by a decrease on the 4th day and the 2nd week of the postoperative period, in both spontaneous and induced reactions. During perioperative intensive care, we observed a significant decrease in all the links of the oxidative modification of proteins postoperatively, indicating increased antioxidant protection.

In patients with multiorgan resections, significant violations of the enzymatic state and lipid peroxidation with increased prooxidant processes were revealed, which manifested as an increase in prooxidant enzymes and nitrite-dependent metabolites in the preoperative period with a subsequent increase on the 4th day and the 2nd week of the postoperative period. These changes were significantly minor and fleeting. When conducting our perioperative intensive care, we noted a significant increase in the activity of antioxidant enzymes and a decrease in metabolites of lipid peroxidation, which indicates an increase in antioxidant protection against the background of the use of these agents and the activation of the body's adaptation reserves. This gives us the basis for the introduction of this therapy in all patients during multiorgan resections.

Overall survival in cancer patients with multiorgan resections revealed a dependence on the levels of circulating $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 and IL-8 . In the group of L-ornithine L-aspartate and quercetin combination with povidone, the lowest indicators of markers of systemic chronic inflammation and better overall survival were found.

References

1. Fitzmaurice C., Allen C., Barber R.M. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017. 3(4). 524–548. doi: 10.1001/jama-oncol.2016.5688.
2. Bartos A., Bartos D., Stoian R. et al. Short-term outcome and survival after multiorgan resection for locally advanced colo-rectal cancer. Identification of risk factors. *Ann. Ital. Chir.* 2018. 89. 229–236.
3. Ferro A., Peleteiro B., Malvezzi M. et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur. J. Cancer.* 2014. 50(7). 1330–1344. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.029. Epub 2014 Mar 17.
4. Spolverato G., Ejaz A., Kim Y. et al. Prognostic performance of different lymph node staging systems after curative intent resection for gastric adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 2015. 262(6). 991–998. doi: 10.1097/SLA.0000000000001040.
5. Hlaváčová L., Vrba R., Gregorík M. et al. Multiple organ resection for extensive lymphoma in the abdominal cavity. *Rozhledy v chirurgii.* 2017. 96(1). 37–40.
6. KuraHashi T. Roles of antioxidative enzymes in wound healing. *Journal of Developmental Biology.* 2015. 3. 57–70. doi: 10.3390/jdb3020057.
7. Yang H.Y., Lee T.H. Antioxidant enzymes as redox-based biomarkers: a brief review. *BMB Rep.* 2015. 48(4). 200–208.
8. Schmitt B., Vicenzi M., Garrel C. et al. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: a comparative crossover study. *Redox Biol.* 2015. 6. 198–205. doi: 10.1016/j.redox.2015.07.012.
9. Rinnerthaler M., Bischof J., Streubel M. et al. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules.* 2015. 5(2). 545–589. doi: 10.3390/biom5020545.
10. Beitz J.M. Pharmacologic impact (aka “Breaking bad”) of medications on wound healing and wound development: a literature-based overview. *Ostomy Wound Manage.* 2017. 63(3). 18–35.
11. Taburets O.V., Grinchenko O.O., Dvorschenko K.O. et al. Influence of the melanin on the state of prooxidant-antioxidant homeostasis in blood serum at the rats with the full-thickness skin wound. *Bulletin of Problems Biology and Medicine.* 2017. 1(135): 191–196.
12. Moradi G., Karimi K., Esmailnasab N. et al. Survival of patients with stomach cancer and its determinants in Kurdistan. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016. 17(7). 3243–3248.
13. Tanase M., Urbanska A.M., Zolla V. et al. Role of carbonyl modifications on aging-associated protein aggregation. *J. Scientific Reports.* 2016. 6. 1–14. doi: 10.1038/srep19311.
14. Cherkashyna L.V., Shklyar S.P., Bilovol A.M. (ed.). *Free radical oxidation in systemic dermatoses.* 1st ed. Kharkiv: KhSMU, 2007.

Received 02.04.2021

Revised 16.04.2021

Accepted 20.04.2021 ■

Information about authors

Yevheniia Shulga, Assistant at the Department of General and Clinical Pathology of the School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: amelchenkov@meta.ua; phone +38 (066) 046-34-65; <https://orcid.org/0000-0002-3555-7824>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Contributors and supporting agencies. The research is a fragment of the research work “Development of an algorithm for the individualization of intensive care tactics in oncological patients after multiorgan resections” (state registration number 0117U001049) of the State Institution “Grigoriev Institute for Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (Doctor of Science (Medicine), Professor, Director of the State Institution “Grigoriev Institute for Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” M.V. Krasnoselsky; Doctor of Science (Medicine), Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine of the State Institution “Grigoriev Institute for Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” Ye.M. Krutko).

Шульга Є.В.

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

Корекція окиснювально-відновного метаболізму і взаємозв'язок маркерів системного хронічного запалення із загальною виживаністю онкологічних хворих при поліорганных резекціях

Резюме. Актуальність. Згідно з даними літератури, поліорганный резекції проводяться з найбільш радикальним видаленням здорової тканини. Тому існує необхідність у найбільш сприятливій підготовці пацієнта до періопераційної терапії для зменшення подальших ускладнень, отримання поліпшених клінічних та патологічних прогностичних показників, збільшення загальної виживаності. **Мета:** корекція окиснювально-відновного метаболізму на основі параметрів окисної модифікації білків, ступеня їх катаболічної реакції та даних про ферментативний стан й перекисне окислення ліпідів у хворих на рак із поліорганными резекціями на органах шлунково-кишкового тракту в умовах періопераційної інтенсивної терапії. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 117 онкологічних хворих віком $67,6 \pm 3,7$ року з місцево-поширеними пухлинними процесами шлунково-кишкового тракту. Були проведені дослідження ферментативного стану, перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації білків, як щодо ступеня фрагментації їх продуктів у спонтанних реакціях, індукованих залізом, так і рівня білкових молекул середньої маси. Визначали циркулюючі рівні фактора не-

крозу пухлини альфа, інтерлейкіну-6 та -8 у сироватці. Аналіз виживаності проводили за методом Каплана — Меєра. **Результати.** При дослідженні пацієнтів спостерігається покращення показників окисної модифікації білка та перекисного окислення ліпідів. Продемонстровано залежність виживаності онкологічних хворих із поліорганными резекціями від рівнів фактора некрозу пухлини альфа, інтерлейкіну-6 та -8 у сироватці крові. **Висновки.** Проведення періопераційної інтенсивної терапії дозволяє вірогідно відновити показники ферментативного стану, продуктів перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації білка (на четвертий день та другий тиждень, $p < 0,05$). Це дає нам підстави рекомендувати визначення цих параметрів у групі онкологічних хворих та впровадження метаболічної інтенсивної терапії. У групі комбінації L-орнітин-L-аспартату та кверцетину з повідомом було виявлено найнижчі показники системного хронічного запалення та найкращу загальну виживаність.

Ключові слова: модифікація білків; перекисне окислення ліпідів; окиснювально-відновний гомеостаз; періопераційна терапія; поліорганный резекції; загальна виживаність

УДК 617.583-001-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237731>Євсєєва В.В.^{1,2}, Скобенко Є.О.^{1,2}, Зенкіна Л.М.¹, Малімоненко М.О.¹, Савченко С.О.¹¹ Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій»
Національної академії наук України, м. Київ, Україна² Лікувально-діагностичний центр для дітей та дорослих «Добробут», м. Київ, Україна

Порівняння ефектів комбінованої нейроаксіальної анестезії та багатокомпонентної низькопотокової інгаляційної анестезії у структурі періопераційного анестезіологічного забезпечення при артроскопічних втручаннях на колінному суглобі

Резюме. *Актуальність.* Артроскопічні втручання на колінному суглобі (АКС) — найпоширеніший вид хірургічного втручання у світі. Але питання щодо найкращого анестезіологічного забезпечення при цьому поки не вирішене. **Мета:** покращення якості анестезіологічного забезпечення артроскопічних втручань на колінному суглобі шляхом удосконалення персоналізованого періопераційного анестезіологічного менеджменту. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 142 пацієнти віком від 18 до 78 років, яким було зроблено АКС, рандомізовані на дві групи за видом обраного пацієнтом анестезіологічного забезпечення. У першій групі ($n_1 = 82$) пацієнтам проводили нейроаксіальну анестезію у поєднанні з внутрішньовенним введенням дексметомідину, у другій групі ($n_2 = 60$) — багатокомпонентну низькопотокову інгаляційну анестезію севофлюраном у поєднанні з мультимодальною аналгезією. До операції оцінювали рівень передопераційного стресу. Протягом перших 24 годин після оперативного втручання оцінювали рівень післяопераційного болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), частоту виникнення післяопераційної нудоти і блювання (ПОНБ), загальну задоволеність пацієнта оперативним втручанням. **Результати.** Рівень болю за ВАШ, частота випадків ПОНБ, рівень задоволеності в піддослідних групах суттєво не відрізнялися. На вибір пацієнта виду анестезіологічного забезпечення суттєвий вплив мав рівень доопераційного стресу. **Висновки.** Нейроаксіальна та загальна анестезія при артроскопічній хірургії колінного суглоба мають переваги та недоліки. Прийняття рішення про метод анестезіологічного забезпечення повинно базуватися на бажанні пацієнта та на його можливому попередньому оперативному досвіді. **Ключові слова:** артроскопічна хірургія колінного суглоба; персоналізований періопераційний анестезіологічний менеджмент; передопераційний стрес

Вступ

Артроскопічні хірургічні втручання на колінному суглобі (АКС) сьогодні є найпоширенішими видами хірургічних операцій. Але досі не визначене питання щодо найкращої техніки знеболювання для цього виду хірургії [1]. Будь-яка анестезуюча техніка повинна забезпечувати швидке та безпечне відновлення, що су-

проводжується добрим контролем післяопераційного болю та задоволенням пацієнта. Тому у хворих, яким проводять артроскопічне втручання на колінному суглобі, такі кінцеві точки, як післяопераційний біль, частота виникнення післяопераційної нудоти та блювання (ПОНБ) і рання реабілітація, вважаються найважливішими факторами для оцінки [2].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Євсєєва Вікторія Вікторівна, лікар-анестезіолог, Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій» Національної академії наук України, Вознесенський узвіз, 22, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: doc-evv@outlook.com; контактний тел.: +380504408286.

For correspondence: V. Yevsieieva, MD, PhD, anesthesiologist at Anesthesiology department in State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Voznesenskyi descent, 22, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: doc-evv@outlook.com; contact phone: +380504408286.

Full list of author information is available at the end of the article.

Проте є важливими й економічні аспекти, а саме інтраопераційний час, що визначається як хірургічний час, плюс час анестезії, час перебування у палаті відновлення після анестезії, швидкість реадмісії та загальні строки перебування у стаціонарі. Задоволеність пацієнта вважається результатом комбінації вищезазначених факторів [5].

Останнім десятиріччям медична спільнота посилила свій інтерес до подальшого розвитку амбулаторної хірургії та пов'язаних із цим анестезіологічних методів. Зараз цілком очевидно, що амбулаторне лікування певних патологій не загрожує загальному стану пацієнта, а, навпаки, підвищує задоволеність пацієнта та зменшує витрати на медичну допомогу [6]. Це є першочерговою метою сучасної системи охорони здоров'я.

Окрім більш широкого використання малоінвазивної артроскопічної хірургії колінного суглоба, що дозволяє проводити процедури менш травматично, виникає анестезіологічне завдання, яке полягає у пошуку найоптимальнішої техніки, що відповідала би хірургічним умовам та потребам пацієнта [7]. Оскільки більшість з артроскопічних втручань наразі виконуються в межах стратегії «хірургії одного дня», ця реальність породила необхідність оцінки та порівняння методів анестезії, що зазвичай використовуються при АКС.

Мета дослідження: підвищити якість, ефективність та безпеку анестезіологічного забезпечення артроскопічних втручань на колінному суглобі шляхом удосконалення персоналізованого періопераційного анестезіологічного менеджменту.

Матеріали та методи

Гіпотеза. Поеднання спінальної анестезії (СА) з внутрішньовенним введенням дексметомідину порівняно з протоколом багатокомпонентної низькопотокової інгалаційної анестезії (БНІА) севофлюраном для АКС сприяє кращому післяопераційному знеболюванню, зниженню частоти ПОНБ, скороченню терміну госпіталізації та підвищує рівень загальної задоволеності пацієнта.

Критерії включення. Пацієнти віком від 18 до 78 років із соматичним класом I–II за ASA, яким запланована АКС.

Критерії виключення. Вік пацієнта молодший від 18 років, наявність супутньої соматичної патології у стані декомпенсації, вагітність, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

До цього проспективного рандомізованого незасліпленого дослідження увійшли 142 пацієнти, які були розподілені на дві групи залежно від виду анестезіологічного забезпечення. Рандомізація відбувалася винятково з урахуванням бажання пацієнта отримати той чи інший вид анестезіологічного забезпечення. До першої (експериментальної) групи увійшли пацієнти, яким була проведена спинномозкова анестезія в поєднанні з внутрішньовенним введенням дексметомідину ($n_1 = 82$); до другої (контрольної) групи увійшли пацієнти, до яких був застосований протокол багатокомпонентної низькопотокової інгалаційної анестезії.

Обидві групи пацієнтів отримували інформацію про методи анестезії, підписували інформовану згоду. Пацієнтів госпіталізували до відділення ортопедії за 1–2 години до операції.

При первинному огляді анестезіолог у всіх пацієнтів оцінював рівень передопераційного стресу: застосовували спеціальну міжнародну анкету з шести пунктів — Амстердамська шкала передопераційної тривоги та потреби в інформації (APAIS) [3, 4]. Перші два запитання оцінюють анестезіологічний компонент формування тривожності, четверте та п'яте — операційний, третє та шосте запитання свідчать про потребу в поінформованості пацієнтів. У загальному оцінюванні були сформовані два показники як сума балів кожної складової — тривожності (сума балів від 4 до 20) та поінформованості (сума балів від 2 до 10). В осіб із підвищеним хвилюванням проводили аналіз його компонентів за анкетною анестезіологічної та хірургічної передопераційної тривожності (ASPA). Обидві анкети побудовані за п'ятибальною шкалою Лікерта.

Протокол СА (експериментальна група, $n_1 = 82$) в поєднанні з внутрішньовенним введенням дексметомідину: за 30 хвилин до оперативного втручання пацієнту вводилася навантажувальна доза дексметомідину 1,5–2 мкг/кг/год внутрішньовенно впродовж 20 хвилин.

Після дезінфекції шкіри та знеболювання 2% розчином лідокаїну 2,0 проводилася пункція субарахноїдального простору на рівні L3–L4. Для забезпечення моторного та сенсорного блоку вводився 0,5% розчин бупівакаїну для спінальної анестезії в об'ємі 1,8–2,0.

