

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 5, 2021

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



МЕДИЦИНА[®]

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 17, № 5, 2021

ПЕРІОПЕРАЦІЙНА АНАЛГЕЗІЯ
У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

ANALGESIC CHOICE IN PATIENTS PRESENTING
TO EMERGENCY DEPARTMENT
WITH CANCER PAIN

ОТРУЄННЯ ДИХЛОРЕТАНОМ

ФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА МАГНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ
МАГНЕЗИИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ
НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОЇ РЕСПІРАТОРНОЇ ХВОРОБИ
COVID-19


Publishing house
www.mif-ua.com

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРА:
АНАЛГЕЗІЯ,
АНЕСТЕЗІЯ,
ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ**

5



«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 neotlożnych sostoânij

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у серпні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 5, 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, № 5, 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 № 8 від 14.06.2021

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. 13,02
Тираж 12 000 прим. Зам. 2021-mns-116

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: ПРАТ «Поліграфсервіс»

Вул. Червоні ряди, 14, м. Харків, 61012

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.

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

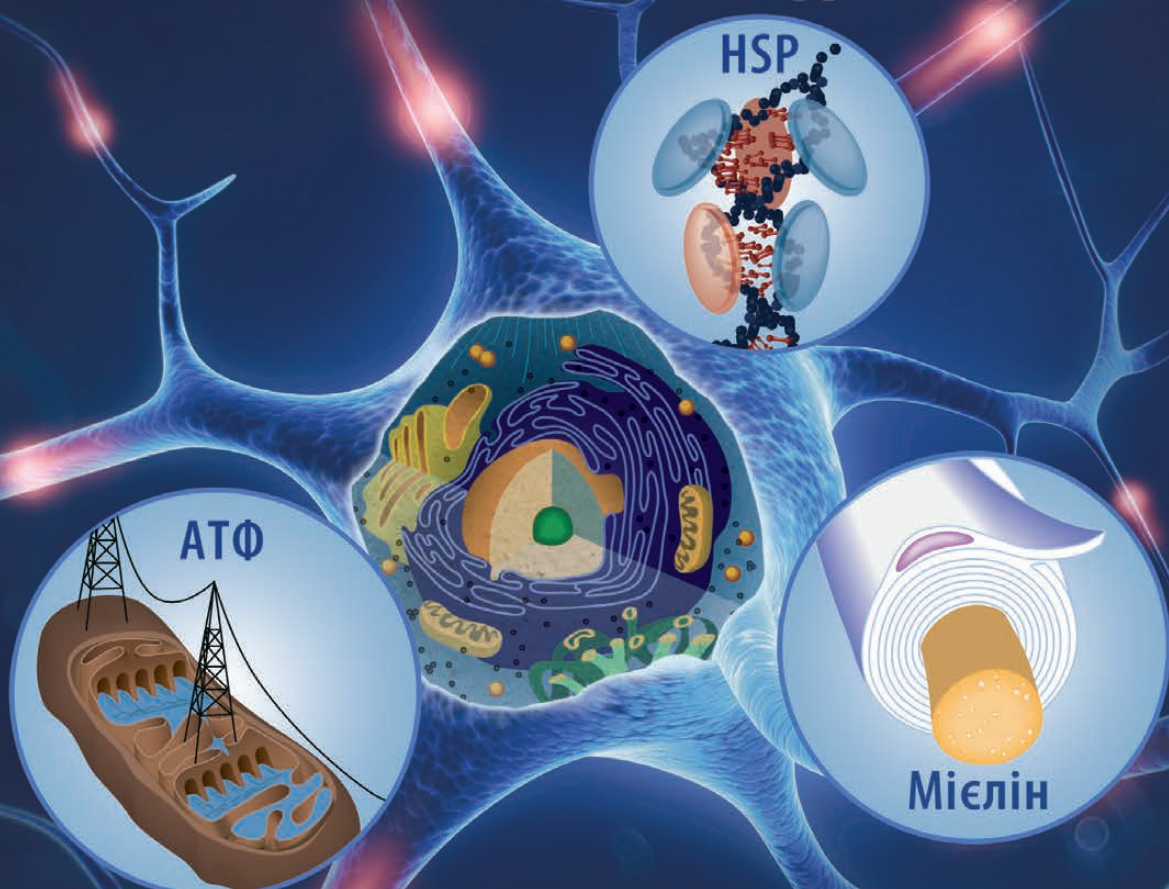
☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 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 совет. 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 Цереброкурину: активних неuropeпідів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейрона. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочку, руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелатинпротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширенню діапазону адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому 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, синдромах Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алапії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралізі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), алапичному (декорікаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, млявих паралічів. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сінильна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, неproліферативна діабетична ретиніопатія 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, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується 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. Додільні 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 перифузарно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний 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



Регістраційне посвідчення № UA75560101 від 17.01.2018

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 7

Лекція

Черній В.І., Черній Т.В. (Київ, Україна)
Сучасні принципи діагностики й лікування
тяжкої черепно-мозкової травми..... 9

Науковий огляд

Новицкая-Усенко Л.В., Усенко А.А.,
Литвицкая Т.Д. (Днепр, Україна)
Колокольный звон: в жизни и медицине 16

Воротинцев С.І. (Запоріжжя, Україна)
Періопераційна аналгезія
у пацієнтів з ожирінням 21

Арустамян О.М., Ткачишин В.С., Кондратиук В.Є.,
Алексійчук О.Ю., Думка І.В. (Київ, Україна)
Отруєння дихлоретаном..... 30

Гогія М., Водка М. (Харків, Україна)
Вплив надмірної ваги на перебіг
механічної травми 36

Гітальчук О.А., Калужа Арчил (Одеса, Україна)
Комбінована терапія Медотиліном/Елфунатом
у профілактиці й лікуванні психоневрологічних
ускладнень після операцій на відкритому серці..... 43

Момот Н.В., Туманська Н.В., Петренко Ю.М.,
Воротинцев С.І. (Запоріжжя, Україна)
Рання діагностика та профілактика
гострого пошкодження нирок у пацієнтів
похилого віку після ургентної
абдомінальної хірургії 51

Курсов С.В., Никонов В.В., Белецкий А.В.,
Федец О.І., Хоменко В.А. (Харків, Україна)
Физиология обмена магния
и применение магнезии в интенсивной терапии
(литературный обзор с результатами
собственных наблюдений, часть 1)..... 61

Contents

Editor’s Page

Appeal of editor-in-chief 7

Lecture

V.I. Cherniy, T.V. Cherniy (Kyiv, Ukraine)
Modern principles of diagnosis and treatment
of severe traumatic brain injury..... 9

Scientific Review

L.V. Novitskaya-Usenko, A.A. Usenko,
T.D. Litvitskaya (Dnipro, Ukraine)
Bell ringing: in life and medicine 16

S.I. Vorotyntsev (Zaporizhzhia, Ukraine)
Perioperative analgesia
in obese patients..... 21

O.M. Arustamian, V.S. Tkachyshyn, V.E. Kondratiuk,
A.Y. Aleksiichuk, I.V. Dumka (Kyiv, Ukraine)
Dichloroethane poisoning..... 30

M. Gogiya, M. Vodka (Kharkiv, Ukraine)
Influence of overweight on the course
of a mechanical injury 36

O.A. Hitalchuk, Archil Kaluzha (Odesa, Ukraine)
Combined therapy with Medotilin/Elfumat for
the prevention and treatment of neuropsychiatric
complications after open-heart surgery 43

N.V. Momot, N.V. Tumanska, Yu.M. Petrenko,
S.I. Vorotyntsev (Zaporizhzhia, Ukraine)
Early diagnosis and prevention
of acute kidney injury
in elderly patients after urgent
abdominal surgery..... 51

S.V. Kursov, V.V. Nikonov, O.V. Biletskyi,
O.I. Fedets, V.O. Homenko (Kharkiv, Ukraine)
Physiology of magnesium metabolism
and the use of magnesium in intensive care
(literature review with the results
of own observations, part 1)..... 61

Оригінальні дослідження

Aziz Ari, Bunyamin Gurbulak, Hasan Okmen, Cihad Tatar, Ufuk Oguz Idiz and Muhammed Zubeyr Ucuncu (Istanbul, Turkey)
Вплив декскетопрофену трометамолу на розвиток панкреатиту після проведення ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії 73

Şeref Emre Atiş, Bora Çekmen, Asım Kalkan, Öner Bozan, Mücahit Şentürk, Edip Burak Karaaslan (Istanbul, Turkey)
Вибір знеболювання в пацієнтів, які надходять до відділення невідкладної допомоги з раковими болями: проспективне дослідження 79

Дорофеева Г.С. (Дніпро, Україна)
Аналіз впливу комбінації дексмететомідину з регіонарною анестезією на когнітивний стан у постнаркозному періоді в офтальмохірургії 85

Павлиш О.С., Снісарь В.І. (Дніпро, Україна)
Особливості моніторингу біспектрального індексу у дітей раннього віку з гідроцефалією 90

Мокіна М.В., Мельник О.Д. (Ізяслав, Україна)
Вплив внутрішньовенного імуноглобуліну на перебіг гострої респіраторної хвороби COVID-19. Власні спостереження 95

Максимоць Т.О. (Київ, Україна)
Фактори ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнток із підвищеним індексом маси тіла в періопераційному періоді лапароскопічної міомектомії 100

Інтернет-огляд

Риски в периопераційному періоді 107

Дигоксин — «життєздатна альтернатива» при фібриляції передсердь та СН 108

Медикаментозно-асоційована міопатія 109

Original Researches

Aziz Ari, Bunyamin Gurbulak, Hasan Okmen, Cihad Tatar, Ufuk Oguz Idiz and Muhammed Zubeyr Ucuncu (Istanbul, Turkey)
Effect of Dexketoprofene Trometamol on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis 73

Şeref Emre Atiş, Bora Çekmen, Asım Kalkan, Öner Bozan, Mücahit Şentürk, Edip Burak Karaaslan (Istanbul, Turkey)
Analgesic choice in patients presenting to emergency department with cancer pain: a prospective study 79

G.S. Dorofeeva (Dnipro, Ukraine)
Analysis of the effect of dexmedetomidine combination with regional anesthesia on the cognitive state in the post-anesthesia period in ophthalmic surgery 85

O.S. Pavlysh, V.I. Snisar (Dnipro, Ukraine)
Features of monitoring the bispectral index in young children with hydrocephalus 90

M.V. Mokina, O.D. Melnyk (Iziaslav, Ukraine)
The effect of intravenous immunoglobulin on the course of acute respiratory disease COVID-19. Own observations 95

T.O. Maksymets (Kyiv, Ukraine)
Risk factors for thromboembolic complications in patients with elevated body mass index during the perioperative period of laparoscopic myomectomy 100

Internet Review

Risks in the perioperative period 107

Digoxin is a "viable alternative" for atrial fibrillation and heart failure 108

Drug-induced myopathy 109

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240699>

Уважаемые коллеги!

Просматривая недавно свои любимые книги (а это необходимо делать постоянно, в этот раз это был Антуан де Сент-Экзюпери), я в одном из романов встретил молитву, которую автор написал в один из сложнейших периодов своей жизни. Прочитал несколько раз и очень хочу, чтобы и вы, дорогие коллеги, ее знали.