Після досягнення клінічних ознак ефективної СА розпочиналася постійна внутрішньовенна інфузія дексметомідину в дозі 0,5–1,0 мкг/кг/год.

Протокол загальної анестезії (контрольна група, $n_2 = 60$): премедикація за 30 хвилин до оперативного втручання — ондансетрон 8 мг, декскетопрофен 50 мг, пантопразол 40 мг в/в, парацетамол 1000 мг в/в крапельно, лідокаїн 40 мг в/в. Індукція пропофолом 1,5–2,0 мг/кг фракційно до досягнення клінічних симптомів наркозу, фентаніл 0,005% — 0,1 мг. Штучна вентиляція легень проводилася через ларингеальну маску без використання міорелаксантів. Підтримка анестезії: киснево-севофлюранова суміш FiO_2 — 50–55 %, севофлюран — 1,4–1,6 на видиху при потоці не більше 1 л/хв при показниках BIS на рівні 45–55. З метою інтраопераційного знеболювання застосовували фентаніл в дозі 1,2–1,5 мкг/кг атм/год, лідокаїн — 1–1,5 мг/кг атм/год.

Інтраопераційний моніторинг пацієнтів в обох групах включав: неінвазивне вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, пульсоксиметрію, ЕКГ. У групі БНІА додатково визначалася концентрація кисню, вуглекислого газу та інгалаційного анестетика на вдиху і видиху, проводилася реєстрація біспекторального індексу в режимі онлайн у літніх пацієнтів.

Пацієнтам в обох групах рівень післяопераційного болю визначався за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [15]. Оцінка болю за ВАШ проводилася вперше

на операційному столі, одразу після закінчення оперативного втручання, далі — через 1, 4, 6, 12 та 24 години після операції двічі (перед знеболюванням та через 30 хвилин після нього).

Інтерпретація даних за шкалою ВАШ: 0 — немає болю; 1–3 бали — слабкий біль; 4–5 балів — помірний біль; 6–9 балів — сильний біль; 10 балів — найсильніший біль, який тільки можна уявити.

Інтерпретація результатів знеболювання: 1) немає болю — 0 балів; 2) адекватне знеболювання — 1–4 бали; 3) необхідне додаткове знеболювання (помірний біль) — 5 балів; 4) необхідне знеболювання наркотичними анальгетиками (сильний біль) — 6–10 балів.

Частота виникнення післяопераційної нудоти та блювання фіксувалася впродовж перших 24 годин після операційного періоду в пацієнтів обох груп.

Для об'єктивізації клінічної значущості нудоти використовували шкалу оцінки інтенсивності клінічних проявів ПОНБ, що складається з чотирьох пунктів, де 0 відповідав відсутності ПОНБ, 1 — появі нудоти, 2 — наявності блювання, 3 — розвитку повторного (неодноразового) блювання. В разі двох або більше епізодів блювати внутрішньовенно вводили ондансетрон у дозі 4–8 мг або в поєднанні з дексаметазоном 4–8 мг [16].

Обидві групи отримували періопераційну тромбопрофілактику у вигляді компресійних панчох і низькомолекулярного гепарину в профілактичних дозах.

Задоволеність пацієнтів від анестезії визначалася за ВАШ при виписці зі стаціонару.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася за допомогою пакета аналізу статистичних даних MedCalc v. 18.11 (MedCalc Software Inc., Broekstraat, Бельгія).

Результати

У табл. 1 наведені дані щодо загальної характеристики пацієнтів.

Згідно з наведеними даними табл. 1, не було статистичної різниці за критерієм Стюдента щодо віку хворих, соматичного статусу за ASA та тривалості хірургічного втручання, але дослідні групи статистично відрізнялися за статтю.

Оцінка передопераційного стресу

Наш аналіз засвідчив, що передопераційний стрес є у кожного пацієнта. Фактори, що сприяють його збільшенню, перш за все пов'язані зі ступенем інформаційної та психологічної передопераційної підготовки, наявності попередніх оперативних втручань. Сприйняття також залежить від віку та статі пацієнта, рівня його освіти. Основні результати оцінювання стресу за шкалою APAIS наведені в табл. 2.

В експериментальній групі кількість осіб із високою тривожністю становила 52,7 %, у контрольній —

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів дослідних груп

Характеристика пацієнтів		n1 = 82		n2 = 60		p
		n	%	n	%	
Стать:	жінки	34	42	49	82	≤ 0,005
	чоловіки	48	58	11	18	≤ 0,005
Вік, роки		38,0 ± 11,2		41,0 ± 15,4		0,770
ASA						0,351
I		52	63	40	67	
II		27	33	19	32	
III		3	4	1	1	
Тривалість АКС, хв		42,0 ± 9,8		47,0 ± 6,1		0,248

Таблиця 2. Рівень передопераційного стресу в пацієнтів дослідних груп

Показник	n1 = 82 (середнє значення)	Похибка	n2 = 60 (середнє значення)	Похибка
Запитання 1	3,5	0,15	3,9*	0,22
Запитання 2	3,1	0,17	3,6*	0,21
Запитання 3	3,4	0,17	3,2	0,27
Запитання 4	3,0	0,16	3,9*	0,23
Запитання 5	3,2	1,18	3,9*	0,21
Запитання 6	3,8	0,11	3,9	0,20
Тривожність	12,4	0,7	14,9*	0,59
Поінформованість	7,1	0,28	6,9	0,26

Примітка: * — вірогідність різниці між групами $p < 0,05$ за χ^2 -квдратом Пірсона.

79,5 %. Спостерігається суттєва різниця між показниками жінок та чоловіків. Жінки реагували більш емоційно (показник кореляції — $r = 0,59$; $p < 0,05$), їхній рівень тривожності дорівнював $15,60 \pm 0,53$ проти $12,40 \pm 0,89$ у чоловіків ($p < 0,05$).

Показники застосованої нами ВАШ передопераційного очікування пацієнтів корелювали із загальним рівнем тривожності ($r = 0,52$; $p < 0,001$). Ступінь тривожності, визначений за ВАШ, був дещо меншим в обох групах, ніж за шкалою APAIS, але зі збереженням різниці між ними. Показники ВАШ корелювали з відповідями на запитання шкали анестезіологічної та хірургічної передопераційної тривожності (ASPA) — із загальним показником ($r = 0,56$; $p < 0,001$) та окремими запитаннями (від $r = 0,42$; $p < 0,05$, до $r = 0,65$; $p < 0,001$).

Оцінка больового синдрому

Динаміка показників рівня післяопераційного болю за ВАШ у першу добу після операції наведена в табл. 3.

Відповідно до результатів табл. 3, не було статистично значущих відмінностей між дослідницькими групами щодо середніх балів болю в перші 1, 12 та 24 години після АКС. При рівні больового порогу до 5

балів за ВАШ як знеболювання використовувалися нестероїдні протизапальні засоби (декскетопрофен) та парацетамол, вище 5 балів — наркотичні анальгетики (налбуфін, промедол). Після вищезазначених артроскопічних втручань на колінному суглобі рівень болю за ВАШ у пацієнтів експериментальної групи в середньому не перевищував 3 балів протягом першої післяопераційної доби. У пацієнтів контрольної групи показники рівня болю за ВАШ вірогідно мали тенденцію до поступового зростання в перші вісім післяопераційних годин, але відсоток пацієнтів, які потребували знеболювання наркотичним анальгетиком, був однаковий в обох групах.

Ускладнення, пов’язані з анестезією

Найчастішим ускладненням у групі загальної анестезії був показник болю > 5 . Прояви ПОНБ спостерігалися у 10 % пацієнтів контрольної групи та у 4 % осіб в експериментальній групі. У 18 % пацієнтів експериментальної групи та 13 % пацієнтів контрольної групи спостерігалася гіпотонія, що потребувала лікування; один пацієнт експериментальної групи мав клінічну картину постпункційного головного болю, що ніяк не вплинуло на строки перебування у стаціонарі (табл. 4).

Таблиця 3. Показники рівня післяопераційного болю за ВАШ у першу добу після операції

Післяопераційні години	n1 = 82	Похибка медіани	n2 = 60	Похибка медіани
Кінець операції, год	0 (0–0)*	0	1 (0–2)*	0,114
1-ша	0 (0–1)*	0,183	3 (2–4)*	0,224
4-та	1 (1–2)**	0,212	3 (2–5)**	0,200
6-та	1 (1–3)**	0,130	5 (3–6)**	0,205
8-ма	2 (2–5)**	0,286	5 (3–6)**	0,214
12-та	3 (2–4)*	0,140	3 (2–4)*	0,130
24-та	2 (2–4)*	0,136	3 (3–4)*	0,069

Примітки: * — порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок, статистично не значущі відмінності ($p > 0,05$, W-критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Краскела — Уолліса, критерій хі-квадрат) між показниками в 1-й та 2-й групах; ** — статистично значущі відмінності ($p < 0,05$, T-критерій Вілкоксона, множинні порівняння, критерій Краскела — Уолліса) показників у групах порівняння на 4-ту, 6-ту та 8-му післяопераційну годину.

Таблиця 4. Ускладнення, пов’язані з анестезією

Ускладнення	n1 = 82		n2 = 60		p
	n	%	n	%	
Відсутність ускладнень	47	57	33	55	0,162
Показник болю > 5	17	20	13	22	0,237
ПОНБ	3	4	6	10	0,326
Гіпотонія	15	18	8	13	0,157

Таблиця 5. Рівень задоволеності пацієнтів за ВАШ залежно від виду анестезії

Рівень задоволеності	n1 = 82		n2 = 60	
	n	%	n	%
Дуже задоволений (10 балів за ВАШ)	62	75	29	48
Задоволений (8–9 балів за ВАШ)	19	23	30	50

Із наведених у табл. 4 даних випливає, що не було статистично значущої різниці за критерієм Стюдента щодо частоти випадків ускладнень анестезіологічного забезпечення між дослідними групами.

Рівень задоволеності пацієнтів за ВАШ залежно від виду анестезії зазначений у табл. 5.

Задоволеними методом знеболювання почувалися 75 % осіб із групи СА (експериментальна) порівняно з 48 % тих, хто отримував загальну анестезію (контрольна група).

Наші результати свідчать про те, що відповідний вибір пацієнта повинен бути важливим фактором для анестезіолога, та підкреслюють важливість оптимізації інтраопераційних складових, таких як тип анестезії, для подальшої реабілітації пацієнта після артроскопічних втручань на колінному суглобі.

Потреба в поінформованості залишається високою і практично однаковою без різниці між жінками та чоловіками. В нашому дослідженні у пацієнтів із достатнім об'ємом інформації про знеболювання та хід операції ступінь тривожності загалом був нижчий. Проте жінки мали більший рівень передопераційного стресу, ніж чоловіки. Саме з цим фактом ми пов'язуємо частий вибір загальної анестезії жінками. Крім того, загальну анестезію обирали пацієнти, які мали досвід оперативного втручання під регіонарною анестезією без седативного компонента.

Загальні строки госпіталізації були дещо збільшені в групі спинномозкової анестезії.

Взаємозв'язок між СА та госпіталізацією в нашому дослідженні може бути викликаний низкою різних причин. Спінальна анестезія викликає моторну та сенсорну блокаду нижніх кінцівок. Залежно від конкретного місцевого анестетика, що застосовується нейроаксіально, тривалість моторної та сенсорної блокади від спінальної анестезії може становити 6 і більше годин. Але цей факт загалом не вплинув на ступінь задоволеності пацієнта.

Висновки

Нейроаксіальна та загальна анестезії при артроскопічній хірургії колінного суглоба мають переваги та недоліки.

Передопераційна підготовка повинна включати необхідну для пацієнта інформацію про майбутнє знеболювання та хід і тривалість операції.

Прийняття рішення про методи анестезіологічного забезпечення повинно базуватися на бажанні пацієнта та його можливому попередньому оперативному досвіді.

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

Список літератури

1. Herman Sehmbi, Richard Brul, Ushma Jitendra Shah, Kariem El-Boghdady, David Nguyen, Girish P. Joshi, Faraj W. Abdallah. Evidence Basis for Regional Anesthesia in Ambulatory Arthroscopic Knee Surgery and Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Part II: Adductor Canal Nerve Block-A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2019. 128(2). 223-238. doi: 10.1213/ANE.0000000000002570.
2. Andrés-Cano P., Godino M., Vides M., Guerado E. Postoperative complications of anterior cruciate ligament reconstruction after ambulatory surgery. *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.* 2015. 59. 157-164.
3. Brown S.M. Quantitative measurement of anxiety in patients undergoing surgery for renal calculus disease. *J. Adv. Nurs.* 1990. 15(8). 962-970.
4. Moerman N.F. van Dam, Muller M.J., Oosting H. The Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS). *Anesth. Analg.* 1996. 82. 445-451.
5. Jennifer A. Padwal, Brittany N. Burton, Alfredo A. Fiallo, Matthew W. Swisher, Rodney A. Gabriel. The association of neuraxial versus general anesthesia with inpatient admission following arthroscopic knee surgery. *J. Clin. Anesth.* 2019. 56. 145-150. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.01.045.
6. Habib M.R. Karim, Pradipta Bhakta, Michele C. Vassallo. Is regional anesthesia inferior or superior to general anesthesia in day-care arthroscopic knee surgery? The dilemma is still open-ended. *J. Clin. Anesth.* 2020. 59. 16-17. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.06.003.
7. Black A.S., Newcombe G.N., Plummer J.L., McLeod D.H., Martin D.K. Spinal anaesthesia for ambulatory arthroscopic surgery of the knee: a comparison of low-dose prilocaine and fentanyl with bupivacaine and fentanyl. *Br. J. Anaesth.* 2011. 106(2). 183-8. doi: 10.1093/bja/aeq272.

Отримано/Received 11.04.2021

Рецензовано/Revised 25.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2021 ■

Information about authors

V. Yevsieieva, MD, PhD, anesthesiologist at Anesthesiology department in State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Anesthesiologist in Dobrobut Medical Network, Kyiv, Ukraine; e-mail: doc-evv@outlook.com; contact phone: +380504408286; <https://orcid.org/0000-0002-5812-487X>

Ye. Skobenko, MD, PhD, Head of scientific department of restorative and reconstructive orthopaedics and rehabilitation in State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Orthopedic surgeon in Dobrobut Medical Network, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-81744033>

L. Zenkina, MD, Head of Anesthesiology department in State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8321-0481>

M. Malimonenko, MD, junior researcher, department of restorative and reconstructive orthopaedics and rehabilitation, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5013-4857>

S. Savchenko, MD, junior researcher, department of anaesthesiology and intensive care, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2481-1919>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Authors contribution: V. Yevsieieva — study narrative and design, data collection and processing, data analysis, text writing; Ye. Skobenko — study narrative and design, data analysis; L. Zenkina, M. Malimonenko, S. Savchenko — data collection and processing, data analysis.