«Господи, я прошу не о чудесах и не о миражах, а о силе каждого дня. Научи меня искусству маленьких шагов.

Сделай меня наблюдательным и находчивым, чтобы в пестроте будней вовремя останавливаться на открытиях и опыте, которые меня взволновали.

Научи меня правильно распоряжаться временем моей жизни. Подари мне тонкое чутье, чтобы отличать первостепенное от второстепенного.

Я прошу о силе воздержания и меры, чтобы я по жизни не порхал и не скользил, а разумно планировал течение дня, мог бы видеть вершины и дали и хоть иногда находил бы время для наслаждения искусством.

Помоги мне понять, что мечты не могут быть помощью. Ни мечты о прошлом, ни мечты о будущем. Помоги мне быть здесь и сейчас и воспринять эту минуту как самую важную.

Убереги меня от наивной веры, что все в жизни должно быть гладко. Подари мне ясное сознание того, что сложности, поражения, падения и неудачи являются лишь естественной составной частью жизни, благодаря которой мы растем и зреем.

Напоминай мне, что сердце часто спорит с рассудком.

Пошли мне в нужный момент кого-то, у кого хватит мужества сказать мне правду, но сказать ее любя!

Я знаю, что многие проблемы решаются, если ничего не предпринимать, так научи меня терпению.

Ты знаешь, как сильно мы нуждаемся в дружбе. Дай мне быть достойным этого самого прекрасного и нежного Дара Судьбы.

Дай мне богатую фантазию, чтобы в нужный момент, в нужное время, в нужном месте, молча или говоря, подарить кому-то необходимое тепло.

Сделай меня человеком, умеющим достучаться до тех, кто совсем «внизу».

Убереги меня от страха пропустить что-то в жизни.

Дай мне не то, чего я себе желаю, а то, что мне действительно необходимо.

Научи меня искусству маленьких шагов».

Искренне ваш, главный редактор проф. В.В. Никонов ■

Нейроцитин®

подвійна модуляція передачі
нервового імпульсу

НАПРЯМОК
ПОШИРЕННЯ
ІМПУЛЬСУ



Електроліти

- підвищують провідність імпульсу вздовж нервового волокна¹
- створюють умови для виникнення мембранного потенціалу і м'язових скорочень¹

Синтез ацетилхоліну

- покращення синаптичної передачі
- цитиколін - донор холіну

Нейроцитин – покращення когнітивних, сенситивних, моторних функцій ЦНС



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОЦИТИН® СКЛАД: 1 мл розчину містить: цитиколін натрію (у перерахунку на цитиколін) – 10 мг, натрію хлорид – 6 мг, калію хлорид – 0,4 мг, кальцію хлорид дигідрат – 0,27 мг, натрію лактат – 3,2 мг. Теоретична осмолярність – 288,3 мОс/мл. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА: Розчин для внутрішньовенового застосування. Електроліти в комбінації з іншими засобами. Код АТС B05B B04. ФАРМАКОДИНАМІКА: Нейроцитин – сольовий розчин із збалансованим вмістом електролітів та цитиколіну. Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейрона, що сприяє покращенню функцій мембран, у тому числі функціонуванню іонобіомічних насосів і нейрорецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін має протинабрякову властивість, тому зменшує набряк мозку. Цитиколін поліпшує холінергічну передачу. Препарат поповнює дефіцит об'єму циркулюючої крові. Лактат, який входить до складу препарату, внаслідок метаболічних процесів перетворюється на аніони бікарбонату, що слабо змінює реакцію крові у лужний бік. ПОКАЗАННЯ: Гостра фаза порушень мозкового кровообігу, ускладнення і наслідки порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її наслідки. Неврологічні розлади (когнітивні, сенситивні, моторні), спричинені церебральною патологією дегенеративного та судинного походження. ПРОТИПОКАЗАННЯ: Підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тиск парасимпатичної нервової системи; гіперолемія, гіпернатріємія, гіперкаліємія, гіперкальціємія, гіперхлоремія, алкалоз, лактоацидоз; тяжка артеріальна гіпертензія, декомпенсована серцева недостатність, опітурия, анурія; печінкова недостатність (через зменшення утворення гідроксикорбонату з лактату); гостра ниркова недостатність; гіперкальціємія; позитивний перитоніальний набряк; печінка, набряк легень, набряк мозку. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ: Для внутрішньовенового вливання. Рекомендована доза для дорослих становить від 50 мл до 200 мл на добу у формі кристалічного внутрішньовенового вливання (40-60 крапель на хвилину). КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ: З рецептом. ВРЛ МОЗ України UA/14906/01/01, № 104 від 17.02.2016. *Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдженіх на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. В. Куклін. Лекція з базових проблем фізіології обміну катіона натрію в організмі людини.



УДК 616.831-001.34/612.826

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240700>

Черній В.І., Черній Т.В.

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна

Сучасні принципи діагностики й лікування тяжкої черепно-мозкової травми

Резюме. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) — гетерогенний синдром, що включає різні типи травм. Близько 10–15 % пацієнтів мають тяжку ЧМТ, що супроводжується високими показниками інвалідності й смертності. У даний час для їх лікування широко впроваджені методи інтенсивної терапії з позицій доказової медицини (evidence-based medicine). Поряд з інтенсивною терапією велике значення має комплексна цитопротекторна програма, здійснювана препаратом Нейроцитин®, до складу якого входять цитиколін і електроліти. Нейроцитин® чинить комплексну дію, спрямовану на корекцію метаболічних і волемічних порушень, а саме підтримання адекватної церебральної перфузії, своєчасне усунення водно-електролітних порушень, енергозабезпечення тканин мозку і захист нейроваскулярного юніту від пошкодження. Лактат у складі Нейроцитину® забезпечує дезінтоксикаційну дію, зберігає і підвищує запас енергії нейронів, покращує метаболізм, мозковий кровотік і активність нейронів. Для лікування ЧМТ також застосовується нейрометаболічний препарат етилметилгідроксипіридину суццинат (Лодиксем®). Лодиксем® нормалізує церебральний кровотік, забезпечує більш раннє завершення посттравматичної енцефалопатії і відновлення свідомості, приводить до зменшення вираженості синдрому ендогенної інтоксикації, ліквідації патологічних порочних кіл, що виникають на тлі гіпоксії, ішемії та енергодефіциту в різних органах і тканинах.

Ключові слова: черепно-мозкова травма; комплексна цитопротекторна програма; Нейроцитин®; Лодиксем®

Черепно-мозкову травму (ЧМТ) називають гетерогенним синдромом, тому що вона включає безліч різних типів травм [1]. Причому близько 10–15 % пацієнтів з тяжкою ЧМТ мають менше від 9 балів за шкалою коми Глазго (ШКГ). Ці пацієнти спостерігаються у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) і отримують високоспеціалізоване лікування. Показники смертності в цій категорії хворих з ЧМТ — у межах від 30 до 40 %, а в тих, хто вижив, часто розвивається довічна інвалідність, включно з когнітивними розладами [1].

На наслідки ЧМТ важливий вплив справляють як первинні (механічні фактори), так і вторинні чинники (гіпоксемія, гіпотонія, гіпертермія, гіпер- і гіпоглікемія, гіпер- і гіпокапнія, внутрішньочерепна гіпертензія) [1, 2]. У той час як первинна травма головного мозку вважається необоротною, вторинній травмі по-

тенційно можна запобігти інтенсивним спостереженням і доглядом за пацієнтами, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії.

У даний час широко впроваджені методи інтенсивної терапії ЧМТ з позицій доказової медицини (evidence-based medicine). Рекомендації на рівні стандартів (докази 1-го рівня) для ЧМТ сформульовані для застосування глюкокортикоїдів (їх застосування збільшує летальність на 4 %). З доказів 2-го рівня прийняті такі рекомендації: необхідно уникати гіпотензії (сistolічний артеріальний тиск > 90 мм рт.ст.); уникати профілактичної гіпервентиляції (рСО₂ менше за 35 мм рт.ст.); проводити моніторинг внутрішньочерепного тиску (intracranial pressure, ICP), якщо за ШКГ менше за 8 балів і є порушення на комп'ютерній томографії (КТ); профілактичне застосування антиконвульсантів (до 7

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

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

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

For correspondence: Volodymyr Cherniy, MD, PhD, Professor, State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs,
Verkhnya st., 5, Kyiv, 01014, Ukraine, e-mail: vladimircherniy3@gmail.com, contact phone: +38 (050) 5824428.

днів); годування хворих із ЧМТ необхідно почина-ти в перші три доби; аналгоседація: рекомендується пропофол для седації і контролю за внутрішньочерепним тиском; підтримання церебральної перфузії (церебральний перфузійний тиск (cerebral perfusion pressure, CPP) до 70 мм рт.ст.); введення манітолу в дозі 0,25–1,0 г/кг для зниження внутрішньочерепного тиску; введення гідроксietилкрохмалю й гіпертонічних розчинів. З доказів 3-го рівня прийняті такі рекомендації: уникати гіпоксії ($pO_2 > 60$ мм рт.ст., а $SO_2 > 90$ %); уникати гіпоксії мозку (SjO_2 , $ptiO_2$, rSO_2); профілактика інфекційних ускладнень і венозних тромбозів; гіпотермія до рівня 32–35 °C понад 48 годин, що знижує смертність [2].

У керівництві з лікування тяжкої ЧМТ 2016 р. рекомендації 1-го рівня, як і раніше, стосувалися тільки використання стероїдів, які не рекомендуються, бо підвищують летальність. З доказів 2-го рівня прийняті такі рекомендації: уточнені показання до декомпресійної краніотомії; не рекомендується профілактична гіпотермія; для гіперосмолярної терапії — манітол; уникати артеріальної гіпотонії; вибірковість гіпервентиляції; аналгоседація (пропофол); харчування хворого для досягнення базального калоричного заміщення на п'ятий-сьомий день після травми; рання трахеостомія для профілактики інфекції; протисудомні препарати (фенітоїн або вальпроати) не рекомендуються для профілактики пізніх судом. З доказів 3-го рівня прийняті: дренаж спинномозкової рідини (cerebrospinal fluid, CSF); профілактика венозних тромбозів (низькомолекулярні або нефракціоновані гепарини) в поєднанні з механічною профілактикою. Існує ризик розширення внутрішньочерепного крововиливу [3].

Як церебральний, так і системний моніторинг вважаються життєво важливими для підтримки цілеспрямованого управління корекцією гомеостазу пошкодженого мозку. У зв'язку з пріоритетним значенням контролю перфузії головного мозку в пацієнтів з тяжкою ЧМТ для оцінки ішемічних ушкоджень Brain Trauma Foundation рекомендує використання моніторингу внутрішньочерепного тиску з розрахунком церебрального перфузійного тиску у всіх пацієнтів з тяжкою ЧМТ. Моніторинг внутрішньочерепного тиску (монітор Шпигельберга) — оцінка вираженості внутрішньочерепної гіпертензії ($ICP > 20$ – 25 мм рт.ст. необхідно знижувати). Розрахунок церебрального перфузійного тиску: $CPP = MAP - ICP$, де MAP — середній артеріальний тиск. У хворих із ЧМТ CPP необхідно підтримувати вище від 60–70 мм рт.ст.