V.V. Yevsieieva^{1,2}, Ye.O. Skobenko^{1,2}, L.M. Zenkina¹, M.O. Malimonenko¹, S.O. Savchenko¹

¹ State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Dobrobut Medical Network, Kyiv, Ukraine

Comparison of the effects of combined neuraxial anesthesia and multicomponent low-flow inhalation anesthesia in the structure of perioperative anesthesia management in arthroscopic knee surgeries

Abstract. Background. Arthroscopic knee surgery is one of the most common types of surgeries in the world. But the optimal anesthesia management for this type of orthopedic surgery is still debatable. The purpose of the study was to improve the quality of anesthesia management for arthroscopic interventions on the knee joint by introducing a personalized perioperative anesthesia management. **Materials and methods.** One hundred and forty-two patients aged 18–78 years, who underwent arthroscopic knee surgery, took part in the study. They were randomized into 2 groups according to the type of anesthesia chosen by the patient. In the first group (n1 = 82), individuals underwent neuraxial anesthesia in combination with intravenous administration of dexmedetomidine, in the second group (n2 = 60) — multicomponent low-flow inhalation anesthesia with sevoflurane combined with multimodal analgesia. Before the operation,

the level of preoperative stress was assessed. During the first 24 hours after surgery, we have evaluated the level of postoperative pain by the visual analogue scale, the incidence of postoperative nausea and vomiting, and overall patient's satisfaction with the surgery. **Results.** The level of pain according to the visual analogue scale, the incidence of postoperative nausea and vomiting, the level of satisfaction in the study groups did not differ significantly. The level of preoperative stress had a significant impact on the patient's choice regarding the type of anesthesia. **Conclusions.** Neuraxial and general anesthesia for arthroscopic knee surgery has advantages and disadvantages. Decision-making on the method of anesthesia should be based on the patient's wishes and possible previous surgical experience.

Keywords: arthroscopic knee surgery; personalized perioperative anesthesia management; preoperative stress

УДК 616.89-008.452:616.8]-07-085.214.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237732>

Дубенко О.Е., Никонов В.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Делирий в неврологической практике

Резюме. Делирий представляет собой острое, обычно обратимое флуктуирующее нарушение уровня сознания, внимания, познавательной деятельности, причиной которого является нарушение метаболизма мозга в результате широкого спектра различных неврологических и не неврологических заболеваний, воздействия лекарственных и других средств. Основными проявлениями делирия являются острое изменение сознания, расстройство внимания, восприятия, часто с развитием галлюцинаций, эмоций, цикла «сон — бодрствование», психомоторной и автономной активности. В зависимости от выраженности психомоторных и эмоциональных расстройств выделяют гипоактивный и гиперактивный варианты делирия. Пациенты с острым инсультом также часто подвержены эпизодам делирия, при этом факторами риска являются возраст, предшествующий когнитивный дефицит, присоединение пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, правополушарная локализация инсульта. Патофизиология делирия изучена мало, но имеются данные о роли холинергической недостаточности. Делирий является транзиторным состоянием, но нуждается в своевременном купировании для предотвращения развития осложнений, так как он связан с ухудшением функциональных исходов, увеличением продолжительности госпитализации и повышением смертности. Стратегия по лечению пациентов с делирием должна быть направлена на своевременное распознавание его симптомов, устранение модифицируемых факторов риска и метаболических причин. У пациентов с выраженными симптомами ажитации и галлюцинациями возможно краткосрочное назначение нейролептиков для их купирования.

Ключевые слова: делирий; деменция; острый инсульт; холинергическая активность

Термин «делирий» введен в медицинскую литературу, по одним данным, в I веке до н.э. и происходит от латинского глагола *delilare*, что означает дословно «выходить из себя». По другим данным, термин «делирий» введен древнеримским ученым по имени Корнелий Цельс в I веке н.э. и происходит от латинских терминов *delirium* — «безумие, бред»; *deliro* — «безумствую, брежу». Однако с самого начала термин «делирий» использовался как синоним сумасшествия, безумия, спутанности сознания [1].

В современном понимании делирий утратил прежнее значение как исключительно психопатологическое состояние и расценивается, скорее, как острая недостаточность мозга вследствие диффузного нарушения метаболизма. Клиническое значение делирия состоит в том, что он связан с повышенными пока-

зателями смертности, с более длительным пребыванием в больнице и помещением в дом престарелых, с плохим функциональным восстановлением. Делирий — частое неврологическое проявление у пожилых пациентов, госпитализированных по общему заболеванию. Исследования показали связь между делирием и неблагоприятными исходами, такими как длительное пребывание в больнице, повышенная внутрибольничная смертность, более высокие показатели повторной госпитализации, а также с когнитивным снижением и худшим функциональным исходом и дополнительным экономическим бременем [2]. Распространенность делирия среди пациентов, госпитализированных в медицинские учреждения, колеблется от 10 до 31 %, достигая > 50 % среди ослабленных пожилых пациентов [3].

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Дубенко Ольга Євгенівна, доктор медичних наук, професор кафедри невропатології та нейрохірургії, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; факс: (057) 725-06-19; e-mail: olgadubenko05@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 660 14 42.

For correspondence: Olga Dubenko, MD, PhD, Professor at the Department of neuropathology and neurosurgery, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: olgadubenko05@gmail.com; contact phone: +38 (050) 660 14 42.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Делирий как концепция восходит к эпохе Гиппократа и пережил неоднократные попытки определения и переопределения за последние 2000 лет. Этот термин часто употребляют для описания преходящего психического синдрома, сопровождающего соматические заболевания, в частности эпизоды лихорадки. В психиатрической литературе делирий называют острым органическим мозговым синдромом, в неврологической — токсической энцефалопатией, в общемедицинском смысле данный термин используется для описания белой горячки. При этом точно известно, что это единственное психическое состояние, вызванное нарушением метаболизма мозга. Это относительно распространенное заболевание, особенно у пожилых людей с физическим заболеванием, с высокой заболеваемостью и смертностью, часто недооцененное и недолеченное, имеющее острую и витиеватую психиатрическую симптоматику и разнообразную феноменологию [4].

В некоторых источниках делирий относят к продуктивным нарушениям сознания и определяют как острое помрачение сознания с грубой дезориентировкой в окружающей действительности и нарушением когнитивных функций (память, речь, ориентировка в месте и времени), нарушением восприятия (иллюзии, галлюцинации), нарушением цикла сна, быстрой сменой эмоций, повышением психомоторной активности и активности автономной системы [5]. В МКБ-10 диагностические критерии делирия представлены следующим образом: для постановки точного диагноза симптомы, легкие или тяжелые, должны присутствовать в каждой из следующих областей [6]:

- 1. Нарушение сознания и внимания (от помутнения до комы; снижение способности направлять, фокусировать, поддерживать и переключать внимание).
- 2. Глобальное нарушение познавательных функций (искажения восприятия, иллюзии и галлюцинации — чаще всего визуальные; нарушение абстрактного мышления и понимания с преходящими иллюзиями или без них; нарушение немедленного воспроизведения и недавних воспоминаний, но с относительно неповрежденной отдаленной памятью; дезориентация во времени, а в более тяжелых случаях — в месте и собственной личности).
- 3. Психомоторные расстройства (гипо- или гиперактивность и непредсказуемые переходы от одного к другому; увеличение времени реакции; усиление или уменьшение плавности речи; усиление реакции испуга).

- 4. Нарушение цикла «сон — бодрствование» (бессонница или, в более тяжелых случаях, полная потеря сна или изменение цикла «сон — бодрствование»; дневная сонливость; ночное ухудшение симптомов; тревожные сны или кошмары, которые могут продолжаться в виде галлюцинаций после пробуждения).
- 5. Эмоциональные расстройства, например депрессия, тревога или страх, раздражительность, эйфория, апатия или блуждание, замешательство.

Согласно 5-й версии классификации и диагностики ментальных расстройств DSM-5 и МКБ-11, делирий относится к группе нейрокогнитивных расстройств [7] и характеризуется наличием истинных, преимущественно зрительных, галлюцинаций и иллюзий и, как следствие, вторичным бредом, наличием эмоциональных (аффективных) нарушений, сенестопатиями, затрудненной ориентировкой в окружающем мире, дезориентацией во времени. При этом сохраняются осознание собственной личности и опасностей. Эмоциональное состояние больного зависит от характера галлюцинаций. Больной может быть опасен для себя и окружающих. После выхода из делирия наблюдается частичная конградная амнезия (амнезируются реальные события и болезненные воспоминания). В DSM-5 предложены диагностические критерии делирия (табл. 1).

Делирий — это острое, преходящее, обычно обратимое флуктуирующее нарушение уровня сознания, внимания, познавательной деятельности, причиной которого может быть практически любое заболевание или лекарственное средство (табл. 2).

Клинические проявления делирия могут быть достаточно разнообразны, но многие авторы подчеркивают три главных симптомокомплекса: нарушения сознания, нарушения памяти, нарушение цикла «сон — бодрствование». Для нарушения сознания характерны флуктуации, часто с ухудшением вечером, когда уменьшается внешняя стимуляция. Бдительность и внимание к окружающей обстановке могут быть снижены или ложно преувеличены, характерно повышенное тревожное состояние, повышенное внимание ко всем внешним раздражителям без разбора. Иногда нарушения сознания могут быть незначительными, например затруднение оценки течения времени. Нарушение внимания — еще одна ключевая клиническая особенность делирия: при беседе наблюдается нарушение концентрации внимания и повышенная отвлекаемость. Цикл «сон — бодрствование» почти всегда нарушен, с выраженными периодами сонливости днем и

Таблица 1. Диагностические критерии делирия

Диагностика делирия (необходимо наличие всех критериев)	Методы оценки спутанности сознания (необходимо присутствие 1, 2 и 3-го или 4-го признака)
1. Нарушение внимания и сознания. 2. Острое развитие нарушений и тенденция к флуктуации их выраженности. 3. Расстройство не менее одной дополнительной когнитивной функции. 4. Расстройства не связаны с ранее существовавшей деменцией. 5. Расстройства не сопровождаются тяжелым снижением уровня бодрствования или комой	1. Острое изменение ментального статуса и флуктуирующее течение. 2. Невнимательность. 3. Дезорганизация мышления. 4. Изменение уровня сознания

бессонницей ночью. Мышление также нарушено. Речь может быть замедленной или, наоборот, ускоренной, со снижением способности выносить суждения и понимать абстрактные понятия, мысли становятся несвязными и неорганизованными. Может показаться, что пациент отрезан от внешнего мира и все больше занят внутренними мыслями и переживаниями. Нарушение памяти — еще одна характерная черта делирия. В первую очередь нарушается кратковременная, немедленная или рабочая память, что подтверждается тестами на внимание, такими как повторение цифр в течение нескольких секунд; страдает и более длинная антероградная память (например, умение запоминать некоторые слова и обращаться к ним через 2–5 минут). Неспособность отслеживать время во время делирия может иногда приводить к появлению ложных воспоминаний, конфабуляций. Возможны нарушения психомоторного поведения в виде малой спонтанной активности при легком нарушении, хотя галлюцинации или иллюзии могут вызывать быструю двигательную активность. Могут наблюдаться сложные стереотипные движения — ощупывание или ковыряние и даже имитация профессиональных действий.

Клиническое разнообразие проявлений дало основание некоторым авторам выделять 2 формы делирия: гиперактивный и гипоактивный. Концепция подтипов делирия была первоначально введена Липовски, который предложил использовать термины «гиперактивный» и «гипоактивный» для описания двигательного поведения пациентов (беспокойство и агрессия в срав-

нении с низкой активностью и апатией). Позднее была добавлена третья, «смешанная» категория, в которую были включены пациенты с симптомами обоих подтипов [8, 9]. Последующие наблюдения подтвердили клиническую полезность подтипов делирия, и по этой теме были опубликованы два системных обзора [10, 11]. Гипоактивный делирий обычно привлекает меньше клинического внимания, чем гиперактивный. Как и любой делирий, он может возникать у самых разных пациентов и в различных условиях, и, следовательно, с ним сталкиваются многие группы врачей. Его бывает труднее распознать, и он связан с худшими исходами, чем гиперактивный делирий. При гипоактивном делирии преобладают симптомы сонливости и бездействия, тогда как гиперактивный делирий характеризуется беспокойством и ажитацией. В некоторых случаях наблюдается сочетание этих подтипов. Все формы делирия представляют собой синдром, характеризующийся резкими изменениями по сравнению с исходным уровнем способности пациента сохранять внимание и осведомленность, что сопровождается другими нарушениями познавательной деятельности, которые развиваются в течение короткого периода времени (от часов до дней) и имеют тенденцию колебаться по степени тяжести в течение дня. Делирий может быть физиологическим последствием медицинского состояния, синдрома отмены психоактивных веществ или состояния интоксикации, воздействия токсинов или их комбинации [12]. Существует предположение, что гипоактивный вариант делирия может быть связан с тяжестью основ-

Таблица 2. Наиболее распространенные причины делирия

Категории	Заболевания
Неврологические причины	
Цереброваскулярные заболевания	Ишемический инсульт, геморрагический инсульт, гипертензивная энцефалопатия
Инфекционные и воспалительные заболевания	Менингит, энцефалит, васкулиты, абсцесс мозга
Травмы	Травматическое повреждение мозга, субдуральная гематома
Опухоли	Первичные и метастатические опухоли головного мозга, карциноматоз мозговых оболочек
Эпилепсия	Эпилептический статус, постиктальное состояние
Болевые синдромы	Субарахноидальное кровоизлияние
Не неврологические причины	
Инфекции	Лихорадка, пневмония, инфекции мочевыводящего тракта, сепсис, тиф
Повреждения	Переохлаждение, перегревание, удар электрическим током
Метаболические и эндокринные расстройства	Гипертиреоз, гипотиреоз, гиперпаратиреозидизм, гипергликемия, гипогликемия, электролитная недостаточность (дегидратация, гипонатриемия, гипернатриемия, гипокалиемия, гиперкалиемия), гиперосмолярность, энцефалопатия Вернике, почечная и печеночная недостаточность
Циркуляторные нарушения	Анемия, гипоперфузия, шок, сердечная недостаточность
Лекарственные препараты	Антихолинергические, антипсихотики, антиэметики, бензодиазепины, бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты, агонисты дофамина, опиоиды, мышечные релаксанты
Синдромы отмены	Синдром отмены алкоголя, барбитуратов, бензодиазепинов, опиоидов
Другие причины	Постоперационное состояние, сенсорная депривация, депривация сна, задержка мочи, ментальные расстройства

ного заболевания и состоянием пациента. Возможно, гиперактивный подтип может развиваться у физически здоровых людей, а гипоактивный делирий может быть индикатором тяжести соматического состояния пациентов. Это также согласуется с предположением о том, что пожилой возраст может быть предрасполагающим фактором для развития гипоактивного делирия и косвенным индикатором тяжести у пожилых, которые чаще страдают от нескольких заболеваний, чем более молодые пациенты [13].