Проте контроль ICP і CPP не може повністю замінити оцінку оксигенації тканини головного мозку: югулярну оксиметрію (SjO_2), пряму оцінку оксигенації ($ptiO_2$) або церебральну оксиметрію (rSO_2). У разі зниження регіонарного кровотоку й розвитку церебральної ішемії SjO_2 і rSO_2 нижчі за 50–40 %; $ptiO_2$ нижче за 20 мм рт.ст. При моніторингу оксигенації в тканинах мозку ($PbrO_2$) предиктором смертності було граничне значення $PbrO_2$ 29 мм рт.ст., тому що в тих, хто вижив, значення $PbrO_2$ були ≥ 29 мм рт.ст. протягом перших 72 годин.

На Міжнародній консенсусній конференції, присвяченій тяжкій травмі головного мозку (SIBICC), у Сіетлі був поданий алгоритм ведення хворих з тяжкою ЧМТ під моніторинговим контролем рівня кисню мозку й ICP [4]. Автори розробили матрицю, що являє собою схему для 4 клінічних станів: тип А відображає нормальні значення для обох моніторів і не потребує лікування; тип В включає підвищення ICP, але значення кисню в головному мозку в нормі; тип С включає гіпоксичний мозок, але нормальний ICP; тип D — спостерігається гіпоксія головного мозку й підвищення ICP.

При **типі В** (підвищений ICP, але значення кисню в головному мозку в нормі) покроково реалізується така програма.

1-й крок — підтримка CPP на рівні 60–70 мм рт.ст., посилення аналгезії і седації для зниження ICP, підтримка $PaCO_2$ на низькому й нормальному рівні (35–38 мм рт.ст.), болюсне введення манітолу (0,25–1,0 г/кг), дренування CSF через зовнішній шлуночковий дренаж (EVD), що є однією з найбільш поширених і важливих рятувальних процедур у неврологічному ВІТ, протисудомна терапія протягом тижня, електроенцефалографічний (ЕЕГ) моніторинг.

2-й крок — застосовується помірна гіпокапнія ($PaCO_2$ на рівні 32–35 мм рт.ст.), нейромускулярна блокада в адекватно седатованих пацієнтів, якщо ефективно зниження ICP, провести тест з MAP для оцінки авторегуляції головного мозку й визначення цільового MAP і CPP в окремих пацієнтів (тест проводиться лікарем, титровано вводять вазопресори або інотропи, підвищуючи MAP не більше ніж на 10 мм рт.ст. протягом не більше ніж 20 хв, причому інші терапевтичні впливи зупиняють), підвищити CPP за рахунок болюсу рідини, вазопресорів, інотропів при низькому ICP і збереженій авторегуляції. Повторне обстеження хворого, включно з КТ для переоцінки інтракраніальної патології. Переглянути варіанти хірургічного лікування потенційно уражених ділянок мозку. Розглянути екстракраніальні причини підвищення ICP. Перегляд цих основних фізіологічних параметрів (CPP, газу крові).

3-й крок — пентобарбіталова або тіопенталова титрована кома при дієвому зниженні ICP. Вторинна декомпресивна краніотомія. Помірна гіпотермія (35–36 °C) за рахунок активного охолодження. Гіпервентиляція ($PaCO_2$ на рівні 30–32 мм рт.ст.).

Тип С (гіпоксичний мозок, але нормальний ICP). Покроково реалізується така програма.

1-й крок — підтримка CPP на рівні 60–70 мм рт.ст., підвищення CPP максимально до 70 мм рт.ст. за рахунок застосування інфузії, вазопресорів, інотропів, підтримка $PaCO_2 > 35$ мм рт.ст., якщо PaO_2 уже на бажаному рівні, продовжити підвищення PaO_2 , збільшуючи FiO_2 до 60 %, продовжити ЕЕГ-моніторинг.

2-й крок — управління режимами штучної вентиляції легенів (ШВЛ) до підвищення PaO_2 до 150 мм рт.ст., зниження ICP до порога < 22 мм рт.ст., розглянути дренування CSF, посилити седацію для покращання синхронізації пацієнта з апаратом ШВЛ і

підвищення PbO_2 , нейромускулярна блокада в адекватно седатованих пацієнтів. Якщо ефективно підвищення PbO_2 , провести тест з MAP для оцінки авторегуляції головного мозку й визначення цільового MAP і CPP в окремих пацієнтів (тест проводиться лікарем, титровано вводять вазопресори або інотропи, підвищуючи MAP не більше ніж на 10 мм рт.ст. протягом не більше ніж 20 хв, причому інші терапевтичні впливи зупиняють), підвищити CPP за рахунок болюсу рідини, вазопресорів, інотропів при низькому ICP і збереженій авторегуляції.

Повторне обстеження хворого, включно з КТ для переоцінки інтракраніальної патології. Переглянути варіанти хірургічного лікування потенційно уражених ділянок мозку. Розглянути екстракраніальні причини підвищення ICP. Перегляд цих основних фізіологічних параметрів (CPP, газу крові).

3-й крок — пентобарбіталова або тіопенталова титрована кома при дієвому зниженні ICP. Вторинна декомпресивна краніотомія. Помірна гіпотермія ($35-36^\circ\text{C}$) за рахунок активного охолодження. Гіпервентиляція ($PaCO_2$ на рівні $30-32$ мм рт.ст.).

Тип D (гіпоксичний мозок, підвищений ICP). По-кроково реалізується така програма.

1-й крок — підтримка CPP на рівні $60-70$ мм рт.ст., підвищення CPP максимально до 70 мм рт.ст. за рахунок застосування інфузії, вазопресорів, інотропів, посилення аналгезії і седатії для зниження ICP, покращання вентиляції і PbO_2 , підтримка $PaCO_2 > 35$ мм рт.ст., болюсне введення манітолу ($0,25-1,0$ г/кг), гіпертонічного розчину, дренаж CSF за допомогою зовнішнього шлуночкового дренажу. Розглянути питання про розміщення EVD для дренування CSF, якщо спочатку використовується паренхімальний зонд. Якщо PaO_2 вже на бажаному рівні, продовжити підвищення PaO_2 , збільшуючи FiO_2 до 60% , продовжити EEG-моніторинг.

2-й крок — управління режимами ШВЛ до підвищення PaO_2 до 150 мм рт.ст., посилити седатію для покращання синхронізації пацієнта з апаратом ШВЛ і підвищення PbO_2 , нейромускулярна блокада в адекватно седатованих пацієнтів, якщо ефективно підвищення PbO_2 , посилити седативний ефект для покращання ICP і PbO_2 , провести тест з MAP для оцінки авторегуляції головного мозку й визначення цільового MAP і CPP в окремих пацієнтів. Тест проводиться лікарем, титровано вводять вазопресори або інотропи, підвищуючи MAP не більше ніж на 10 мм рт.ст. протягом не більше ніж 20 хв, причому інші терапевтичні впливи зупиняють і записують ключові параметри (MAP, CPP, ICP, PbO_2) до і після введення. Підбирають дозу вазопресорів/інотропів на підставі результатів дослідження. Підвищений CPP знизить ICP і збільшить PbO_2 , якщо це пов'язано з проблемою MAP. Підвищення CPP понад 70 мм рт.ст. за рахунок болюсу рідини, вазопресорів або інотропів.

Повторне обстеження хворого, включно з КТ для переоцінки інтракраніальної патології. Переглянути варіанти хірургічного лікування потенційно уражених ділянок мозку. Розглянути екстракраніальні причини

підвищення ICP. Перегляд цих основних фізіологічних параметрів (CPP, газу крові).

3-й крок — пентобарбіталова або тіопенталова титрована кома при дієвому зниженні ICP. Вторинна декомпресивна краніотомія. Рекомендується нормобарична гіпероксія з досягненням PaO_2 понад 150 мм рт.ст. Якщо PbO_2 залишається < 20 мм рт.ст., незважаючи на оптимізацію PaO_2 і CPP/MAP, розглянути питання про трансфузію однієї дози RBC, якщо $Hg = 9$ г/л.

Поданий алгоритм заснований на медичних доказах, зібраних 42 дослідченими, практикуючими в даний час експертами, які на основі консенсусу дійшли висновку, що PbO_2 має бути другою змінною, що відслідковується, після ICP у хворих з тяжкою ЧМТ, що являє собою крок до мультимодального моніторингу [4].

Автори не рекомендують для лікування тяжкої ЧМТ (коли контролюються обидва параметри: ICP і PbO_2): застосування манітолу шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії без болюсу, планову гіперосмолярну інфузію, поперековий дренаж спинномозкової рідини, застосування фуросеміду, регулярне вживання стероїдів, регулярне використання лікувальної гіпотермії до температури нижче за 35°C , високі дози пропופолу для аналгоседатії, зниження $PaCO_2$ нижче за 30 мм рт.ст./ $4,0$ кПа, регулярне підвищення CPP понад 90 мм рт.ст., використання барбітуратів як засіб лікування низького рівня PbO_2 [4].

Питання застосування пропופолу для аналгоседатії вимагає окремого обговорення. Актуальною проблемою у хворих з ЧМТ є вибір препаратів для проведення аналгоседатії і визначення цільового рівня седатії. За класифікацією Американської асоціації анестезіологів (ASA), седатія за глибиною може бути мінімальною (анксіолізис), помірною, глибокою. За тривалістю: швидка (дискретна), короточасна (до 24 год), середньої тривалості ($24-72$ год), тривала (понад 72 год). Для оцінки рівня седатії в практиці частіше використовуються шкала ступеня седатії Ramsay і шкала збудження-седатії Richmond [5].

Адекватна аналгоседатія усуває розвиток стресової реакції, дозволяє пацієнтам уникати дискомфортних відчуттів при проведенні болючих маніпуляцій, забезпечує комфорт і підвищує переносимість інтубації трахеї і штучної вентиляції легенів зі збереженням здатності адекватно реагувати на словесні команди або тактильну стимуляцію, полегшує догляд за хворим.

Недостатня седатія призводить до посттравматичного стресового розладу, що спостерігається в $15-27\%$ пацієнтів ВІТ і суттєво погіршує якість їхнього життя. Ажитация (збудження) спричинює асинхронію з апаратом ШВЛ, підвищує споживання кисню, продукцію CO_2 і лактату, що призводить до розвитку респіраторного й метаболічного ацидозу. Надлишкова седатія може привести до пролонгації ШВЛ і розвитку пов'язаних з нею ускладнень. Це призводить до збільшення термінів перебування у ВІТ, погіршення прогнозу, зростання витрат на лікування пацієнтів [6].

Найбільш широко вживаними для проведення аналгоседації препаратами є пропофол, бензодіазепіни, наркотичні аналгетики, дексмететомідин.

Пропофол — короткодіючий гіпнотик. Механізм дії досить складний і обумовлений впливом на різні рецептори центральної нервової системи, у тому числі рецептори γ -аміномасляної кислоти, гліцину, нікотинової кислоти і M_1 -мускаринові рецептори. Препарат має седативну, снодійну, амнестичну, протиблювальну й протисудомну дію, але позбавлений знеболюючого ефекту [7].

Пропофол — похідне фенолу з високою жиророзчинністю й швидким початком дії. Він добре розчиняється в ліпідах і проникає через гематоенцефалічний бар'єр, що забезпечує швидке настання седативного ефекту. Високий печінковий і позапечінковий кліренс пропофолу обумовлює швидке припинення дії препарату. При тривалому застосуванні пропофолу може відбутися насичення периферичних тканин, що призведе до більш тривалої дії і повільнішого виходу із седації.

Сучасні керівництва рекомендують пропофол для аналгоседації. Встановлено сприятливий ефект пропофолу, що виявляється в зниженні ICP, церебрального кровотоку й коефіцієнта споживання кисню мозковою тканиною [2, 3].

Однак пропофол викликає гіпотензію, може погіршити перфузію головного мозку, що потребує адекватної інфузійної терапії, застосування вазопресорів. До побічних ефектів пропофолу відносять розвиток гіпертригліцеридемії, гострого панкреатиту й міоклоносу. Синдром інфузії пропофолу (СІП), який розвивається при тривалій інфузії препарату у ВІТ у хворих із ЧМТ і проявляється розвитком молочнокислого ацидозу, кардіальної дисфункції, може привести до рабдоміолізу, розвитку ниркової, серцево-судинної недостатності. Необхідно пам'ятати про ризик розвитку СІП при використанні дози понад 5 мг/кг/год протягом понад 48 годин. Патофізіологія СІП пов'язана з впливом пропофолу на ліпідний метаболізм і дисбаланс між утилізацією енергії і потребою мітохондрій у ній. Інші можливі ускладнення, пов'язані з використанням пропофолу, включають підвищення рівня панкреатичних ферментів і розвиток панкреатиту. Встановлено, що пропофол збільшує поріг судомної активності й з успіхом використовується в лікуванні епілептичного статусу [5]. Доза введення пропофолу у ВІТ становить 0,3–4,0 мг/кг/год і не повинна перевищувати 4 мг/кг/год. Для літніх пацієнтів швидкість інфузії препарату повинна бути знижена. Через 3 доби введення пропофолу необхідно перевірити рівень ліпідів крові. Тривалість седації пропофолом не повинна перевищувати 7 днів.

Дексмететомідин є селективним агоністом α_2 -адренорецепторів, дає седативний, знеболюючий і симпатолітичний ефекти, але без протисудомної дії, дозволяє знизити потребу в опіоїдах [6]. Пацієнти, які отримують інфузію дексмететомідину, легко прокидаються й здатні до взаємодії з персоналом, а ознаки пригнічення дихання виражені мінімально.

α_2 -Агоністи активують α_{2A} -адренорецептори в блакитній плямі (locus coeruleus) і стовбурі мозку, що приводить до пригнічення викиду норадреналіну і гіперполяризації нейронів, викликаючи седативний ефект. Тому седація, викликана застосуванням дексмететомідину, близька до природного сну. Дексмететомідин легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і справляє аналгетичний ефект, особливо в поєднанні з низькими дозами опіоїдів або місцевих анестетиків. Отже, симпатолітичний ефект дексмететомідину пов'язаний зі зменшенням вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових закінчень, а седативний ефект опосередкований зниженням збудження в блакитній плямі, основному центрі норадренергічної іннервації центральної нервової системи [7]. Внутрішньовенне введення дексмететомідину забезпечує ефективну седацію в пацієнтів, які перебувають на ШВЛ і неінвазивній вентиляції легенів у ВІТ, седацію під час оперативних втручань і процедурну седацію, не викликаючи депресії дихання.

Після припинення введення дексмететомідин не чинить будь-яких залишкових впливів на систему дихання. При використанні дексмететомідину можуть виникати гіпотензія і брадикардія, але вони минають зазвичай самостійно, без додаткового лікування. При седації дексмететомідином виникає також побічний ефект у вигляді розслаблення м'язів ротоглотки.

Дексмететомідин показаний дорослим пацієнтам, які перебувають у ВІТ, для седації, необхідна глибина якої не перевищує пробудження у відповідь на голосову стимуляцію (відповідає діапазону від 0 до –3 балів за шкалою ажитації-седації Річмонда).

У пацієнтів на ШВЛ інфузію дексмететомідину проводять з початковою швидкістю 0,7 мг/кг/год з подальшим коригуванням дози в межах 0,2–1,4 мг/кг/год з метою досягнення необхідної глибини седації. Седація настає протягом 5–10 хв після початку інфузії дексмететомідину, пік спостерігається через 1 год, тривалість дії препарату після закінчення інфузії становить 30 хв. Літні пацієнти не потребують коригування дози.

Дексмететомідин має низку переваг порівняно з іншими седативними засобами, оскільки чинить одночасно седативну й аналгетичну дію, практично не впливає на зовнішнє дихання й не викликає кумулятивного ефекту, сприяє зменшенню часу перебування у ВІТ і на ШВЛ. Препарат рекомендований як один з основних седативних засобів для пацієнтів як на пролонгованій ШВЛ, так і на самостійному диханні [8, 9].

При седації дексмететомідином на електроенцефалограмі відзначається характерна біоелектрична картина 2-ї стадії сну без швидких рухів очних яблук (NREM-сон), під час якої реєструються спалахи хвилі з частотою 11–15 Гц («вертена сну»), що практично не відрізняється від природного сну [10]. Системне введення дексмететомідину призводить до зниження ICP і підвищення CPP. Можливий механізм цього явища — рецепторзалежна (α_{2B} -адренорецептори) вазоконстрикція мозкових артерій, зниження метаболічних потреб мозку на тлі симпатолізису, зниження чутли-

вості до рівня парціальної напруги CO_2 , зниження СРР на тлі зміненої авторегуляції мозкового кровотоку [10].

Доведено, що дексмететомідин забезпечує нейрпротекцію, обумовлену впливом на адренорецептори й розвитком симпатолізу, що призводить до зменшення чутливості нейронів до глутамату, зменшення наростання внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} , блокади перекисного окиснення ліпідів і зниження ймовірності ішемічного пошкодження зони пенумбри.

Сучасні дослідження дозволяють моделювати й оцінювати перебіг травматичного ураження головного мозку на клітинному рівні, на рівні біохімічних процесів, які порушуються в клітинах головного мозку в результаті травми, що, у свою чергу, дозволяє цілеспрямовано використовувати такі препарати, як цитиколін, що призводить до регресу патологічного процесу [11]. Цитиколін як стабілізатор клітинних мембран, діюча речовина цитидин-5'-дифосфохолін, є незамінним попередником фосфатидилхоліну (лецитину), основного фосфоліпиду всіх клітинних мембран, включно з нейрональними. Проаналізовано 12 клінічних досліджень у різних країнах у хворих з інсультом і ЧМТ, яким як коад'ювант застосовували цитиколін для лікування. Метааналіз проводився на основі неврологічної оцінки, функціональної оцінки й шкали результатів Глазго, результатів оцінки внутрішньої адаптації і когнітивних процесів. Функціональні результати були значно покращені застосуванням цитиколіну [12]. Дані, отримані в клінічних дослідженнях при веденні пацієнтів з ЧМТ, свідчать про те, що цитиколін прискорює одужання від посттравматичної коми, зменшує неврологічний дефіцит і скорочує терміни перебування в стаціонарі. Цитиколін також здатний викликати покращання когнітивних розладів, пов'язаних з ЧМТ. Ніяких серйозних побічних ефектів він не викликає [13].

В Україні випускається вітчизняний препарат Нейроцитин®, що має унікальний збалансований склад — комбінацію цитиколіну й електролітів. В 1 мл Нейроцитину® міститься: натрію лактату — 3,2 мг, цитиколіну — 10 мг, натрію хлориду — 6 мг, калію хлориду — 0,4 мг, кальцію хлориду дигідрату — 0,27 мг.

У складі Нейроцитину® цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів, що сприяє покращанню функцій мембран, у тому числі функціонуванню іонообмінних насосів і нейрорецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін виявляє протинабрякову дію, пригнічує діяльність деяких фосфоліпаз, перешкоджає залишковому виникненню вільних радикалів, запобігає пошкодженню мембранних систем і забезпечує збереження захисної антиоксидантної системи [11, 12]. Як розчинник для цитиколіну в складі Нейроцитину® використаний збалансований електролітний розчин, який містить іони калію, натрію, кальцію і лактат, що регулює кислотно-лужний стан, зменшує ризик розвитку гіперхлоремічного ацидозу, стабілізує процеси гомеостазу. Наявність лактату в складі Нейроцитину® як резервної лужності забезпечує дезінтоксикаційну дію, тому що, усуваючи

ацидемію, зберігає і підвищує запас енергії нейронів, підтримує аксональні функції, покращує метаболізм, мозковий кровотік і активність нейронів.

Нейроцитин® — це готовий розчин для внутрішньовенного введення, що забезпечує зручність застосування препарату й відсутність пірогенних реакцій при його використанні.

Із широко застосовуваних нейрометаболічних засобів для лікування черепно-мозкової травми доведену ефективність має етилметилгідроксипіридину сукцинат. Будучи синтетичним антигіпоксантом з антиоксидантними властивостями, препарат має здатність купірувати прогресування ішемічних ушкоджень у результаті оксидантного стресу, що розвинувся, тим самим зменшує зону вторинного пошкодження при тяжкій ЧМТ. Препарат стабілізує біомембрани клітин, підсилює зв'язування ендогенних речовин, відновлює симпатичну передачу й взаємозв'язок структур мозку, покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові. Етилметилгідроксипіридину сукцинат підвищує вміст у головному мозку дофаміну, викликає посилення компенсаторної активації аеробного гліколізу й зниження ступеня пригнічення окисних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії з підвищенням вмісту аденозинтрифосфату і креатинфосфату, активацію енергосинтезуючих функцій мітохондрій, стабілізацію клітинних мембран. При цьому не спостерігається активуючої дії, порушень сну, підвищення судомної готовності.

У максимально рекомендованому дозуванні (800 мг/добу протягом 10 днів) етилметилгідроксипіридину сукцинат при ЧМТ забезпечує позитивну динаміку щодо нормалізації церебрального кровотоку, більш раннє завершення посттравматичної енцефалопатії і відновлення свідомості. Дана терапія сприяє зменшенню вираженості синдрому ендогенної інтоксикації, ліквідації патологічних порочних кіл, що виникають на тлі гіпоксії, ішемії та енергодефіциту в різних органах і тканинах [14]. В Україні випускається вітчизняний препарат етилметилгідроксипіридину сукцинату під назвою Лодиксем®.

Декомпресивна краніектомія (ДК) — це операція, що включає видалення великого кісткового клаптя черепа [15]. Її можна використовувати як первинну процедуру, проведену одночасно з евакуацією внутрішньочерепної гематоми, або як вторинну — з метою зменшення ІСР, стійкого до медичного лікування. У даний час є дані 5 опублікованих рандомізованих досліджень ДК при ЧМТ. Зроблені такі висновки [15]: 1) однобічна або біфронтальна ДК, що використовується як терапія останнього рівня для пацієнтів з тяжкою, стійкою і рефрактерною посттравматичною внутрішньочерепною гіпертензією, приводить до значного зниження смертності, але збільшує інвалідність; 2) рання нейрпротективна біфронтальна ДК при внутрішньочерепній гіпертензії легкого й середнього ступеня тяжкості не перевершує медикаментозне лікування пацієнтів з ЧМТ; 3) велика лобно-скронево-тім'яна ДК (близько 15 см) перевершує невелику однобічну ДК (близько 8 см) для пацієнтів з однобічним набряком півкулі з великими або маленькими контузіями;

4) невелике пілотне дослідження виявило тенденцію до покращання виживаності й функціональних результатів при бітемпоральній декомпресії порівняно з медикаментозним лікуванням у дітей із посттравматичною внутрішньочерепною гіпертензією [15]. Цистерностомію з приводу тяжкої ЧМТ слід розглядати як новий метод, але не вистачає проспективних рандомізованих контрольованих досліджень, що дозволять з'ясувати, ефективна вона чи ні.