Патофизиология. Расстройство высших корковых функций при делирии является свидетельством распространенной дисфункции в различных областях мозга — подкорковых структурах, стволе головного мозга, таламусе, недоминантной теменной доле, фузиформной и префронтальной коре, а также первичной моторной коре. Поражения правого полушария являются предрасполагающим фактором, это обусловлено тем, что лобная и теменная кора правого полушария обеспечивают функцию внимания. Инфаркты мозга в бассейне правой средней мозговой артерии чаще сопровождаются возбуждением и делирием.

Несмотря на клиническое значение, патофизиология делирия остается малоизученной. Имеются данные о том, что в его патогенезе играет роль холинергическая недостаточность. Во-первых, факторы риска делирия включают метаболические и структурные аномалии головного мозга, связанные с уменьшением активности ацетилхолина. Во-вторых, высокий уровень антихолинергической активности в сыворотке крови ассоциируется с тяжестью делирия [14]. На сегодняшний день центральный холинергический дефицит — ведущий предполагаемый механизм делирия, другие гипотезы включают избыток дофамина и воспаление.

Роль холинергической регуляции в формировании нейрокогнитивных расстройств обусловлена распространенностью холинергических синапсов в структурах нервной системы с образованием массивных нейрональных сетей, высокой представленностью холинергических нейронов в структурах головного мозга, играющих ключевую роль в формировании когнитивных функций, декларативной памяти, обучения и внимания. Холинергические пути имеют широкие взаимосвязи, посылая проекции в базальные отделы переднего мозга, понтомезэнцефальные нейроны, стриатум и в конечном итоге — в кору мозга. Этот медиатор обеспечивает также сложные двигательные функции — инициацию движений, двигательные стереотипы. Существует восемь групп холинергических клеток, от которых начинаются проводящие пути в различные отделы центральной нервной системы, — базальное ядро Мейнерта, медиальное ядро перегородки, гиппокамп, поясную извилину, гипоталамус, миндалевидные тела, обонятельную луковицу. В эксперименте электрическая стимуляция базального ядра Мейнерта, расположенного в области внутренней капсулы ниже медиального сегмента бледного шара, приводит к высвобождению ацетилхолина. Другая группа холинергических нейронов сконцентрирована в области покрышки среднего мозга — это педункулопонтинное ядро.

Его активность максимальна в период бодрствования и уменьшается в период медленноволнового сна. Холинергические рецепторы в коре и гиппокампальной области относятся к типу мускариновых M1. Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы широко представлены в мозге и играют значительную роль в патогенезе делирия. Мускариновые рецепторы обеспечивают активирующее, растормаживающее действие на слой пирамидных клеток коры, никотиновые рецепторы оказывают тормозное влияние на кору. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы модулируют когнитивные функции, память, внимание, бодрствование. Основная психофизиологическая роль ацетилхолина связана с обеспечением запоминания новой информации, а его дефицит нарушает процесс перехода кратковременной памяти в долговременную. Также ацетилхолин играет ключевую роль в обеспечении устойчивого внимания за счет активирующего влияния на префронтальную кору. Дисфункция базальной холинергической системы приводит к повышенной отвлекаемости, сниженной концентрации внимания. Известно также, что медиатором, обеспечивающим запоминание вербальных и зрительных образов, также является ацетилхолин. Исследования с использованием структурной и функциональной нейровизуализации подтверждают наличие изменений в холинергических путях у пациентов с делирием. При болезни Альцгеймера атрофия базальных ядер переднего мозга приводит к недостаточности холинергической системы. Как и при болезни Альцгеймера, дефицит холинергических функций может быть ответственным за когнитивные нарушения при делирии [15]. Исследования подтверждают схожесть механизмов развития делирия и болезни Альцгеймера, которые включают нарушение синтеза ацетилхолина, повреждение холинергических синаптических механизмов, нейротрансмиссивный дисбаланс. Делирий и болезнь Альцгеймера могут быть двумя точками в континууме когнитивных расстройств, и существует четкая связь между этими состояниями. Холинергический дефицит имеет место при обоих состояниях и обусловлен нейрональной гибелью, снижением синтеза ацетилхолина и нейроиммунным ответом. При обоих состояниях введение ингибиторов ацетилхолинэстеразы способствует улучшению когнитивных функций [16].

Анестезирующие вещества, ингибирующие постсинаптические никотиновые рецепторы, могут вызывать когнитивные расстройства после хирургических вмешательств. Антихолинергические вещества и их метаболиты индуцируют делирий путем антагонистического воздействия на постсинаптические мускариновые рецепторы. Антихолинергические токсины и медикаменты ингибируют ацетилхолиновые интернейроны путем блокады постсинаптических M1 мускариновых рецепторов, вызывая галлюцинации и когнитивный дефицит. Делирий-индуцирующие медикаменты могут оказывать антагонистическое воздействие на пресинаптические и постсинаптические ацетилхолиновые рецепторы. Препараты, влияющие на пресинаптические отделы, препятствуют высвобождению ацетилхолина в синапс. Опиаты и каннабиноиды связывают

регуляторные G-протеинсвязанные рецепторы, что ингибирует открытие кальциевых каналов, блокируя пресинаптическую деполяризацию и нарушая холинергическую трансмиссию. Этанол вызывает апоптоз холинергических нейронов, повреждение пресинаптических терминалей, холинергический дефицит и снижение порога для развития делирия.

Холинергическая система балансируется моноаминергической активностью, дисфункция которой также может быть связана с развитием делирия. Допамин, эпинефрин и серотонин играют важную роль в регуляции цикла «сон — бодрствование», опосредуя физиологический ответ на стимулы. Этот ответ также модулируется холинергическими путями. Таким образом, при делирии происходит взаимодействие между холинергическими путями и моноаминами. Норэпинефрин играет важную роль в модуляции внимания, настроения, тревоги. Повышение норадренергической активности ассоциируется с развитием гиперактивного делирия. Норэпинефрин контролирует допаминергические нейроны в мезокортексе. Таким образом, дисбаланс холинергической/норадренергической оси также может лежать в основе патофизиологии делирия [17].

Делирий и инсульт. Пациенты с острым инсультом особенно предрасположены к развитию этого клинического осложнения. Зачастую делирий у этих пациентов недостаточно диагностируется и лечится, в то время как его развитие оказывает влияние на продолжительность пребывания в больнице, уровень смертности, функциональный исход и снижение когнитивных функций. Хотя делирий обычно является транзиторным состоянием, он усугубляет тяжесть состояния после острого инсульта. Ряд исследований выявил более высокую частоту делирия у пациентов с инсультом (13–48 %) по сравнению с 10–25 % у пациентов, госпитализированных в отделения общей внутренней медицины, при этом госпитализированные пациенты с делирием имеют повышенный уровень смертности и более длительную госпитализацию. Пожилой возраст, инфекция мочевыводящих или респираторных органов и предшествующие когнитивные нарушения являются обычными предрасполагающими условиями [18]. Таким образом, делирий наблюдается примерно у одной трети пациентов, перенесших острый инсульт, и связан с более высокой смертностью, более длительной госпитализацией и зависимостью после выписки. Раннее распознавание и профилактика делирия у пациентов с инсультом могут улучшить клинические исходы и облегчить планирование выписки [19]. Наличие делирия сразу после госпитализации по поводу острого инсульта представляет диагностические трудности. В систематическом обзоре и метаанализе обнаружено, что делирий поражает от 10 до 30 % пациентов в острой фазе инсульта. Пациенты с постинсультным делирием имели менее благоприятные клинические исходы. В частности, вероятность смерти в больнице и в течение 12 месяцев после выписки у них была в 4,7 раза выше. Более того, пациенты с делирием после инсульта, как правило, имеют худшие функциональные результаты и с большей вероятностью будут переведены в учрежде-

ния длительного лечения, так как требуют дальнейшего медицинского обследования [20]. Наиболее частыми предрасполагающими факторами были пожилой возраст, пол, этиология инсульта и его локализация, а также наличие предшествующих когнитивных нарушений/деменции. На сегодняшний день наиболее изученными провоцирующими факторами являются пневмония, инфекции мочевыводящих путей и синдром игнорирования (связанный с правополушарной локализацией инсульта), исходами постинсультного делирия — функциональная зависимость, длительность пребывания в стационаре, постинсультные когнитивные нарушения или деменция, краткосрочная и долгосрочная смертность [21].

Инструменты, которые используются для скрининга или диагностики делирия в общих терапевтических или хирургических отделениях интенсивной терапии, могут быть адаптированы для группы пациентов с первичным неврологическим повреждением. В общей интенсивной терапии клиницист (то есть медсестра или врач) должен рассматривать такие клинические данные, как колебания психического статуса и невнимательность, как потенциальные предвестники его развития. Делирий при критических состояниях ассоциирован с выживаемостью, продолжительностью пребывания в стационаре, стоимостью и долгосрочным прогнозом для когнитивных функций, и, хотя причинно-следственная связь остается недоказанной, раннее распознавание делирия остается важным. Очевидно, что оценка делирия у пациентов с нейрокритическими заболеваниями сложнее, чем у общих терапевтических и общих хирургических пациентов. Некоторые из них не поддаются тестированию на делирий из-за снижения уровня сознания (например, комы) вследствие первичного неврологического повреждения или из-за глубокого седативного воздействия. У пациентов с инсультом, например, могут быть коммуникативные нарушения из-за афазии, что делает оценку делирия особенно сложной. Однако при некоторых видах афазии пациенты могут выполнять команды и давать ответы на вопросы кивками головы или движениями рук, таким образом, они могут выполнять тесты на внимательность. Психиатрические расстройства, такие как депрессия или кататония, являются факторами, которые могут имитировать некоторые симптомы гипоактивного делирия в их наиболее тяжелых формах. В целом остается неясным, какие пропорции гипоактивного или гиперактивного делирия существуют среди больных с нейрокритическими состояниями [22]. Наиболее частыми факторами риска, связанными с развитием делирия после инсульта, были: возраст старше 64 лет; внутрижелудочковое кровоизлияние; интубация; наличие когнитивной дисфункции, афазии или неглекта (синдром игнорирования) и острое повреждение почек [23].

Данные исследований показывают, что фармакологические вмешательства, такие как прием антипсихотических препаратов, часто используются для лечения симптомов делирия в клинической практике. Рекомендации руководства NICE 2010 г. включают устранение любых потенциальных медицинских или лекарственных

ных триггеров, которые могут способствовать развитию делирия. Если симптомы делирия сохраняются и причиняют беспокойство или опасны, может быть назначен антипсихотический препарат (нейролептик) на короткое время (< 1 недели) в самой низкой эффективной дозе. Антипсихотические препараты, также известные как транквилизаторы, в основном используются для лечения психозов (например, галлюцинаций). Существует два типа нейролептиков: нейролептики первого поколения, или типичные антипсихотики (например, галоперидол), и антипсихотики второго поколения, или атипичные антипсихотики (например, кветиапин). Обе группы нейролептиков блокируют дофаминовые рецепторы мозга, но атипичные нейролептики также действуют на серотониновые рецепторы. Также отмечается, что атипичные нейролептики эффективны для лечения как положительных (например, галлюцинаций), так и отрицательных (например, эмоциональной отстраненности) симптомов психоза. Обнаружено, что антипсихотические препараты не уменьшают тяжесть делирия, не устраняют симптомы и не снижают смертность. Экстрапирамидные симптомы при приеме нейролептиков встречались не чаще, чем при лечении неантипсихотическими лекарственными препаратами, и не отличались при приеме типичных и атипичных антипсихотиков [24–26]. В недавнем руководстве по ведению пациентов с болью, делирием и нарушением сна в палатах интенсивной терапии систематизированы современные данные по ведению пациентов с делирием и сформулированы рекомендации, однако все они основаны на доказательствах низкого уровня. В руководстве подчеркивается, что основная нефармакологическая стратегия должна быть направлена на устранение модифицируемых факторов делирия, улучшение познавательных функций, оптимизацию сна, подвижности, слуховых и зрительных стимулов у пациентов в критических состояниях. Подчеркивается, что необходимо избегать рутинного назначения галоперидола, атипичных антипсихотиков, а также статинов для лечения делирия. Однако у пациентов с выраженными симптомами тревоги, страха, ажитации и галлюцинациями для их купирования краткосрочное использование галоперидола или атипичных нейролептиков может быть оправданно [27]. Следует отметить, что во всех руководствах рекомендуется избегать длительного назначения нейролептиков, так как это может усугублять некоторые симптомы делирия.

Таким образом, делирий является особой формой изменения сознания, которая значительно осложняет течение ряда острых, в том числе неврологических заболеваний, но транзиторным и потенциально курабельным состоянием. Вначале это состояние обратимо, но, если его вовремя не обнаружить и не устранить метаболическую причину, оно может прогрессировать вплоть до необратимых нарушений функций мозга и смерти.

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

Список литературы

1. Lindsay J., Rockwood K., Macdonald A. *Delirium*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
2. Pandharipande P., Jackson J., Ely E.W. *Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill*. *Current Opinion in Critical Care*. 2005. 11 (4). 360-368. DOI: 10.1097/01.ccx.0000170503.76528.4b.
3. Marcantonio E.R. *Delirium in Hospitalized Older Adults*. *N. Engl. J. Med.* 2017. 377 (15). 1456-1466. DOI: 10.1056/NEJMcip1605501.
4. Burns A., Gallagley A., Byrne J. *Delirium*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004. 75. 362-367. doi: 10.1136/jnnp.2003.023366.
5. Плам Ф., Познер Д. *Диагностика ступора и комы*. Москва, 1986. 544 с.
6. World Health Organisation (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva: WHO, 1992.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. 5th ed. Virginia: American Psychiatric Association Publishing, 2013.
8. Lipowski Z.J. *Delirium in the elderly patient*. *The New England Journal of Medicine*. 1989. 320. 9. 578-582.
9. Lipowski Z.J. *Delirium: acute confusional states*. New York: Oxford University Press, 1990.
10. Stagno D., Gibson C., Breitbart W. *The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response*. *Palliative & Supportive Care*. 2004. 2 (2). 171-179. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1478951504040234>.
11. De Rooij S.E., Schuurmans M.J., van der Mast R.C., Levi M. *Clinical subtypes of delirium and their relevance for daily clinical practice: a systematic review*. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005. 20. 7. 609-615. doi.org/10.1002/gps.1343.
12. Hosker C., Ward D. *Hypoactive delirium*. *BMJ*. 2017. 357. doi.org/10.1136/bmj.j2047.
13. Peritogiannis V., Bolosi M., Lixouriotis C., Rizos D.V. *Recent insights on prevalence and correlations of hypoactive delirium*. *Behav. Neurol.* 2015. 2015. 416792. doi: 10.1155/2015/416792. PMID: 26347584.
14. Trzepacz P.T. *Update on the neuropathogenesis of delirium*. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999. 10. 330-334. DOI: 10.1159/000017164.
15. Jackson J.C., Gordon S.M., Hart R.P., Hopkins R.O., Ely E.W. *The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature*. *Neuropsychol. Rev.* 2004. 14. 87-98. DOI: 10.1023/b:nerv.0000028080.39602.17.
16. Inouye S.K., Marcantonio E.R., Kosar C.M. et al. *The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients*. *Alzheimers Dement.* 2016. 12. 766-775. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.03.005.
17. Hsieh T.T., Fong T.G., Marcantonio E.R., Inouye S.K. *Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A synthesis of current evidence*. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*. 2008. 63A (7). 764-772. DOI: 10.1093/gerona/63.7.764.
18. Klimiec E., Dziedzic T., Kowalska K., Slowik A., Klimkowicz-Mrowiec A. *Knowns and Unknowns About Delirium in Stroke: A Review*. *Cogn. Behav. Neurol.* 2016. 29 (4). 174-189. doi: 10.1097/WNN.0000000000000110. PMID: 27984255.
19. Infante M.T., Pardini M., Balestrino M., Finocchi C., Mal-fatto L., Bellelli G., Mancardi G.L., Gandolfo C., Serrati C. *Delirium in the acute phase after stroke: comparison between methods of detection*. *Neurol. Sci.* 2017 Jun. 38 (6). 1101-1104.