Висновки

1. У всіх пацієнтів з тяжкою ЧМТ Brain Trauma Foundation рекомендує поєднане використання моніторингу внутрішньочерепного тиску і церебрального перфузійного тиску, однак ці методи не можуть повністю замінити оцінку оксигенації тканини головного мозку. Розроблений алгоритм ведення хворих з тяжкою ЧМТ під моніторинговим поєднаним контролем рівня кисню мозку (P_{brO_2}) і ICP є новим кроком в інтенсивній терапії тяжкої ЧМТ.

2. Дексметомідин дає комплексний ефект на центральну нервову систему: викликає седацію, що реалізується за механізмами природного сну, редукує мозковий кровотік і метаболічні потреби мозку з підвищенням CPP, не збільшуючи ICP, забезпечує специфічну нейропротекцію.

3. Сучасні керівництва рекомендують пропופол для аналгоседації. Дексметомідин має низку переваг порівняно з іншими седативними засобами, оскільки чинить одночасно седативну й аналгетичну дію, практично не впливає на зовнішнє дихання і не викликає кумулятивного ефекту, сприяє зменшенню часу перебування у ВІТ і на ШВЛ.

4. Нейроцитин® здійснює комплексну цитопротекторну програму, що включає корекцію метаболічних і волемічних порушень, спрямовану на підтримку адекватної церебральної перфузії, своєчасне усунення водно-електролітичних порушень, енергозабезпечення тканин мозку і комплексний захист нейроваскулярного юніту від пошкодження. Лактат у складі Нейроцитину® забезпечує дезінтоксикаційну дію, зберігає і підвищує запас енергії нейронів, підтримує аксональні функції, покращує метаболізм, мозковий кровотік і активність нейронів.

5. Препаратом вибору для лікування черепно-мозкової травми може бути етилметилгідроксипіридину сукцинат (Лодиксем®), що нормалізує церебральний кровотік, забезпечує більш раннє завершення посттравматичної енцефалопатії і відновлення свідомості, призводить до зменшення вираженості синдрому ендогенної інтоксикації, ліквідує патологічні порочні кола, що виникають на тлі гіпоксії, ішемії та енергодефіциту в різних органах і тканинах.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Huijben J. *Assessment and Improvement of Intensive Care for patients with Traumatic Brain Injury*. 2021.
2. *Guidelines of severe traumatic brain injury*. 3rd edition. *Journal of Neurotrauma*. 2007. Vol. 24. P 43-52.

3. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury*. Fourth edition. 2016.

4. *A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC)* Randall Chesnut1 et al. *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46(5). P. 919-929. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05900-x>.

5. Дадаев Х.Х., Сабиров Д.М., Юлдашев Ф.А., Красненко-ва М.Б. Аналгоседація в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы. *Вестник экстренной медицины*. 2015. № 2. С. 60-65.

6. Потиевская В.И., Гридчик И.Е., Грицан А.И., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Козлов И.А., Лебединский К.М., Левит А.Л., Мазурок В.А., Молчанов И.В., Николаенко Э.М., Овечкин А.М. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Российский журнал анестезиологии и реаниматологии*. 2018. Vol. 63(2). С. 165-175. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-2-165-175>.

7. Brown E.N., Pavone K.J., Naranjo M. *Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice*. *AnesthAnalg*. 2018. Vol. 127. P. 1246-58. DOI: [10.1213/ANE.0000000000003668](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003668).

8. Constantini J.M., Momon A., Mantz J., Payen J.F., De Jonghe B., Perbet S. et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth. Crit. Care Pain Med*. 2015. Vol. 35(1). P. 7-15. DOI: [10.1016/j.accpm.2015.06.012](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2015.06.012).

9. Zhang Z., Chen K., Ni H., Zhang X., Fan H. Sedation of mechanically ventilated adults in intensive care unit: a network meta-analysis. *Sci. Rep*. 2017. Vol. 7. P. 449-79. DOI: [10.1038/srep44979](https://doi.org/10.1038/srep44979).

10. Арефьев А.М., Куликов А.С., Лубнин А.Ю. Дексметомидин в нейроанестезиологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2017. Vol. 62(3). P. 213-219. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-3-213-219>.

11. Сергеев Д.В., Домащенко М.А., Пирадов М.А. Фармакологическая нейропротекция при ишемическом инсульте в реальных клинических условиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Vol. 117(4). P. 86-91.

12. Agarwal S., Patel B.M. Is aura around citicoline fading? A systemic review. *Indian J. Pharmacol*. 2017. Vol. 49(1). P. 4-9. DOI: [10.4103/0253-7613.201037](https://doi.org/10.4103/0253-7613.201037).

13. Secades J.J. Role of citicoline in the management of traumatic brain injury. *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14. P. 410. DOI: [10.3390/ph14050410](https://doi.org/10.3390/ph14050410).

14. Никонов В.В., Чернов А.Л., Феськов А.Э., Соколов А.С., Белецкий А.В. Возможности применения этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексной интенсивной терапии острого периода черепно-мозговой травмы. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2018. № 7. С. 28-33. DOI: [10.22141/2224-0713.7.101.2018.149663](https://doi.org/10.22141/2224-0713.7.101.2018.149663).

15. Servadei F., Kolias A., Kirollos R., Khan T., Hutchinson P. Cisternostomy for traumatic brain injury-rigorous evaluation is necessary. *Acta Neurochirurgica*. 2020. № 3. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04224-w>.

Отримано/Received 01.06.2021

Рецензовано/Revised 10.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.06.2021 ■

V.I. Cherniy, T.V. Cherniy

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

Modern principles of diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury

Abstract. Traumatic brain injury (TBI) is a heterogeneous syndrome that includes various types of trauma. About 10–15 % of patients have severe TBI, accompanied by high rates of disability and mortality. Currently, the methods of intensive care from the standpoint of evidence-based medicine are widely used for their treatment. Along with intensive care, the comprehensive cytoprotective program using Neurocitin®, which contains citicoline and electrolytes, is of great importance. Neurocitin® has a combined effect aimed at correcting metabolic and volumic disorders, namely, maintaining adequate cerebral perfusion, timely elimination of water-electrolyte disorders, energy supply of brain tissues and protection of the neurovascular unit from damage. Lactate in the com-

position of Neurocitin® provides a detoxification effect, preserves and increases the energy supply of neurons, improves metabolism, cerebral blood flow and neuronal activity. For the treatment of TBI, the neurometabolic drug of ethylmethylhydroxypyridine succinate (Lodixem®) is also used. Lodixem® normalizes cerebral blood flow, provides an earlier resolution of post-traumatic encephalopathy and restoration of consciousness, leads to a decrease in the severity of endogenous intoxication syndrome, the elimination of pathological vicious circles that arise against the background of hypoxia, ischemia and energy deficiency in various organs and tissues.

Keywords: traumatic brain injury; comprehensive cytoprotective program; Neurocitin®; Lodixem®

УДК 616.052/616.058

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240701>Новицкая-Усенко Л.В.¹, Усенко А.А.², Литвицкая Т.Д.²¹ Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина² ООО «Днепропетровский медицинский институт нетрадиционной медицины», г. Днепр, Украина

Колокольный звон: в жизни и медицине

Резюме. В статье приведены данные о месте колоколов и колокольчиков в культурной жизни человека, механизмах воздействия колокольного звона на организм. Названы возможные сферы применения колоколотерапии как одного из методов немедикаментозного лечения в качестве профилактического и лечебного средства самостоятельно или в дополнение к традиционной медикаментозной терапии для коррекции психоэмоционального и соматического здоровья человека.

Ключевые слова: колокола; колоколотерапия; коррекция психоэмоционального и соматического здоровья человека

Интерес к колоколам и колокольчикам, их магическим свойствам возник с незапамятных времен и постоянно возрастает, ибо колокольный звон стал одним из важнейших феноменов национально-культурного наследия многих народов мира. На протяжении веков колокола играли и продолжают играть значительную роль в разных сферах человеческой жизни: общественно-политической, культурной, художественной, бытовой, являясь неотъемлемой частью духовной и светской жизни прошлых и нынешних поколений.

В древних манускриптах можно прочесть, что в колокола звонили еще до нашей эры, используя их как атрибуты религиозных культов и в быту [1–3]. Считают, что колокола в Западную Европу были завезены из Китая, где самые ранние из них, небольших размеров, были изготовлены более 4000 лет тому назад. Исторически сложилось, что колокола были связаны с религиозными обрядами и до сих пор используются для религиозных служб в разных странах.

Однако во все времена они применялись не только в церковном обиходе. По колоколам отмечали время, их звон координировал внутреннюю жизнь больших и малых городов, деревень, монастырей. Со второй половины XIX века произошла эстетизация колокольного звона с появлением колокольной темы в художественной литературе, поэзии, музыке, научных работах. В

разных странах стали широко использовать колокола на праздниках в честь исторических и юбилейных дат, как символы национальных традиций, событий, связанных с понятием мира и свободы, других важных моментов гражданской жизни. Во многих странах, в том числе и в Украине, стали проводиться колокольные фестивали [4–6]. В 1982 году основана Всемирная ассоциация World Peace Bell Association, которая распространяет колокола-символы по многим городам на разных континентах.

С древних времен знали и о целительных свойствах колокольного звона.

В Киевской Руси колокола появились с принятием христианства. Считали, что колокола — предметы магические, их звон обладает особой способностью оказывать целебное воздействие на организм человека. Не зря в старину в период массовых эпидемий (чума, холера и др.) в Европе и в России в церквях звонили во все колокола, чтобы отогнать беду. В Женеве есть колокол, на котором написано: «Pestem fugo, pelem demones (Убиваю чуму, изгоняю бесов)».

Но лишь к концу XX века проникли в тайну целительных свойств колокольного звона благодаря открытию физиками законов квантовой волновой механики. И хотя достижения фармацевтической промышленности позволили создать большое количество меди-

каментозных средств для целенаправленного лечения многих заболеваний, в современных условиях жизни, отягощенных экологическими и социальными потрясениями, воздействием многочисленных стресс-факторов акустической среды (урбанистических и техногенных шумов), шире стали использовать и немедикаментозные методы терапии, среди которых заслуживает внимания метод колоколотерапии/билотерапии [7–9].

Колоколотерапия — это одно из направлений немедикаментозной терапии, которая основана на звуковом и вибрационном воздействии на организм человека. Она относится к резонансно-частотной терапии, основанной на понимании того, что вибрация — это фундаментальная созидаящая сила Вселенной [10]. Вибрирует с определенной частотой и каждая клетка нашего тела. Изменение частоты вибраций, нарушение баланса приводят к разнообразным человеческим недугам [11].

Уникален звук каждого отдельного колокола, а нескольких из них — представляет целую композицию, мелодию. Первое научное обоснование влияния таких звуков на организм человека было дано древнегреческим ученым и философом Пифагором:

«Всякая мелодия синхронизирует работу внутренних органов человека. Происходит это потому, что любой из наших органов — это источник энергии и энергоматериальных волн заданной частоты, а так как звуки тоже являются волнами, они входят в резонанс — и настройки нашего тела меняются. Когда звучит мелодия, ее акустическое поле налагается на акустическое поле организма, и получается, что мы испытываем на себе определенного рода клеточный массаж» [12].

Пифагор излечивал многие душевные и физические заболевания с помощью специально составленных им композиций, повсеместно доказывал их огромное воздействие на чувства и эмоции, ум и тело человека.

К настоящему времени установлено, что при колокольном звоне возникает несколько уровней звука. На основании многочисленных исследований и наблюдений были определены спектры звучания колоколов и его действие на отдельные органы и системы организма, что отражено в табл. 1 [13–15].

Звучащие колокола, кроме слышимых человеческим ухом частот, излучают ультра- и инфразвуковые волны. Колебания более 20 тыс. Гц, называемые ультразвуком, хотя мы их не слышим, влияют на организм человека и окружающую атмосферу.

С позиций квантовой механики и математики было получено объяснение феномена воздействия колокольного звона как генератора энергии, влияющего на психоэмоциональное и физическое здоровье человека.

Ф.Я. Шипунов в своей монографии «Организованность биосферы» (1980) отмечает: «...последнее открытие квантовой механики показало, что пределы физического мира существуют и существует еще более сложно организованный волновой безматериальный мир» [10].

Проведенные исследования установили, что колокольный звон распространяет свое действие не только на чувственном физическом уровне, но и за его пределами. Основной принцип воздействия состоит либо в восстановлении резонансной частоты в организме с увеличением энергетического поля человека, улучшением его симметричности и структуры, либо в использовании резонанса для разрушения болезнетворных микробов и гармонизации окружающего пространства [16–18].

Так, Ф.Я. Шатунов с группой исследователей выявили, что спектр звукового излучения колокола чрезвычайно широк и простирается далеко за пределы осязаемого ухом человека звукового диапазона. Колокола работают как генераторы в ультразвуковом диапазоне, излучая огромное количество звуковых волн. Уникальная трапецевидная траектория звука, формирующаяся при ударе в колокол, оказывается губительной для многих патогенных микроорганизмов.

Создаваемые колоколом неслышимые вибрации ультразвукового диапазона оказывают разрушающее воздействие на болезнетворные микробы за счет попеременного сжатия и разрежения в цитоплазматических структурах клеток. При этом внутри клеток возникает большое давление, которое приводит к инактивации ферментов, коагуляции белков, механическому разрыву клеточной оболочки и к гибели клетки, которая становится безопасной для человека. Важно отметить, что каждый тип микроорганизма погибает только в своем определенном звуковом диапазоне [11].

Много лет свойства вибраций церковных колоколов изучала геофизик П. Кириенко, работая в лаборатории объединения «Кировгеология». В эксперименте она показала, что колокольный звон, как генератор энергии, излучает большое количество резонансных ультразвуковых волн, проникающих во внутреннюю структуру организма человека, улучшая формулу крови, работу кровеносных сосудов, в первую очередь

Таблица 1. Уровни звука, возникающие при колокольном звоне, и их влияние на организм человека

Инфразвук, < 16 Гц	Низкий спектр, 40–100 Гц	Средний спектр, 100–20 тыс. Гц	Ультразвук, > 20 тыс. Гц
0,5–13 Гц — вестибулярный аппарат	20–30 Гц — голова 40–60 Гц — глаза Действует успокаивающе на психику человека	Кровеносная и лимфатическая системы (улучшает кровообращение)	Подавление роста патогенных микроорганизмов. Влияние на иммунитет (усиливает иммунитет и жизнестойкость организма человека)
2–3 Гц — желудок			
2–4 Гц — кишечник			
2–5 Гц — руки			
4–6 Гц — сердце			
6–8 Гц — почки			

благодаря активации нейроэндокринной системы, что ведет к выбросу в кровь различных гормонов, в т.ч. и кортикостероидов [18].

Е. Ефремова (2013) обнаружила влияние последних на все виды обмена веществ, сосудистый тонус, иммунитет, что является важным фактором для жизнеобеспечения организма, особенно при адаптации к различным стрессам [19].

Подобные данные были получены Т.В. Волковой и О.П. Литвиновым при применении билотерапии в комплексе лечения больных с психосоматическими заболеваниями. Ими установлено благоприятное влияние колокольного звона на функциональное состояние организма, что проявлялось в улучшении показателей нейроэндокринной системы, возрастании параметров общей площади и симметрии энергетического поля человека. У 46 % больных отмечалось успокоение, 18 % больных избавились от бессонницы, у 27 % уходила головная боль [20].

Представляют интерес экспериментальные исследования японских ученых, в ходе которых удалось установить, что вибрации воздуха, вызываемые благозвонном, обладают антибактериальным действием, очищая окружающее пространство от болезненных микроорганизмов. Поместив в стакан с водой различные типы вирусов и поставив его под колокол, они отметили после воздействия звона гибель 90 % вирусов. Проведя тот же эксперимент, но используя при этом запись церковного колокольного звона на компакт-диске, они достигли уничтожения 50 % вирусов. Это расширяет возможности применения колокольного звона с вышеуказанной целью.

У колокольного звона обнаружена еще одна удивительная способность — снимать болевые ощущения даже в самых тяжелых случаях, в т.ч. и при онкологических заболеваниях. Это было показано в работах А.В. Гнездилова, проводившего серию уникальных экспериментов [21, 22]. Один из них был проведен в созданном Гнездиловым хосписе для неизлечимых онкологических больных. В палате были использованы металлические пластины различных размеров (билотерапия), которые по форме полностью соответствовали старинным билам.

Больной сам подбирает наиболее близкую для него тональность звука, ударяя в пластины с подобранным ритмом и частотой. Различные размеры пластин позволяли подобрать тональность звучания индивидуально для каждого больного. В итоге через 10–15 минут после начала воздействия звука, что соответствовало фазе его затухания, у 1/3 больных болевой синдром проходил, у 1/3 наступало облегчение боли и они могли уснуть. Многие больные подчеркивали релаксирующий эффект колоколотерапии. Интересен тот факт, что и те больные, которые не отмечали облегчения боли, под воздействием колокольного звона засыпали, что является свидетельством его седативного эффекта.

А.В. Гнездилов считает, что издаваемый колоколом звук входит в резонанс с организмом. Звуковые волны, возникающие при перезвоне колоколов, оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему: снижают

гидродинамическое сопротивление в сосудистом русле, в результате чего усиливается капиллярный кровоток, нормализуется артериальное давление. Но для сосудов различного диаметра нужна своя частота звука, поэтому воздействовать на все сосуды сразу может только перезвон разных колоколов [23].

Генерировать ультразвук способны не только большие, но и маленькие колокола и даже плоские серебряные предметы. В настоящее время в Колумбийском медицинском центре США в лечении онкологических больных используют, кроме хирургического лечения и химиотерапии, звуки тибетских серебряных колоколов. С.А. Шушарджан и соавт. (2000) показали, что колокольный звон благодаря своим виброакустическим свойствам влияет на активность синтеза ДНК культуры опухолевых клеток и оказывает выраженное супрессивное действие на культуры микроорганизмов [24].

Нельзя не привести данные исследования, проведенного в реабилитационном центре для детей с детским церебральным параличом до и во время проведения колоколотерапии, которые показали, что колокольный звон способствовал релаксации, хорошему настроению, снижению спастичности мышц, улучшению кровообращения, нормализации психического и психоэмоционального состояния.

Заслуживают внимания и наблюдения М. Селивановой, на основании которых она определила, что колокольный звон развивает слуховую память, формирует чувство ритма, повышает концентрацию внимания, создает психологическую базу для формирования речи. Это явилось инновационным приемом в работе с детьми с тяжелыми нарушениями речи. При этом одновременно происходила тренировка моторики рук, так как даже малышу с тяжелыми нарушениями координации легче было извлекать звуки из колокольчика, чем при использовании традиционного пианино или синтезатора [25]. С помощью колокольного звона включаются механизмы психологической защиты «по Фрейду», суть которой заключается в избавлении от состояния тревоги и страха [26]. Это приводит к перестройке сознания и переводу негативных переживаний в подсознание. Колокольный звон как внешний раздражитель резонирует с клетками человеческого организма, что активизирует нейроны головного мозга [27, 28].

Колокольный звон пробуждает скрытые резервы организма, активизирует умственную работоспособность. Проведенные в Калифорнийском университете исследования выявили, что при низких ритмических звуках частотой 110 Гц активность головного мозга временно смещалась из левой в правую долю головного мозга, отвечающую за творчество, что рассматривается как возможность для повышения творческого потенциала.

Велико воздействие колокольного звона на душевное состояние человека, что нашло применение при лечении страдающих депрессией, в тяжелых стрессовых ситуациях, у больных с отдельными психическими и психосоматическими заболеваниями (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).

Еще в 70-х годах XX века появились работы, в которых было показано, что такие недуги, как беспричинное беспокойство, страхи, нервозность, бессонница, устраняются с помощью колокольного звона. А.В. Гнездилов успешно использовал билотерапию в комплексном лечении ряда психических заболеваний у пациентов [21, 22].

В ряде прикладных исследований было отмечено, что аудиозапись малинового звона действует успокаивающе, а прослушивание музыкальных произведений, исполняемых на колоколах, помогает при лечении тяжелых видов депрессии и других психосоматических расстройств [29, 30].

Благодаря колокольному звону улучшается настроение, быстрее происходит психотерапевтическая реабилитация и возвращение к нормальной жизни после чрезвычайных нервных потрясений [31, 32].

Объяснение этому находим в работе Э.М. Каструбина, который определил, что частоты в диапазоне от 95 до 110 Гц являются наиболее эффективными для стимуляции синтеза головным мозгом эндогенных опиоидов — эндорфинов. Данные нейромедиаторы наряду с обезболивающим действием оказывают успокаивающее влияние на психику человека и играют значительную роль в снятии стресса. Взаимодействие с подобными частотами колокольного звона переводит организм человека в оптимальный режим функционирования, а психоэмоциональное состояние — в ощущение гармонии с окружающим миром [33].

В целом следует подчеркнуть, что уникальность колокольного звона состоит в его сочетанном звуковом и вибрационном воздействии на многие органы и системы организма, прежде всего на нейроэндокринную, сердечно-сосудистую, иммунную системы, обмен веществ, что обуславливает:

- уменьшение проявлений вегетососудистой дисфункции, сопровождающейся чувством страха, нарушением сна, депрессивным состоянием, а также ряда психических и психосоматических заболеваний;
- повышение адаптации к стрессам;
- нормализацию деятельности сердечно-сосудистой системы;
- облегчение боли;
- пробуждение скрытых резервов, активизацию умственной работоспособности, слуховой памяти, повышение концентрации внимания, улучшение формирования речи;
- подавление роста патогенных микроорганизмов, повышение иммунитета.