20. Mansutti I., Saiani L., Palese A. Detecting delirium in patients with acute stroke: a systematic review of test accuracy. *BMC Neurology*. 2019. 19. 310. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1547-4>.

21. Mansutti I., Saiani L., Palese A. Delirium in patients with ischaemic and haemorrhagic stroke: findings from a scoping review. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2019. 18 (6). 435-448. DOI: 10.1177/1474515119846226.

22. Patel M.B., Bednarik J., Lee P., Shehabi Y., Salluh J.I. et al. Delirium monitoring in Neurocritically ill patients: a systematic review. *Crit. Care Med.* 2018. 46 (11). 1832-1841. doi: 10.1097/CCM.0000000000003349.

23. Haight T.N., Marsh E.B. Identifying Delirium Early after Stroke: A New Prediction Tool for the Intensive Care Unit. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020. 29 (11). 105219. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105219. Epub 2020 Aug 12. PMID: 33066899.

24. Serafim R.B., Bozza F.A., Soares M. et al. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: a sys-

tematic review. *J. Critic. Care.* 2015. 30. 799-807. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.04.005.

25. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015. 63. 142-150.

26. Burry L., Mehta S., Perreault M.M., Luxenberg J.S., Siddiqi N. et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalized non-ICU patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. 18 (6). CD005594. doi: 10.1002/14651858.CD005594.pub3.

27. Devlin J.W., Skrobik Y., Géline C., Needham D.M., Slooter A.J.C. et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*. 2018. 46 (9). DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299.

Получено/Received 04.03.2021

Рецензовано/Revised 19.03.2021

Принято в печать/Accepted 26.03.2021 ■

Information about authors

Olga Dubenko, MD, PhD, Professor at the Department of neuropathology and neurosurgery, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: olgadubenko05@gmail.com; contact phone: +38 (050) 660 14 42; <https://orcid.org/0000-0002-4911-5613>

Vadym Nikonov, MD, Professor, Head of the Department of emergency medicine and medicine of disasters, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: nikonov.vad@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

O.Ye. Dubenko, V.V. Nikonov

Kharkiv Medical Academy of the Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Delirium in neurological practice

Abstract. Delirium is an acute, usually reversible, fluctuating impairment of the level of consciousness, attention, and cognitive activity resulted from impaired brain metabolism due to a wide range of various neurological and non-neurological diseases, the effects of drugs and other substances. The main manifestations of delirium are acute changes in consciousness, disturbance of attention, perception, often with the development of hallucinations, emotion, sleep-wake cycle, psychomotor and autonomic activity. Delirium is divided into hypoactive and hyperactive subtypes depending on the severity of psychomotor and emotional disturbances. Patients with acute stroke are also often susceptible to episodes of delirium at the risk factors such as age, pre-existing cognitive impairment,

pneumonia, urinary tract infections, and right hemispheric stroke. The pathophysiology of delirium has been less known, but there is evidence of the role of cholinergic deficiency. Delirium is a transient condition, but it needs treatment to prevent the development of complications since it is usually associated with poor functional outcomes, longer hospitalization and higher mortality. The strategy for the treatment of patients with delirium should be directed to early identification of its symptoms, elimination of modifiable risk factors and metabolic causes. In patients with severe symptoms of agitation and hallucinations, short-term prescription of antipsychotics for their relief is possible.

Keywords: delirium; dementia; acute stroke; cholinergic activity

Дубенко О.Є., Ніконов В.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Делірій у неврологічній практиці

Резюме. Делірій — це гостре, зазвичай обернене флюктуюче порушення рівня свідомості, уваги, пізнавальної діяльності, причинами якого є порушення метаболізму в мозку в результаті широкого спектра різних неврологічних і не неврологічних захворювань, впливу лікарських та інших засобів. Основними проявами делірію є гостра зміна свідомості, розлад уваги, сприйняття, часто з розвитком галюцинацій, емоцій, циклу «сон — неспання», психомоторної та автономної активності. Залежно від вираженості психомоторних та емоційних розладів делірій поділяють на гіпоактивний та гіперактивний підтипи. Пацієнти з гострим інсультом також часто схильні до епізодів делірію, при цьому факторами ризику є вік, попередній когнітивний дефіцит, приєднання пневмонії, інфекції сечовивідних шляхів, правопівкульна

локалізація інсульту. Патофізіологія делірію вивчена мало, але є дані про роль холінергічної недостатності. Делірій є транзиторним станом, але потребує своєчасного купірування для запобігання розвитку ускладнень, тому що він пов'язаний із погіршенням функціональних результатів, збільшенням тривалості госпіталізації і підвищенням смертності. Стратегія лікування пацієнтів із делірієм повинна бути спрямована на своєчасне виявлення його симптомів, усунення модифікуємих факторів ризику та метаболічних причин. У пацієнтів із вираженими симптомами ажитації та галюцинаціями можливе короткочасне застосування нейролептиків для їх усунення.

Ключові слова: делірій; деменція; гострий інсульт; холінергічна активність

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237734>

Naved Y. Hasan, Asiah Salem Ruga'an

Department of Intensive Care, King Abdullah Medical City, Muzdalifah Road, Al Mashaer, Makkah, Saudi Arabia

A rare interesting case of fatal air embolism after intravenous contrast during computed tomography

Abstract. We are reporting a fatal case of air embolism. Although minor cases of air embolism may go unnoticed, this is a case of fatal air embolism after intravenous entry of air, which presented with sudden onset of pulseless electrical activity during a computed tomography scan in the radiology department, requiring cardiopulmonary resuscitation for 15 min. Subsequently, after admission to the intensive care unit, we achieved return of spontaneous circulation. The patient was intubated and ventilated in a shock state. He remained in refractory shock despite of supportive care. Cardiac arrest was registered again in the catheterization lab and the patient could not be revived after 4 h from the initial cardiac arrest. A computed tomography scan was reported to reveal a significant amount of intra-cardiac air, which was the likely cause patient's death. The case is a rare condition, which highlights the importance of early diagnosis and delivers a message to the medical staff to have a high index of suspicion in patients who have risk factors, and who develop sudden shock with hypoxemia, in order to treat this potentially life-threatening condition effectively in a timely manner.

Keywords: air embolism; pulseless electrical activity; cardiopulmonary resuscitation; shock; mortality

Abbreviations

CT: Computerized Tomography

ROSC: Return of Spontaneous Circulation

PEA: Pulseless Electrical Activity

RVSP: Right Ventricle Systolic Pressure

Introduction

Fatal air embolism is a rare condition, because of entry of air into the venous or arterial vasculature, producing hemodynamic and systemic effects. This occurs during several operative or non-operative procedures, which involve communication with external air. Most of the episodes are preventable, if all precautions are taken, and managed properly. A high clinical index of suspicion is required with an increase in physician awareness [1].

Case Summary

A 58-year-old Saudi male. He was an ex-smoker.

He was a known case of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and cholecystectomy.

He presented with a 2-week history of passing black colored stools, and feeling dizzy.

He was admitted to the ward for further workup, including endo/colonoscopy and CT scan.

He had undergone upper GI endoscopy 6 months ago which showed mild duodenitis and gastritis.

At the time of admission to the ward, he was hemodynamically stable, oxygenating well on room air.

A CT abdomen with IV contrast was done for further evaluation of his anemia.

At the end of CT scan, the patient developed PEA, which required CPR for 10–15 minutes.

He was revived, intubated, ventilated, and transferred to the Intensive Care Unit.

On Examination, the vital signs include pulse 110–140 per min and regular.

The patient was severely hypotensive with blood pressure 80/60 mm Hg, oxygen saturation was 98 % on FiO₂ 100 %, on mechanical ventilator.

Lungs were clear with bilateral equal air entry. Secretions were minimal. Heart sounds were audible. No S3 or S4 was heard. No murmur was detected. Abdomen was soft and non-tender. Bowel sounds were audible. Neurologically, patient was mildly agitated, otherwise grossly intact. Sedation

was optimized to prevent any asynchrony with the ventilator. He was also started on muscle relaxant with atracurium.

Ventilator settings were high with ARDS protocol on controlled mode, tidal volume (V_T 450 ml), Rate 14 per min, positive end-expiratory pressure (PEEP) 12 cm, FiO_2 was 100 %.

Plateau pressure was maintained below 30. Plan was to titrate FiO_2 as tolerated to keep oxygen saturation 88–92 %.

The patient received 2 liters of IV fluids, followed by high doses of norepinephrine and dopamine, but remained in refractory shock as shown by the rising lactate level in the blood gases.

The patient appeared to be in cardiogenic shock, and was urgently transferred to the Cardiac Cath Lab. An IABP (Intra-aortic balloon pump) was inserted. He again developed cardiac arrest in the Cath Lab, and could not be revived. After the patient died, a CT scan final report confirmed the cause of his arrests.

Laboratory results of blood analysis are shown in the table 1. Arterial Blood Gas: PH: 7.09, $PaCO_2$: 39 mmHg, PaO_2 : 86 mmHg, lactate: 8.0 mmol/L – On FiO_2 100. After 2 h: PH: 7.03, $PaCO_2$: 74 mmHg, PaO_2 : 70 mmHg, lactate: 10 mmol/L – On FiO_2 90. The above ABG shows: Worsening severe hypoxemia, a very high alveolar-arterial gradient and a severe lactic acidosis due to shock. 2D Echocardiogram (fig. 1): sinus tachycardia and right bundle branch block (RBBB); LV systolic function was severely reduced with ejection fraction 20–30 %; RV systolic function was mildly reduced; RVSP 30–40 %. Doppler was not performed. Chest X-ray (fig. 2): bilateral air space disease; endotracheal tube and central venous catheter in place; the cardiac shadow within normal limits. CT scan Chest images (fig. 3) show air in the right ventricle and few specks of air in coronary vessels, consistent with air embolism.

Discussion

Vascular air embolism is a known entity since the early nineteenth century. All critical care physicians must know this catastrophic medical emergency, as mortality remains high [1].

The patient described above went into a sudden right ventricular failure and cardiac arrest in the radiology department during a procedure, with no warning signs. The other possibility to consider was anaphylactic reaction. However, anaphylaxis usually present with hemodynamic instability



Figure 1. Electrocardiogram

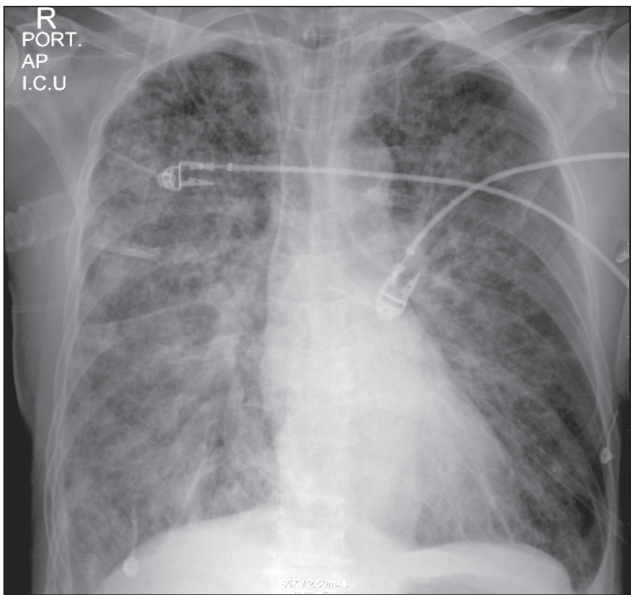


Figure 2. Chest X-ray

only, at least early on, and does not cause refractory hypoxemia related to severe ventilation perfusion mismatch and shunt physiology as evident by arterial blood gases.

One interesting finding which was not detected in our case was the absence of classical murmur described as “mill wheel murmur”. This finding although has clinically significance but has been described to be temporary and a late finding. Therefore, it may not be detected all the time. The

Table 1. Laboratory results

Parameter		Parameter	
Hemoglobin	9.1 gm/dl	Sodium	138 mmol/L
Platelets	$408 \times 10^9/L$	Potassium	3.2 mmol/L
WBC	$15 \times 10^9/L$	Magnesium	1.6 mg/dl
Troponin	3.6 ng/ml	BUN	18 mg/dl
BNP	215 pg/ml	Creatinine	1.6 mg/dl
Procalcitonin	0.19 ng/ml	ALT	992 U/L
		AST	869 U/L
		Bilirubin	1.3 mg/dl
		Alkaline Phosphatase	133 U/L

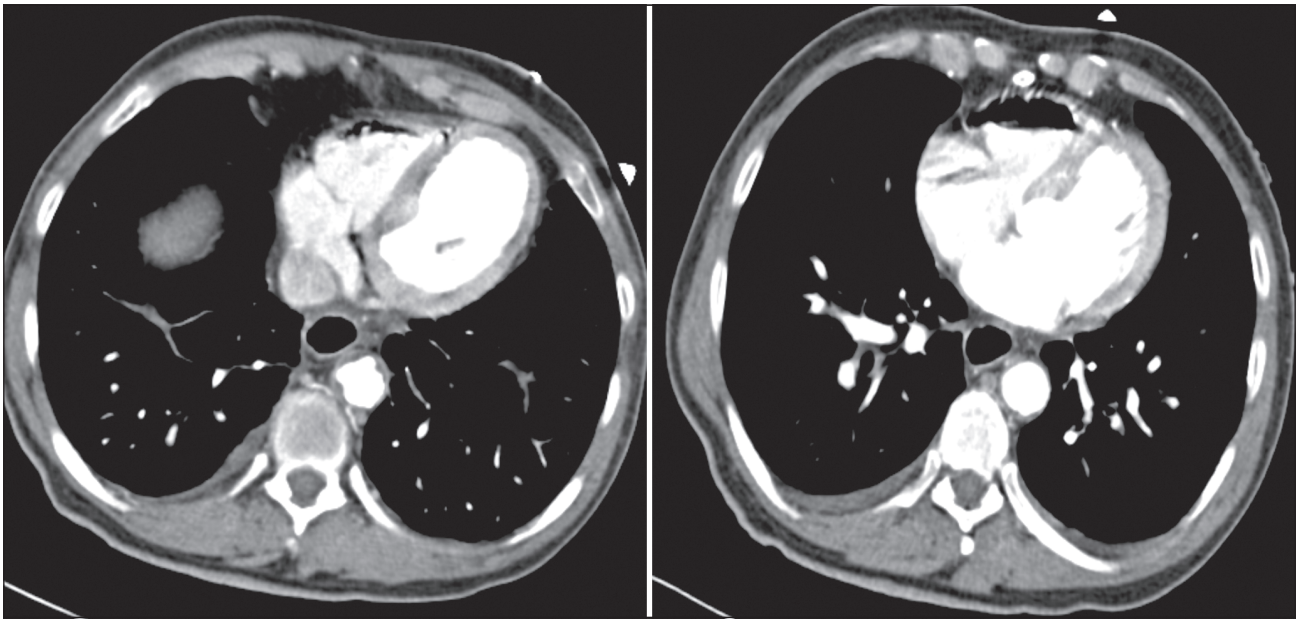


Figure 3. CT scan Chest images

presence of tachycardia may also limit its detection. It may require a focused auscultation in highly suspected cases to hear any faint added heart sounds which was not the situation in this patient. The CPR has also been reported to disperse the intra-cardiac air out of the cardiac chambers, which may ultimately limit the auscultatory findings. Severity of air embolism is reflected by refractory shock and hypoxemia. The severity of air embolism mainly depends on 3 factors. The first factor is the amount of air infused. Even a small of air can cause severe morbidity and even mortality. Presence of mill wheel murmur usually requires a sizeable amount of air up to 200 ml. The second factor is the speed at which the air is infused. Air infused under high pressure carries a much higher risk of severity even if the amount of air is less. The third factor which determines the severity is the position of the patient at the time of occurrence, especially Fowler and sitting position.

The presence of RBBB is a recognized finding in air embolism due to RV strain.

The Chest X-ray showed bilateral air space disease consistent with pulmonary edema, which could be due to capillary leak, which is well known to be caused by air in

the pulmonary circulation. The air induces an inflammatory cascade leading to the damage of endothelial cells and ARDS like picture.

Trans esophageal echocardiography (TEE) could have been diagnostic but it's an invasive procedure and requires a stable patient. The 2D echocardiogram was done as a focused and limited study and showed severely reduced EF and pulmonary hypertension. No Doppler/ultrasound was performed.

Finally, significant amount of air in the cardiac chambers and a few specks of air in the coronary vessels on CT scan, which was completed just before the commencement of CPR, clinch the final diagnosis. However, these CT findings were only known retrospectively, after the patient was expired. Nowadays, intravenous contrast agents are infused by pumps and must be given at a rapid speed. So, the risk of air embolism is real, if a significant amount of air goes in along with the contrast at a rapid speed. It is highly imperative, that all intravenous contrasts should be given by a protocol and all the infusion pumps should be periodically checked, for any dysfunctionality, to minimize the risks. The exact incidence is difficult to know as the sub-clinical cases will be undetected.

Etiology. Surgery, if the operative site is above the level of the heart, especially during neurosurgery, obstetric-gynecological and laparoscopic procedures. Central venous catheters, insertion and removal [2, 3]. Several studies have shown the risk. Trauma, especially penetrating chest injuries requires a focused approach to diagnose it as it may not be easy to confirm it by routine tests as patient already have air leaks in the mediastinum.

Scuba diving — 7/100,000 dives [4, 5]. This can particularly occur if they ascent rapidly towards the surface. Pilots and astronauts with bronchogenic cysts or cystic air-filled lesions in the lung are also at risk. Positive pressure ventilation barotrauma has also been shown to cause air embolism. Positive pressure infusion pumps as in our case is a well-known risk factor.

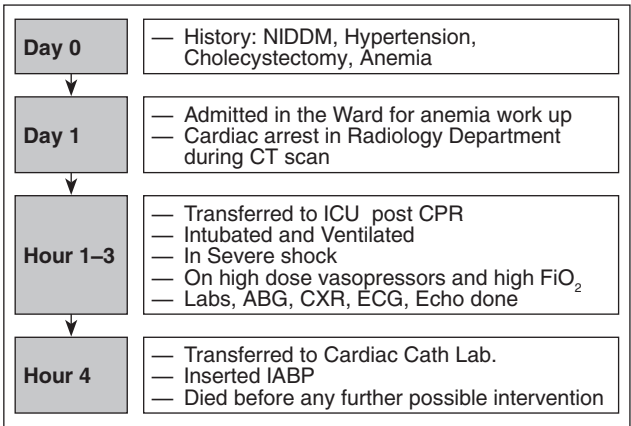


Figure 4. TIMELINE

Diagnosis is based on a high clinical suspicion. An echocardiogram especially TEE is highly sensitive to show intracardiac air; contrast-enhanced CT scan Chest may also show it [4]. Doppler/Ultrasound is also useful.

Differential diagnosis includes anaphylactic reaction to contrast, acute coronary syndrome with cardiogenic shock, and acute pulmonary embolism.

Treatment [4–6]. Put the patient on 100 % oxygen to improve oxygenation and remove nitrogen. Optimal fluid support and inotropic agents are required to keep mean arterial pressure above the mean pulmonary artery pressure.

Left lateral decubitus head down position, and aspiration of air from the right atrium, preferably using Bunegin-Albin multi-orifice catheter with up to 60 % success.

Hyperbaric Oxygen, by creating a high diffusion gradient [6, 7]. However, its availability is limited to certain centers only.

Conclusions

This case of massive air embolism reflects the importance of identifying an air embolism as early as possible. Urgent measures such as high oxygen therapy/ hyperbaric oxygen, patient positioning with aspiration, and close hemodynamic monitoring should be started in cases of high clinical suspicion to reduce mortality. A strict intravenous contrast protocol to avoid air entry along with the contrast, must be instituted. Equipment, including automated pumps must be checked regularly, and staff competency must be maintained by all radiology departments.

References

1. Ely E. Wesley, MD, MPH, FCCP; Hite R. Duncan MD, FCCP; Baker Albert M., MD, FCCP; Johnson, Margaret M., MD, FCCP; Bowton, David L., MD, FCCM, FCCP; Haponik, Edward F., MD, FCCP. *Venous air embolism from central venous catheterization: A need for increased physician awareness. Critical Care Medicine.* Oct 1999. Vol. 27(10). 2113–2117.
2. Parienti J.J., Mongardon N., Mégarbane B., Mira J.P., Kalfon P., Gros A. et al. *Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. N. Engl. J. Med.* 2015. 373. 1220–1229.
3. Pronovost P.J., Wu A.W., Sexton J.B. *Acute decompensation after removing a central line: Practical approaches to increasing safety in the Intensive Care Unit. Ann. Intern. Med.* 2004. 140. 1025–1033.
4. Mirski M.A., Lele A.V., Fitzsimmons L., Toung T.J. *Diagnosis and treatment of vascular air embolism. Anesthesiology.* 2007. 106. 164–177.
5. *Recompression Therapy.* In U.S. Navy Diving Manual, Revision 4. Defense department. 1999. 5. 1–50. Available at http://www.coralspringsscuba.com/miscellaneous/usn_manual.htm (Accessed March 3, 2006).
6. Niyibizi E., Kembu G.E., Lae C. et al. *Delayed hyperbaric oxygen therapy for air emboli after open heart surgery: case report and review of a success story. J. Cardiothorac. Surg.* 2016. 11. 167. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0553-5>.
7. Jain K.K. *Cerebral Air Embolism.* In: *Textbook of Hyperbaric Medicine.* Gottingen: Hogrefe Publishing, 2009. 103–110.

Received 20.05.2021

Revised 28.05.2021

Accepted 03.06.2021 ■

Information about authors

Dr. Naved Yousuf Hasan, MD, American Board of Internal Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, Consultant, Department of Intensive Care, King Abdullah Medical City, Muzdalifah Road, AlMashaer, Makkah 21955, Saudi Arabia; e-mail: naved911@hotmail.com; contact phone: +966551377982; <https://orcid.org/0000-0002-5874-0314>.
 Asiah Salem Ruga'an, MRCP, UK, Saudi Board of Internal Medicine and Adult Intensive Care, Director and Consultant, Department of Intensive Care King Abdullah Medical City, Al Mashaer, Makkah, Saudi Arabia; e-mail: asiarugaan@yahoo.com; contact phone: +966532007285; <https://orcid.org/0000-0002-8221-6598>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Funding. The authors declare no funding received from any source.

Authors contributions: Dr. Naved Yousuf Hasan — established the diagnosis, managed the patient, wrote the manuscript, searched the literature and designed the article for submission; Asiah Salem Ruga'an — helped with literature review and actively involved in the management of the patient.

Naved Y. Hasan, Asiah Salem Ruga'an

Department of Intensive Care, King Abdullah Medical City, Muzdalifah Road, Al Mashaer, Makkah, Saudi Arabia

Рідкісний цікавий випадок летальної повітряної емболії після внутрішньовенного контрастування під час комп'ютерної томографії

Резюме. У статті повідомляється про смертельний випадок повітряної емболії. Незважаючи на те що легкі випадки повітряної емболії можуть залишитися непоміченими, це випадок летальної повітряної емболії після внутрішньовенного потрапляння повітря, яка проявилася раптовим початком безімпульсної електричної активності під час комп'ютерної томографії в рентгенологічному відділенні, що вимагало серцево-легеневої реанімації протягом 15 хв. Після повернення спонтанного кровообігу пацієнт був госпіталізований до реанімаційного відділення. Його інтубували та перевели на штучну вентиляцію легень у шоковому стані. Пацієнт залишався в рефрактерному шоці, незважаючи на підтримуючу терапію. У лабораторії катетеризації

знову зареєстровано зупинку серця, і хворого не вдалося реанімувати через 4 год від початкової зупинки серця. Стало відомо, що під час комп'ютерної томографії виявлено значну кількість внутрішньосерцевого повітря, що було ймовірною причиною смерті пацієнта. Цей випадок описує рідкісний стан, що підкреслює важливість ранньої діагностики та нагадує медичному персоналу про необхідність високої настороженості в пацієнтів, які мають фактори ризику та в яких розвивається раптовий шок із гіпоксемією, для вчасного ефективного лікування цього стану, що потенційно загрожує життю.

Ключові слова: повітряна емболія; безімпульсна електрична активність; серцево-легенева реанімація; шок; смертність

UDC 616.1:616-06:616.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237735>

M.S. Brynza, N.Yu. Bogun, O.Yu. Shmidt
V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Influence of thyroid-stimulating hormone on the recurrence after radiofrequency ablation for atrial fibrillation

Abstract. Atrial fibrillation is one of the most common sustained disorders of cardiac rhythm and is associated with an increased risk of mortality, morbidity due to thromboembolic complications, and heart failure. It is important to highlight that the causative factors are vast. It is well-known that thyroid dysfunction has a proarrhythmic effect and increases the risk of cardiovascular disease. Hyperthyroidism or thyrotoxicosis is recognized to be a baseline risk factor for the development of atrial fibrillation. However, the role of hypothyroidism in atrial arrhythmogenesis is less recognized and not fully understood. At the moment radiofrequency catheter ablation is actively used in the treatment of atrial fibrillation, which in most cases has high efficiency and persistent effect. Despite that, the recurrence of supraventricular tachyarrhythmia can be observed in some patients even after radiofrequency catheter ablation. Patients with a history of hypothyroidism or even high-normal thyroid-stimulating hormone levels are more likely to have a recurrence of supraventricular tachyarrhythmia after radiofrequency catheter ablation. Therefore, thyroid-stimulating hormone levels should be determined in patients who have undergone radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation, especially paroxysmal atrial fibrillation. Consequently, it should be noted that the assessment and correction of modifying risk factors before radiofrequency catheter ablation may provide opportunities for future prevention of recurrence of supraventricular paroxysmal arrhythmias, improve the prognosis and overall quality of life in patients of this group. We have demonstrated the clinical case and emphasized the association of high-normal thyroid-stimulating hormone levels with supraventricular tachyarrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation; radiofrequency ablation; thyroid-stimulating hormone; recurrence

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is an increasingly prevalent arrhythmia [1]. According to current data, more than 33 million people worldwide carry the diagnosis of AF [2]. The incidence of AF is approximately 2 % in Ukraine and Europe; the prevalence increases with age and this disease is more common in males [3]. AF is associated with an increased risk of mortality, morbidity due to thromboembolic complications, and heart failure (HF) [4, 5]. Ischemic stroke and systemic embolization are major causes of death and disability in patients with AF [6, 7].

Catheter radiofrequency ablation (RFA) is a well-established therapy for patients with AF. It is used to prevent recurrent AF or convert persistent AF to sinus rhythm [8]. First of all, it is achieved by isolation of pulmonary veins (PVs), which usually function as sources of AF, causing premature contractions. Electrical isolation of PVs has been shown to be up to approximately 80 % successful in significantly reducing the frequency and duration of AF in patients who do not tolerate AF [9–12].

It is well known that thyroid hormonal aberrations, both hyperthyroidism and hypothyroidism, are strongly

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojânij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Наталія Богун, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: nbogun2801@gmail.com; контактний тел.: +38(095) 700-92-27.

For correspondence: Nataliia Bogun, assistant of the department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V.N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: nbogun2801@gmail.com; contact phone: +38(095) 700-92-27.

associated with cardiovascular events. Hyperthyroidism, either overt or subclinical, is known to carry a risk of AF, often inducing HF. The role of hypothyroidism is less recognized. Subclinical hypothyroidism is defined as a state with elevated serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels with thyroid hormone levels within the normal range, and the thyroid dysfunction is compensated for by the greater stimulation of the elevated TSH level and all increases the risk of cardiovascular events. Some studies suggest a close association of hypothyroidism history with the occurrence of AF in patients. However, there is very little data in the literature on the effect of thyroid hormone levels on the effectiveness of RFA [5, 9, 13–20].

The aim of our clinical case is to emphasize the association of high-normal TSH levels with atrial tachyarrhythmia recurrence after RFA for AF.

Clinical case

A 42-year-old female patient was admitted to the hospital with complaints of fatigue, irregular palpitations which she described as increasingly frequent and prolonged episodes over 6 weeks corresponding to persistent AF despite a trial of bisoprolol. She was admitted to the hospital for diagnosis and treatment.