Таким образом, проведенные научные исследования и накопленный к настоящему времени опыт применения колоколотерапии/билотерапии позволили глубже понять механизм виброакустического воздействия колокольного звона на организм человека и рассмотреть возможность применения колоколотерапии как одного из профилактических и лечебных средств коррекции психоэмоционального и соматического здоровья человека самостоятельно или в дополнение к традиционной медикаментозной терапии, что будет

способствовать более быстрому выздоровлению с достижением пациентами состояния внутреннего покоя, обретению физического, энергетического, психического и духовного здоровья.

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

Список литературы

1. Брокгауз Ф.А., Эфрон И.А. Энциклопедический словарь. Современная версия. М.: ЭКСМО, 2004. С. 722-724.
2. Колокола. История и современность. Под ред. Р.Р. Раушенбаха. М.: Наука, 1985. 180 с.
3. Пухначев Ю.В. Загадки звучащего металла. М.: Наука, 1974. 275 с.
4. Сапега В.С. Благовест. История колоколов, колокольного литья, колоколен и колокольной бронзы. Днепропетровск: Пороги, 2000. 460 с.
5. Цветаева А.И., Сараджев Н.А. Мастер волшебного звона. М.: Музыка, 1988. 110 с.
6. Василенко Л.В., Верченко М.А., Жесткова Г.А. Колокольный звон. М.: Фонд им. И.Д. Сытника, 2001. 207 с.
7. Давиденкова-Хмара Е.Ш. Акустика колокольного звона: методические аспекты толкования. Мир науки, культуры, образования. 2018. № 2 (69). С. 314-319.
8. Дорошкевич А.Н. Билотерапия. Преобразование звуками поющей бронзы. М., 2012. 56 с.
9. Шариков И.Г. Об использовании колоколов и бил в музыкальной терапии. Сборник тезисов междунар. конгресса «Музыкотерапия и восстановительная медицина в XXI веке». М., 2000. С. 23-25.
10. Шипунов Ф.Я. Организованность биосферы. М.: Наука, 1980. 290 с.
11. Гербер Р. Вибрационная медицина. К.: Полиграфкнига, 1988. 139 с.
12. Ямелих. Жизнь Пифагора. М.: Алетейя. Новый Акрополь, 1998. 248 с.
13. Кутявин В.К. Колокольный звон и его свойства. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции Орловского гос. ун-та «МИФ-2015». Орел, 2015. С. 239.
14. Ульянова О.Н. Физические основы лечения колокольным звоном. Материалы VII междунар. конференции. Самара, 2016. 128 с.
15. Калашников Е., Перснева Е. Звон колоколов целящих. Наука и религия. 2001. № 8. С. 28-29.
16. Задубовская Е. Лечение колокольным звоном. Колокола-целители. Звукотерапия. Колоколотерапия. СПб.: Лениздат, 2006. 192 с.
17. Рамзанова Л.Я. Целебная сила звука. Колоколотерапия. Материалы Всерос. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы художественно-этического и нравственного воспитания и образования детей: традиции, новаторство». Липецк, 2019. С. 274-277.
18. Чижова А., Кулеватова Т.Н., Солнцев М.Л. Исцеление колокольным звоном. М., 2013. 120 с.
19. Ефремова Е. Влияние колокольного звона на организм человека. М., 2013. 80 с.

20. Волкова Т.В., Литвинов О.П. Оценка ГРВ-параметров при воздействии колокольного звона. Электронный ресурс <https://finer.ru/podg/content/otsenka-gru-parametrov-pri-vozdествii-kolokol-nego-zvona.html>. 2008.
21. Гнездилов А.В. Лечебное применение колокольного звона. Медицинские технологии. 1995. № 1–2. С. 5–8.
22. Гнездилов А.В., Фурсов А.К. К философии и медицине колокольного звона. Духовно-нравственное воспитание. 2011. № 5. С. 15–19.
23. Гнездилов А.В. Психология и психотерапия потерь. Пособие по паллиативной медицине для врачей-психологов и всех интересующихся проблемой. СПб.: Речь, 2007. 207 с.
24. Шушарджан С.В., Стехин А.А., Яковлева Г.В. Культивируемые опухолевые клетки как одна из моделей исследования влияния акустических сигналов на реактивность клеточных систем. Сборник тезисов междунар. конгресса «Музыкотерапия и восстановительная медицина в XXI веке». М., 2000. С. 94–96.
25. Селиванова М. Целебный звон. Электронный ресурс <https://rif.ru/amp/health/life/celebnyy-zvon.chet.polezna-kolokoloterapia>.
26. Фрейд З. Введение в психоанализ. СПб.: Алетейя, 2005. 320 с.

27. Судаков К.В. Информационные аспекты системной организации психической деятельности. Вестник РАМН. 2012. № 8. С. 53–56.
28. Грушко Г.И. Феномен колокольного звона в жизни и творчестве человека как личности. Вестник Саратовской консерватории. Вопросы искусствознания. 2020. № 218. С. 15–20.
29. Гусева А.Н. Русский колокол как музыкальный феномен: Автореф. дис... д-ра искусствоведения. СПб., 2011. 28 с.
30. Пухначев Ю. Эрфурт, колокольный концерт. Наука и жизнь. 1981. № 3. С. 101–103.
31. Шутин Ю. Лечение колокольным звоном и лечебный колокольный звон. Электронный ресурс <https://proza.ru/2019/05/30/113>.
32. Лечение звуками колокола. Электронный ресурс <https://www.diantec.ru/service/therapy/lechenieyazy-i-gastrita/bill>.
33. Каструбин Э.М. Ключ к тайнам мозга: факты о тайнах мозга. М.: Триада, 1995. 238 с.

Получено/Received 11.05.2021

Рецензировано/Revised 26.05.2021

Принято в печать/Accepted 31.05.2021 ■

L.V. Novitskaya-Usenko¹, A.A. Usenko², T.D. Litvitskaya²

¹ Dnipro State Medical University,
Dnipro, Ukraine

² Dnipro Medical Institute of Alternative Medicine,
Dnipro, Ukraine

Bell ringing: in life and medicine

Abstract. The article provides data on the place of bells and hand-bells in the cultural life of a person, the mechanisms of the impact of bell ringing on a person and possible areas of application of bell therapy as one of the methods of non-drug therapy as a prophylactic and therapeutic agent alone or in addition to traditional drug treatment for the correction of psycho-emotional and somatic human health.

Keywords: bells; bell therapy; correction of psychoemotional and somatic health of a person

Новицька-Усенко Л.В.¹, Усенко О.О.², Литвицька Т.Д.²

¹ ДЗ «Дніпровська медична академія МОЗ України»,
м. Дніпро, Україна

² ТОВ «Дніпровський медичний інститут нетрадиційної
медицини», м. Дніпро, Україна

Дзвін: у житті та медицині

Резюме. У статті наведені дані про місце дзвонів і дзвіночків у культурному житті людини, механізми впливу дзвону на організм. Названі можливі сфери застосування дзвонотерапії — одного з методів немедикаментозного лікування — як профілактичного і лікувального засобу самостійно або на додаток до традиційної медикаментозної терапії для корекції психоемоційного та соматичного здоров'я людини.

Ключові слова: дзвони; дзвонотерапія; корекція психоемоційного та соматичного здоров'я людини

Періопераційна аналгезія у пацієнтів з ожирінням

Резюме. Ожиріння та, зокрема, морбідне ожиріння (МО) набувають дедалі більшого поширення в усьому світі. МО пов'язане із зміненою фізіологією організму та збільшенням супутніх захворювань, що може зробити особливо тяжким управління періопераційним болем у таких пацієнтів. З урахуванням більшої частоти респіраторних розладів традиційне опіоїд-орієнтоване лікування болю у пацієнтів з МО може призвести до вентиляційних порушень та збільшення захворюваності та/або смертності. Мульти-модальні стратегії знеболювання, засновані на поетапному, відповідно до ступеня тяжкості болю, опіоїд-зберігаючому підході, можуть покращити безпеку пацієнтів та результати лікування. Подальший прогрес у розумінні механізмів утворення гострого болю змушує лікарів активно виявляти та лікувати як ноцицептивні, так і проноцицептивні його компоненти (гіпералгезію тощо). Такі протоколи мульти-модальної аналгезії слід стандартизувати та впроваджувати в періопераційну допомогу пацієнтам з МО. На додаток до стандартизації лікування післяопераційного болю, незалежно від застосованого режиму анестезії та аналгезії, деяким пацієнтам з МО необхідний розширений респіраторний моніторинг для запобігання можливим побічним явищам з боку дихальних шляхів. У цьому огляді коротко описані фізіологічні зміни при ожирінні, патофізіологія болю та засноване на доказах клінічне оновлення щодо лікування болю при МО. Також обговорюється роль опіоїд-зберігаючих фармакологічних ад'ювантів, висвітлюються майбутні напрями досліджень в галузі управління періопераційним болем у пацієнтів з МО.

Ключові слова: ожиріння, морбідне ожиріння, періопераційна аналгезія; огляд

Вступ

У сучасному суспільстві ожиріння визнається найпоширенішою метаболічною хворобою, що досягла масштабів епідемії. За даними 2016 року, серед населення планети понад 1,9 мільярда людей мають надмірну масу тіла, а 650 мільйонів дорослих — ожиріння [1]. Отже, зростаюча кількість пацієнтів з ожирінням та морбідним ожирінням (МО) (індекс маси тіла (ІМТ) $> 40 \text{ кг/м}^2$) надходить до лікарень для планової та екстреної хірургії, вже маючи особливі проблеми в періопераційному лікуванні гострого болю.

Основний інтерес до опіоїд-зберігаючих технік аналгезії для пацієнтів з МО виник насамперед завдяки спробам поліпшити безпеку лікування гострого болю. Насправді, у пацієнтів з МО може розвинути опіоїд-індукована вентиляційна недостатність (ОІВН) при використанні опіоїд-орієнтованої стратегії управління болем. Цей стан проявляється як седація та при-

гнічення дихання, пов'язані з введенням опіоїдів, у поєднанні з обструкцією верхніх дихальних шляхів та гіперкапнією. Якщо ОІВН залишається невизначеною та/або нелікованою, це може призвести до збільшення періопераційної захворюваності та смертності [2].

Ще одним фактором зміни парадигми знеболювання на користь відмови від опіоїдів є покращення результатів лікування шляхом впровадження протоколів швидкого відновлення після хірургічного втручання (ERAS) у загальній популяції хірургічних пацієнтів. Ці протоколи визначили опіоїд-зберігаючу мульти-модальну аналгезію (ММА) як важливу інтервенцію у досягненні цілей ERAS — раннє відновлення, годування та виписки з лікарні. Протягом останніх двох десятиліть планова хірургія для зниження маси тіла (баріатрична) дала дослідникам можливість вивчити лікування гострого болю та мультимодальне знеболювання у пацієнтів з МО. Опубліковані настанови ERAS

для баріатричної хірургії (ERABS) містять рекомендації щодо зменшення використання опіоїдів при хірургічних операціях із втрати ваги [3]. Це є важливими кроками, оскільки інновації та вдосконалення, застосовані в хірургії схуднення, можуть бути використані для лікування гострого болю у пацієнтів з МО, які підлягають різним хірургічним процедурам.