Complementary studies revealed normal laboratory results (including thyroid function) apart from ECG, echocardiography, and 24-hour Holter monitoring. The thyroid function test showed the following results: TSH values of 3.89 mIU/L (normal values: 0.4–4.0 mIU/L), with triiodothyronine of 1.53 ng/ml (normal values: 0.56–1.56 ng/ml) and free T4 of 1.12 ng/dl (normal values: 0.6–1.37 ng/dl). ECG and 24-hour Holter monitoring showed AF. An echocardiogram showed an enlargement of the left atrium to 4.1 cm, and the rest of the chambers and ventricular function were normal.

The patient was medicated with oral propafenone and intravenous amiodarone but without effect.

The risk for predicting ischemic stroke was evaluated using the CHA₂DS₂-VASc score. The patient had 0 points. Nevertheless, she received anticoagulation therapy 3 weeks before RFA, regardless of CHA₂DS₂-VASc score. RFA was chosen and complete veins isolation was made during the procedure.

However, the patient underwent repeated RFA within the 90-day blanking period after the initial session because of uncontrollable symptoms of atrial tachyarrhythmia.

Discussion

According to the study published in the Journal of the American Heart Association, hypothyroidism, or an elevated TSH may unfavorably affect the outcome of RFA for AF. This study is the first which examines the long-term outcome of RFA for AF depending on TSH levels. The major findings of the study were that patients with a high-normal TSH level within the normal TSH range had a significantly higher prevalence of atrial tachyarrhythmia recurrence than the lower-TSH quartiles. This trend was more pronounced in the subgroup of paroxysmal AF than in non-paroxysmal AF. These findings indicate that patients with a successful AF catheter ablation procedure

could be exposed greater to a risk of AF recurrence if their TSH level was even on the high end of the normal range, even more so if they had subclinical or overt hypothyroidism [9].

Conclusions

Thus, these findings highlight the relationship between high TSH levels and recurrence of atrial tachyarrhythmias, and may be an independent predictor of recurrence of atrial tachyarrhythmia after RFA. Therefore, TSH levels should be determined in patients who have undergone RFA for AF, especially paroxysmal AF. It should be noted that an improved understanding of modifying risk factors could provide opportunities for future prevention.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Reference

1. Chung M.K., Refaat M., Shen W.K. et al. Atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. 75(14). 1689–1713.
2. Maraj I., Gonzalez M.D., Naccarelli G.V. Periprocedural Use of Oral Anticoagulation Therapy in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2018. 9(8). 3274–3281. doi: 10.19102/icrm.2018.090801.
3. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T. et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical Epidemiology*. 2014. 6. 213–220. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
4. Sankaranarayanan R., Kirkwood G., Visweswariah R., Fox D.J. How does Chronic Atrial Fibrillation Influence Mortality in the Modern Treatment Era. *Current Cardiology Reviews*. 2015. 11(3). 190–198. doi: 10.2174/1573403x10666140902143020.
5. Jabbar A., Pingitore A., Pearce S.H. et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2017 Jan. 14(1). 39–55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
6. Passman R. Catheter ablation to prevent recurrent atrial fibrillation: Anticoagulation. *UpToDate*. 2019.
7. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American Journal of Cardiology*. 1998 Oct. 82(8A). 2N–9N. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00583-9.
8. Safaei N., Montazerghaem H., Azarfarin R. et al. Radiofrequency ablation for treatment of atrial fibrillation. *BioImpacts*. 2011. 1(3). 171–177. doi: 10.5681/bi.2011.023.
9. Morishima I., Okumura K., Morita Y. et al. High-Normal Thyroid-Stimulating Hormone Shows a Potential Causal Association with Arrhythmia Recurrence After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2018. 7(14). e009158. doi: 10.1161/JAHA.118.009158.
10. Zhang Y., Dedkov E.I., Teplitsky D. et al. Both Hypothyroidism and Hyperthyroidism Increase Atrial Fibrillation Inducibility in Rats. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013. 6(5). 952–959. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000502.

11. Mujović N., Marinković M., Lenarczyk R. et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: An Overview for Clinicians. *Advances in Therapy*. 2017. 34(8). 1897-1917. doi: 10.1007/s12325-017-0590-z.
12. Link M.S., Haïssaguerre M., Natale A. Ablation of Atrial Fibrillation: Patient Selection, Periprocedural Anticoagulation, Techniques, and Preventive Measures After Ablation. *Circulation*. 2016 Jul. 134(4). 339-352. doi: 10.1161/circulationaha.116.021727.
13. Sharma V. Thyroid hormone levels and risk of atrial fibrillation. *American Thyroid Association*. 2018. 11 (4). 7.
14. Baumgartner C., da Costa B.R., Collet T.H. et al. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation*. 2017. 136. 2100-2116.
15. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007. 116. 1725-1735.
16. Calkins H., Hindricks G., Cappato R. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Journal of Arrhythmia*. 2017. 33. 369-409.
17. Walsh J.P., Bremner A.P., Bulsara M.K. et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Archives of Internal Medicine*. 2005. 165. 2467-2472.
18. Kim E.J., Lyass A., Wang N. et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *American Heart Journal*. 2014. 167. 123-126.
19. Wei S.B., Wang W., Liu N. et al. U-shaped association between serum free triiodothyronine and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: an International Journal of Arrhythmias and Pacing*. 2018 Apr. 51(3). 263-270. doi: 10.1007/s10840-018-0337-z.
20. Bruere H., Fauchier L., Bernard Brunet A. et al. History of thyroid disorders in relation to clinical outcomes in atrial fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 2015. 128. 30-37.

Received 13.04.2021

Revised 27.04.2021

Accepted 05.05.2021 ■

Бринза М.С., Богун Н.Ю., Шмідт О.Ю.

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Вплив тиреотропного гормона на рецидив після радіочастотної абляції при фібриляції передсердь

Резюме. Фібриляція передсердь є одним із найпоширеніших стійких порушень серцевого ритму й пов'язана з підвищеним ризиком смертності та захворюваності внаслідок тромбоемболічних ускладнень та серцевої недостатності. Важливо підкреслити, що існує величезна кількість факторів розвитку фібриляції передсердь. Загальновідомо, що аберації гормонів щитоподібної залози мають проаритмогенний ефект і підвищують ризик серцево-судинних захворювань. Визнано, що гіпертиреоз або тиреотоксикоз є базовим фактором ризику щодо розвитку фібриляції передсердь. Проте роль гіпотиреозу в аритмогенезі передсердь менш визнана й до кінця не зрозуміла. Для лікування фібриляції передсердь на даний час активно застосовується радіочастотна катетерна абляція, яка в більшості випадків має високу ефективність і стійкий ефект. Однак рецидив надшлуночкової тахіаритмії може спостерігатися в деяких пацієнтів навіть після радіочастотної катетерної абляції. У пацієнтів із гіпотиреозом або

навіть високим нормальним рівнем тиреотропного гормона в анамнезі частіше спостерігається рецидив надшлуночкової тахіаритмії після радіочастотної катетерної абляції. Отже, рівень тиреотропного гормона слід визначати в пацієнтів, які перенесли радіочастотну катетерну абляцію при фібриляції передсердь, особливо пароксизмальну форму фібриляції передсердь. Слід зазначити, що оцінка й корекція всіх модифікуючих факторів ризику перед виконанням радіочастотної катетерної абляції може запобігти рецидивам надшлуночкових пароксизмальних аритмій, поліпшити прогноз і загальну якість життя в пацієнтів цієї групи. Ми продемонстрували клінічний випадок і підкреслили зв'язок високих нормальних рівнів тиреотропного гормона з рецидивом надшлуночкової тахіаритмії після радіочастотної катетерної абляції при фібриляції передсердь.

Ключові слова: фібриляція передсердь; радіочастотна абляція; тиреотропний гормон; рецидив

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або *напівжирним* начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату A4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (голове меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титільний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). Окремими файлами в цьому ж листі висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисунків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірний палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаватися до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 %

від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносів і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси

DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до **ДСТУ 8302:2015** «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції: medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора
(Ніконов Вадим Володимирович):
nikonov.vad@gmail.com,

або відповідального секретаря
(Феськов Олександр Ернстович):
alexfeskov1963@gmail.com

або через форму надсилання рукопису на сайті
<http://emergency.zaslavsky.com.ua>
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/
«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор
(пункт «Зареєструватися»). ■

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (67) 325-10-26.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Невідкладні стани, медицина катастроф		
H02101	Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 томах. Том 2 (книга + CD-диск) / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — 784 с.	1114,00
H02052	Клиническая анестезиология и неотложная терапия / С.Ф. Грицук. — 368 с.	164,00
H02019	Лимфология экстремальных состояний / А.В. Ефремов. — 248 с.	92,00
H02111	Медицина катастроф. Избранные лекции: сборник / Под ред. Б.В. Бобия, Л.А. Аполлоновой. — 432 с.	409,00
H02002	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 1 (3-е изд., доп. и перераб.) / В.В. Никонов. — 500 с.	70,00
H02003	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 2 / В.В. Никонов. — 404 с.	70,00
H02088	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 3 (2-е изд., исправ. и доп.) / В.В. Никонов. — 448 с.	70,00
H02072	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 4 / В.В. Никонов. — 556 с.	70,00
H02128	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 6 / В.В. Никонов. — 416 с.	70,00
H02131	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 7 / В.В. Никонов. — 416 с.	70,00
H02013	Неотложная доврачебная помощь. Учебник / С.А. Сумин. — 728 с.	342,00
H02014	Неотложная медицинская помощь / З.А. Черкашина. — 808 с.	388,00
H02062	Неотложная помощь: современные аспекты / под редакцией К.Кейта Стоуна, Роджера Л.Хамфриза. — 560 с.	258,00
H02016	Неотложная травматология / Т.А. Скалетта. — 744 с.	437,00
H02132	Неотложная травматология в очаге массового поражения / Шипков Н.Н., Голубев В.Г. — 908 с.	832,00
H02017	Неотложная хирургия черепно-мозговой травмы / В.В. Лебедев, Н.В. Лебедев. — 528 с.	347,00
H02038	Неотложные врачебные манипуляции. Цветной атлас / К. Кусталоу. — 160 с.	560,00
H02097	Неотложные состояния в кардиологии / Майерсон С. — 336 с.	218,00
H02054	Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. — 180 с.	50,00
H02076	Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Ю.Ю. Бонитенко с соавт. — 446 с.	270,00
H02099	Практикум по неотложной абдоминальной хирургии / Майстренко Н.А. — 288 с.	197,00
H02006	Профилактика и интенсивная терапия острых отравлений у детей и подростков / В.И. Черний, Б.С. Шейман, Н.П. Гребняк, А.Н. Колесников, А.Ю. Федоренко. — 1012 с.	240,00
H02122	Руководство по неотложным состояниям у детей / Курек. — 624 с.	639,00
H02090	Скорая медицинская помощь. Руководство для фельдшеров: учебное пособие / Верткин А.Л. — 400 с.	327,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

H02126	Скорая медицинская помощь. Справочник практикующего врача / А.В.Тополянский. — 784 с.	776,00
H02048	Справочник врача скорой и неотложной помощи (3-е изд.) / Н.П. Никитин. — 256 с.	173,00
H02118	Справочник по неотложной и интенсивной терапии / В.М. Мавродий. — 462 с.	210,00
H02133	Справочник по неотложной и интенсивной терапии. 5-е изд. / В.М. Мавродий. — 582 с.	270,00
H02127	Тепловая травма. Патоморфологические и клинические аспекты / Т.В.Павлова. — 224 с.	281,00
H02125	Термические субфасциальные поражения / В.К.Гусак, Э.Я.Фисталь. — 276 с.	150,00
H02109	Тромбоэмболия легочной артерии в хирургии. Учебное пособие (2-е изд., доп. и перераб.) / В.Н.Коробков. — 64 с.	61,00
H02010	Тромбоэмболия легочной артерии. Учебное пособие. — 219 с.	74,00
H02080	Тромбоэмболия легочной артерии: руководство / Ускач Т.М., Косицына И.В., Жиров И.В. и др. — 96 с.	100,00
H02008	Фельдшер скорой помощи / А.Н. Нагнибеда. — 256 с.	86,00
H02078	Экстренная диагностика и лечение в неотложной кардиологии: Руководство для врачей / В.С. Волков. — 336 с.	280,00
H02001	Экстренная медицинская помощь на догоспитальном этапе (3-е изд., перераб. и доп.) / Г.И. Постернак, И.Ф. Вольный, Ю.В. Пешков, М.Ю. Ткачева. — 228 с.	55,00
H02041	Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, А.М. Маруков. — 200 с.	66,00
Ревматологія та анестезіологія		
P02075	Актуальные проблемы анестезиологии, хирургии и интенсивной терапии / Под ред. И.Е. Верхулецкого. — 560 с.	150,00
P02090	Анестезиология и интенсивная терапия: практическое руководство / Под ред. Б.Р.Гельфанда. — 672 с.	480,00
P02050	Анестезиология: В 5 томах. Т.5: Перспективные направления в анестезиологии и интенсивной терапии / Под редакцией В.И. Черния, Р.И. Новиковой. — 356 с.	60,00
P02078	Анестезиология: национальное руководство / Под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. — 1104 с.	1114,00
P02082	Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве / Абрамченко В.В. — 624 с.	594,00
P02063	Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник / Ф.С. Глумчер, Л.П. Чепкий та ін. — 336 с.	160,00
P02080	Аутодонорство и аутогемотрансфузии: руководство / Под ред. А.А. Рагимова. — 256 с.	312,00
P02096	Єдині рекомендації з нутритивної підтримки / Павлов О.О., Кабаков Б.О. — 75 с.	100,00
P02005	Искусственное кровообращение у детей в условиях ганглионарной блокады и пульсирующего потока / И.Н. Меньшугин. — 127 с.	50,00
P02081	Искусственное лечебное питание в многопрофильном хирургическом стационаре: руководство / Щербакова Г.Н., Рагимов А.А., Никода В.В. — 128 с.	112,00
P02083	Клиническая анестезиология. Издание большое / Пол Бараш. — 720 с.	691,00
P02089	Нейроаксиальные блокады / Корячкин В.А. — 544 с.	479,00
P02061	Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитация. В 2 томах (монография) / Под редакцией Л.В. Усенко, Л.А. Мальцевой. — 296 с.	300,00
P02093	Основы анестезиологии и реаниматологии. Учебник для медицинских вузов / Ю.С.Александрович. — 656 с.	540,00
P02006	Острые отравления этанолом и его суррогатами. — 224 с.	50,00
P02001	Респираторная поддержка при анестезии, реанимации и интенсивной терапии / А.И. Левшанков. — 299 с.	86,00
P02010	Руководство к практическим занятиям по анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, гриф УМО / Н.М. Федоровский. — 280 с.	125,00

Терапія, сімейна медицина		
T01102	2668 клинических симптомов и синдромов (4-е изд., перераб. и доп.) / И.Р. Лазовскис. — 296 с.	164,00
T01248	30 невідкладних станів у терапії, 3-тє видання, доповнене / Мостовий Ю.М. — 112 с.	97,00
T01127	Антибактериальная терапия в амбулаторно-поликлинической практике: карманный справочник / Под ред. Ю.Ю. Белоусова. — 256 с.	119,00
T01128	Антибактериальная терапия в клинической практике: карманный справочник. Франк У. / Перевод с нем. Яковлев С.В. — 448 с.	169,00
T01013	Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика: руководство для врачей первичного звена здравоохранения/ Ю.И.Нестеров. — 256 с.	50,00
T01129	Безопасность пациента: руководство. Перевод с англ. / Под ред. Е.Л. Никонова. — 184 с.	175,00
T01211	Введение в гепатологию: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 704 с.	405,00
T01087	Внутренние болезни в вопросах и задачах: учебное пособие / Л.И. Волкова, Е.Б. Букреева, Н.А. Животыгина и др. — 208 с.	50,00
T01063	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 5. Болезни пищеварительной системы. Болезни иммунной системы, соединительной ткани и суставов / Т.Р. Харрисон. — 491 с.	304,00
T01065	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 7. Нервные болезни. Вредные факторы окружающей среды / Т.Р. Харрисон. — 445 с.	304,00
T01154	Внутренние болезни. Клинические разборы. Том 1 (2-е изд.) / Под ред. Н.А. Мухина. — 576 с.	360,00
T01088	Внутренние болезни: учеб. пособие для вузов (3-е изд., перераб. и доп.) / М.В. Малишевский. — 864 с.	338,00
T01089	Внутренние болезни: учебник (5-е изд., доп. и перераб.) / Н.И. Федюкович. — 576 с.	95,00
T01168	Внутренняя медицина: В 3 т. — Т. 1. Учебник для мед. вузов III–IV ур. аккред. Рекомендовано МЗ / Под ред. Е.Н. Амосовой. — 1064 с.	270,00
T01169	Внутренняя медицина: В 3 т. — Т.2. Учебник для мед. вузов III–IV ур. аккред. Рекомендовано МЗ / Под ред. Е.Н. Амосовой. — 1128 с.	456,00
T01119	Внутрішні хвороби / І.І. Сахарчук та ін. — 408 с.	135,00
T01074	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III–IV рів. акред. У 3 т. — Т. 2. Рекомендовано МОЗ / За ред. К.М. Амосової. — 1088 с.	392,00
T01075	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III–IV рів. акред. Допущено МОЗ / Н.М. Середюк. — 1104 с.	400,00
T01076	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III–IV рів. акред. У 3 т. — Т. 1. Рекомендовано МОЗ / За ред. К.М. Амосової. — 1056 с.	250,00
T01117	Внутрішня медицина: Терапія: Підруч. для мед. ВНЗ. — 3-тє вид., стер. Допущено МОЗ / Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк. — 688 с.	192,00
T01260	Военно-полевая терапия. Национальное руководство / Быков И.Ю. — 415 с.	100,00
T01084	Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. — 240 с.	88,00
T01014	Восстановительная медицина: учеб.пособие/ под ред. В.Г.Лейзерман, О.В.Бугровой, С.И.Красикова. — 416 с.	68,00
T01030	Депрессии в общей медицине / А.Б. Смулевич. — 256 с.	111,00
T01022	Депрессия в терапевтической клинике (патопсихологические, психотерапевтические и психофармакотерапевтические аспекты): руководство для врачей / С.Л. Соловьева, Ю.П. Успенский, Е.В. Балуква. — 206 с.	129,00
T01170	Диагноз по внешним признакам. Атлас-справочник по клинической и дифференциальной диагностике / Франк В.Тишендорф. — 320 с.	560,00
T01137	Диагностика болезней внутренних органов: Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения / А.Н. Огороков. — 552 с.	140,00
T01136	Диагностика болезней внутренних органов: Т.10. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Огороков. — 370 с.	104,00
T01138	Диагностика болезней внутренних органов: Т.2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний / А.Н. Огороков. — 568 с.	140,00

T01139	Диагностика болезней внутренних органов: Т.3. Диагностика болезней органов дыхания / А.Н. Окорочков. — 454 с.	104,00
T01141	Диагностика болезней внутренних органов: Т.5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек / А.Н. Окорочков. — 498 с.	104,00
T01231	Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б.М.Липовецкий. — 80 с.	132,00
T01223	Дифференциальный диагноз внутренних болезней. Алгоритмический подход / Хили П. — 280 с.	300,00
T01077	Догляд за хворими і медична маніпуляційна техніка: Навч. посіб. для мед. ВНЗ I–III рів. / Л.С. Савка, Л.І. Разінкова. — 480 с.	120,00
T01085	Заболевания внутренних органов в амбулаторной практике (2-е изд., перераб. и допол.) / Под ред. В.Г. Радченко. — 440 с.	94,00
T01190	Загальна практика — сімейна медицина / Общая практика — семейная медицина / За ред. О.В.Синяченка. — 672 с.	200,00
T01179	Загальний догляд за хворими і медична маніпуляційна техніка: Підручник для мед. ВНЗ I–III рів. акред. — 4-те вид. Затверджено МОЗ / За ред. В.І. Литвиненка. — 424 с.	120,00
T01010	Инфекции и антибиотики / Березняков И.Г. — 448 с.	50,00
T01134	Инфузионно-трансфузионная терапия: руководство / Рагимов А.А., Щербакова Г.Н. — 240 с.	135,00
T01217	История болезни терапевтического больного / Ослопов В.Н. — 112 с.	83,00
T01008	Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування. Частина I: Кардіологія. Ревматологія (Видання 2-ге) / За ред. В.З. Нетяженка. — 408 с.	65,00
T01213	Классификация болезней. Симптомы и лечение: учебное пособие по английскому языку / Берзегова Л.Ю. — 320 с.	173,00
T01240	Классификация заболеваний внутренних органов / Гордиенко А.В. — 160 с.	189,00
T01230	Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / Камышников В.С. — 96 с.	50,00
T01207	Клиническая медицина / Форбс, Джексон. — 544 с.	761,00
T01171	Клиническое обследование и оформление истории болезни / Немцов Л.М. — 192 с.	74,00
T01073	Критерии диагностики, современные классификации и лечение заболеваний внутренних органов. Справочное пособие (2-е изд., пер. и доп.) / В.М. Юрлов. — 358 с.	140,00
T01148	Лечение болезней внутренних органов: Т.2. Лечение ревматических болезней. Лечение эндокринных болезней. Лечение болезней почек / А.Н. Окорочков. — 608 с.	104,00
T01149	Лечение болезней внутренних органов: Т.3, кн.1. Лечение болезней сердца и сосудов / А.Н. Окорочков. — 454 с.	104,00
T01150	Лечение болезней внутренних органов: Т.3, кн.2. Лечение болезней сердца и сосудов. Лечение болезней системы крови / А.Н. Окорочков. — 470 с.	140,00
T01114	Лечение сочетанных расстройств / Ф.И.Белялов. — 352 с.	67,00
T01167	Логика клинического диагноза / Один В.И. — 80 с.	82,00
T01044	Медицинская реабилитация (2-е изд.) / В.А. Епифанов. — 352 с.	193,00
T01159	Медицинская реабилитация. Книга 2 / Боголюбов В.М. — 424 с.	169,00
T01247	Медична і соціальна реабілітація, підручник I–III рівня акредитації / Самойленко В.Б. — 463 с.	136,00
T01045	Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг.	224,00
T01157	Метаболический синдром / Маколкин В.И.	106,00
T01218	Метаболический синдром / Фонсека В. — 272 с.	303,00
T01090	Методика обследования терапевтического больного: учеб.пособие / В.В. Скворцов. — 192 с.	50,00
T01235	Міжнародна статистична класифікація хвороб МКХ-10.	138,00
T01173	Нарушения липидного обмена: руководство / Тот П.П., Мэки К.К. — 272 с.	189,00
T01011	Нелегкая походка. Беседы о боли в тазобедренном суставе / В.А.Берсенев. — 152 с.	50,00
T01125	Неотложные состояния в клинике внутренней медицины. Учебное пособие / Н.И. Швец, А.В. Пίδαев, Т.М. Бенца. — 752 с.	300,00

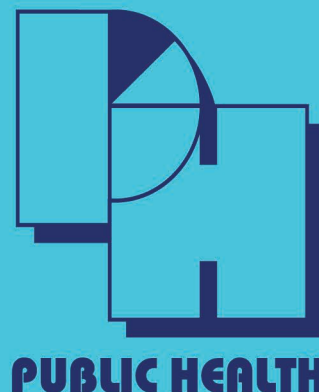
T01091	Новый справочник терапевта (2-е изд.) / А.К. Мышкина. — 480 с.	63,00
T01092	О чем говорят симптомы: тесты и методы самодиагностики / Д.А. Макунин. — 256 с.	50,00
T01066	Общая врачебная практика по Джону Нобелю. В 4 книгах. Книга 1 / Под ред. Дж. Нобеля. — 416 с.	336,00
T01067	Общая врачебная практика по Джону Нобелю. В 4 книгах. Книга 2 / Под ред. Дж. Нобеля. — 504 с.	336,00
T01068	Общая врачебная практика по Джону Нобелю. В 4 книгах. Книга 3 / Под ред. Дж. Нобеля. — 424 с.	336,00
T01069	Общая врачебная практика по Джону Нобелю. В 4 книгах. Книга 4 / Под ред. Дж. Нобеля. — 480 с.	336,00
T01051	Общие принципы медицины: учебник / К. Аллен. — 384 с.	380,00
T01046	Общий уход в терапевтической клинике / В.Н. Ослопов.	50,00
T01224	Оксфордский справочник по клинической медицине / Лонгмор. — 855 с.	300,00
T01185	Основи внутрішньої медицини. Том 3 (укр. мовою). Підручник для ВНЗ IV р.а.: Рекомендовано МОЗ / Передерій В.Г., Ткач С.М. — 1006 с.	302,00
T01162	Основи профілактичної медицини: Підручник для мед. ВНЗ III рів. акред. / Затверджено МОЗ / Бебешко П.С., Скоробрега Ю.С., Коріняк О.П.	52,00
T01225	Основы внутренней медицины. Учебник. Том 1 / В.Г. Передерий. — 784 с.	300,00
T01226	Основы внутренней медицины. Учебник. Том 2 / В.Г. Передерий. — 976 с.	300,00
T01227	Основы внутренней медицины. Учебник. Том 3 / В.Г. Передерий. — 1304 с.	350,00
T01093	Основы медицинских знаний: лекции и семинары / И.М. Авраменко. — 160 с.	25,00
T01094	Основы общей патологии: учеб.пособие / П.Ф. Аверьянов, А.Г. Чиж. — 256 с.	43,00
T01047	Основы семиотики заболеваний внутренних органов (6-е изд.) / А.В. Струтынский.	322,00
T01057	От симптома к диагнозу: руководство для врачей / Скотт Стерн, Адам Сайфу, Дайн Олткорн. Пер. с англ. — 816 с.	467,00
T01108	Показатели здоровья в цифрах и фактах: справочник / Ю.Т. Шарабчиев, Т.В. Дудина. — 320 с.	55,00
T01095	Практические навыки и умения по узкоклиническим дисциплинам / С.М. Бортникова. — 160 с.	50,00
T01053	Предоперационный период. Предоперационная оценка. Подготовка к плановым хирургическим вмешательствам: руководство / М.В. Бунина. — 128 с.	93,00
T01237	Пропедевтика внутренних болезней. Кардиология: учебное пособие / Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. — 272 с.	353,00
T01096	Пропедевтика внутренних заболеваний: конспект лекций / Д.А. Шевчук. — 304 с.	50,00
T01118	Пропедевтика внутрішніх хвороб / За редакцією В.Ф. Москаленка, І.І. Сахарчука. — 640 с.	324,00
T01261	Пропедевтика внутрішньої медицини + CD: Підручник для мед. ВНЗ III–IV р.а. / Яворський О.Г. — 552 с.	352,00
T01078	Пропедевтика внутрішньої медицини: Загальна семіотика і діагностика: Навч. посіб. для мед. ВНЗ IV рівня акред. / І.М. Щупіненко. — 304 с.	72,00
T01180	Пропедевтика внутрішньої медицини: Підручник для ВНЗ IV рів. акред. Затверджено МОН. Рекомендовано МОЗ / Ковальова О.М., Сафаргаліна-Корнілова Н.А. — 720 с.	304,00
T01183	Противомикробная терапия: алгоритмы выбора / Вялов С.С. — 208 с.	96,00
T01198	Професійні хвороби: Підруч. для мед. ВНЗ IV рів. акред. — 3-тє вид., перероб. і доп. Затверджено МОН / За ред. В.А. Капустника, І.Ф. Костюк. — 480 с.	304,00
T01186	Профилактика неблагоприятных побочных реакций. Врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство / Под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. — 448 с.	193,00
T01188	Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов. В 2 томах / Под ред. О.Я. Бабака.	270,00

Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
WWW.BOOKVAMED.COM.UA

30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний виставковий центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка
лабораторного обладнання,
інноваційних технологій
і рішень



International
Dental
Forum

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

Організатор:

PREMIER expo

Тел.: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

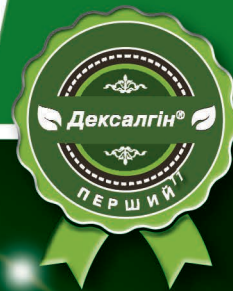
Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод ZASLAVSKYI

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, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю), 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. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншою сполучною лікарською засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістикс енд Сервісес С.р.л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкції містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недостатнє, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках 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). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю), та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне лікування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у скляній воді та добре перемішати 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 спостерігаються 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.** АльфаСігма С.П.А., вул. Енріко Фермі, 1-65020 Аланно (Пескара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамолу: 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Транзули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю), та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у скляній воді та добре перемішати 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 спостерігаються 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 13.04.2021 №721. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 15.10.2020 №2338. ⁴ Sanchez-Carpene J, et al. Comparison of dextropropofol, tramadol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dextropropofol. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dextropropofol, tramadol and diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dextropropofol, tramadol and tramadol in acute lumbago. Fortsch Med Orig 2001; 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dextropropofol and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dextropropofol, Tramadol 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 Dextropropofol, tramadol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandart», ТОВ «Моріон», 2003-2020, Year 2003-2020, M01A market). ¹² <http://panacea.ua/> ¹³ Показання: симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. ¹⁴ 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. Будь ласка, прочитайте повні інструкції про лікарські засоби та ознайомтеся з повним переліком показань, протипоказань, побічних реакцій, способами та особливостями застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 №81, Дексалгін® ін'єкт від 15.10.2020 №2338, Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721. 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 недостатнє. 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