Нарешті, зміни підходів у боротьбі з гострим болем у сучасному світі відбуваються завдяки «опіоїдній епідемії» з її широкими соціально-економічними та медико-правовими наслідками. Показано, що пацієнти з ожирінням мають підвищений ризик розвитку опіоїдної залежності та толерантності, а також погано контрольований післяопераційний біль, який сам по собі є основним фактором ризику прогресування хронічного післяопераційного болю (ХПОБ) [4, 5]. Дослідження, які проводились в баріатричній хірургії, показали, що пацієнти з МО потребують використання збільшених доз опіоїдів до операції та у них є більшою поширеність хронічного вживання опіоїдів після операції [6, 7].

Отже, оптимізація лікування гострого болю з використанням ефективних альтернатив застосуванню опіоїдів у вигляді ММА є особливою необхідною і матиме як добрі, так і тривалі наслідки [8].

Патофізіологія болю

Патофізіологія гострого болю розглядається як два різні процеси — ноцицептивний (внаслідок ушкодження тканин) та проноцицептивний (сенсibiliзація центральної нервової системи), які також можуть співіснувати після ушкодження тканин [9]. Окрім теоретичних міркувань, ці процеси слід виявляти в періопераційному періоді, оскільки вони вимагають різних способів лікування.

Раніше опіоїди були основою терапії гострого ноцицептивного болю. Однак поетапний підхід до знеболювання на основі його тяжкості, як позначено в рекомендаціях ВООЗ («Сходи лікування болю»), був визнаний корисним для зменшення як болю, так і потреби в опіоїдах, з відповідним зменшенням побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами. Це особливо бажано у пацієнтів з МО, які є вразливими до седації, пригнічення дихання та ОІВН. Насправді, автори останніх рекомендацій ERABS щодо лікування післяопераційного болю наполягають на обов'язковому введенні основних анагетиків — ацетамінофену та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), за відсутності протипоказань [3].

Проноцицепція клінічно уявляється як гіпералгезія (перебільшена больова реакція на больовий подразник) та/або алодинія (больова реакція на неbolісний подразник). Вони часто спостерігаються у пацієнтів з погано контрольованим гострим болем і можуть перешкоджати післяопераційному відновленню. Не є винятком, що гостра гіпералгезія може бути важливим предиктором або фактором ризику розвитку хронічного післяопераційного болю (ХПОБ) [10]. Хоча ХПОБ не має універсального визначення, його зазвичай описують як біль, що розвивається після операції, триває поза звичайним процесом загоєння і не є результатом будь-якої іншої причини [11]. Виявлення гіпералгезії у

пацієнтів з МО збільшує ризик сильного післяопераційного болю, а також його прогресування до ХПОБ [12–14]. Поки вивчаються основні механізми та патофізіологія ХПОБ в загальній популяції пацієнтів, у хворих з МО були виявлені такі фактори ризику ХПОБ: молодий вік, жіноча стать, хронічний біль або хронічне вживання опіоїдів, госпіталізації з приводу психічних захворювань в анамнезі [7, 15, 16].

Також добре відомо, що опіоїди неефективні при проноцицептивному болі, та, використовуючи їх за наявності проноцицепції, лікарі ризикують навіть парадоксально погіршити біль через опіоїд-індуковану гіпералгезію. Отже, проноцицепцію слід шукати і визначати під час періопераційного знеболювання та лікувати належним чином. Стандартизований і валідований опитувальник DN4 може бути використаний для діагностики проноцицепції [17]. Якщо результат опитування є позитивним, слід розглянути питання про використання відповідних антигіпералгетиків (кетамін, лідокаїн, прегабалін тощо) [18]. Нові докази підтверджують позитивний ефект від використання таких неопіоїдних ад'ювантів для лікування гострої гіпералгезії, а також для запобігання прогресуванню до ХПОБ [19]. Недавнє дослідження також показало, що антигіпералгезійні ад'юванти можна застосовувати для будь-якого рівня інтенсивності болю в будь-який момент періопераційного періоду, і їх введення слід продовжувати до зникнення проноцицептивного болю [20].

Техніки регіонарної анестезії стосуються як ноцицептивних, так і проноцицептивних компонентів болю [21]. На це слід зважати у пацієнтів з МО, оскільки регіонарні блокади забезпечують опіоїд-зберігаючу аналгезію та можуть зменшити кількість періопераційних респіраторних побічних реакцій [22]. Ці техніки особливо рекомендуються пацієнтам з порушеннями дихання під час сну [3].

Періопераційний менеджмент болю при морбідному ожирінні Передопераційна підготовка та оптимізація

Під час передопераційної оцінки пацієнтів з МО особливу увагу слід приділяти діагностиці та лікуванню порушень дихання під час сну, особливо синдрому обструктивного сонного апное (ОСА), який є дуже поширеною проблемою у таких пацієнтів [23]. Останні рекомендації експертів пропонують включити оцінку бікарбонату сироватки крові для діагностики ОСА [23]. Пацієнти з підвищеним рівнем бікарбонату часто мають зменшене терапевтичне вікно для опіоїдів і дуже високий ризик розвитку ОІВН. Для них є доцільним зменшення дози або повне невикористання опіоїдів для аналгезії, а також розширений післяопераційний моніторинг.

Передопераційне інтерв'ю може також допомогти виявити фактори ризику погано контрольованого післяопераційного болю. Інші компоненти передопераційної оптимізації, які все частіше отримують визнання, включають виявлення та лікування тривоги та депресії [24]. Показано, що освіта, заспокоєння та встановлення реалістичних очікувань корелюють із по-

кращенням сприйняття болю та загального задоволення [9]. Також слід шукати інші фактори ризику погано контрольованого періопераційного болю. Наприклад, наявність нейропсихіатричних розладів може потребувати належного лікування перед плановою операцією. Передопераційне лікування хронічного болю, особливо з використанням опіоїдів, так само потребує пильної уваги [25, 26].

Інтраопераційна аналгезія

Цілеспрямований опис фармакології лікування гострого болю у пацієнтів з МО вимагає уваги до аналгетиків системної дії. Принциповим є їх розподілення на антиноцицептивні препарати та препарати антигіпералгетичної дії.

Антиноцицептивні аналгетики

Ацетамінофен є основним знеболюючим засобом, корисним при слабкому та помірному ноцицептивному болю. Показано, що ацетамінофен зменшує інтенсивність болю та споживання опіоїдів після хірургії [27]. Нещодавно було висвітлено його користь для пацієнтів з МО, які перенесли баріатричну хірургію, де було продемонстровано зменшення потреби в опіоїдах при використанні пацієнт-контрольованої техніки аналгезії [28]. Хоча зараз немає єдиної думки щодо оптимального шляху, дози та частоти введення ацетамінофену пацієнтам з МО, резонним є введення 975 мг препарату перорально через кожні 6 годин. Парентеральна форма широко доступна, але останні огляди не продемонстрували жодної переваги парентерального введення ацетамінофену над пероральним [29].

Нестероїдні протизапальні препарати є «другою половиною» «фундаментальної» аналгезії, що забезпечують додаткове знеболювання, особливо при хірургічних втручаннях із запаленням — операції на опорно-руховому апараті, травми тощо. За відсутності протипоказань неселективні НПЗД демонструють зменшення споживання опіоїдів, інтенсивності болю та інцидентності післяопераційної нудоти та блювоти (ПОНБ) після баріатричної хірургії [30]. Крім того, пацієнти, які отримують кеторолак, відзначають більш високе задоволення від лікування болю. При використанні неселективних НПЗД існує теоретичний ризик хірургічної кровотечі та виразки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), тому рутинно ці препарати не застосовують після баріатричної хірургії [31]. У великому кохранівському огляді було показано, що селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) забезпечують порівняно з неселективними НПЗД еквівалентну ефективність при лікуванні гострого післяопераційного болю, зменшуючи при цьому побічні ефекти останніх [32]. На додаток до цього інгібітори ЦОГ-2 не пригнічують функцію тромбоцитів і можуть бути асоційовані з меншою хірургічною крововтратою [33, 34]. Також показано, що целекоксиб має менший ризик гострого ураження нирок та серцево-судинних побічних ефектів порівняно з іншими наявними неселективними НПЗД [35, 36]. Однак, хоча деякі опубліковані дослідження включали коксиби у свої протоколи ММА

при баріатричній хірургії, на сьогодні їх індивідуальна роль та профіль безпеки не вивчалися конкретно при МО [37–39]. Таким чином, оптимальне дозування та частота введення коксибів ще остаточно не визначені у пацієнтів з МО.

Трамадол класифікується як проміжний «слабкий» опіоїд, який опосередковує знеболювальну дію шляхом зв'язування з μ -опіоїдними рецепторами і має додаткову серотонінергічну та норадренергічну активність [20]. Він має докази першого рівня щодо аналгетичної ефективності, аналогічної іншим опіоїдам, а також ефективності лікування невропатичного болю [40, 41]. Порівняно з рівними аналгетичними дозами інших опіоїдів було встановлено, що трамадол має значно менший ризик депресії дихання [42]. Рутинне застосування трамадолу обмежено через загальні періопераційні побічні ефекти (ПОНБ), недостатню ефективність у деяких пацієнтів через неадекватний метаболізм і проблемну взаємодію з багатьма нейропсихіатричними агентами. Більше того, трамадол є пронаркотиком і метаболізується за допомогою CYP2D6 до О-дезметилтрамадолу, який має набагато більшу спорідненість до μ -опіоїдного рецептора. Отже, через лікарські взаємодії та генетичний поліморфізм його терапевтичний профіль може суттєво відрізнятись у пацієнтів [43]. Також унікальним для трамадолу є потенціал токсичності серотоніну в поєднанні з іншими серотонінергічними препаратами. Це є незвичним побічним ефектом, але він може мати особливе значення для пацієнтів з МО, з урахуванням вищої поширеності депресії та тривожності серед цієї популяції й, отже, більше використання інгібіторів зворотного захвату серотоніну [44]. На противагу цим проблемам трамадол може бути особливо корисним при нинішній «опіоїдній епідемії», оскільки він має набагато менший потенціал для зловживань та розваг порівняно з іншими опіоїдами [45]. Трамадол був включений у різні протоколи ММА для баріатричної хірургії. Недавнє дослідження виявило, що порівняно з морфіном трамадол забезпечує кращу післяопераційну аналгезію, нижчу потребу в опіоїдах, меншу кількість епізодів гіпнопе, більш раннє відновлення, меншу тривалість перебування у післяопераційному відділенні та лікарні [38]. Оптимальне дозування, частота та шлях введення трамадолу для лікування періопераційного болю у пацієнтів з МО досі не встановлені, оскільки сучасна література повідомляє про широкий спектр цих параметрів.

Опіоїди традиційно є основою для лікування гострого болю. Однак, як описано раніше, вони пов'язані з більш високим ризиком виникнення періопераційних респіраторних побічних реакцій у пацієнтів з МО, із супутніми порушеннями дихання під час сну або без них [46].

Останніми роками було досліджено використання опіоїдів короткої дії для кращого титрування під час операції (швидкий початок, менша тривалість) та меншої седації під час виходу з наркозу. Інфузію реміфентанілу за цільовою концентрацією порівнювали з фентанілом, суфентанілом та альфентанілом у пацієнтів з МО, які перенесли баріатричну операцію. Виявлено, що використання реміфентанілу значно при-

скорює час до пробудження та екстубації, але сприяє збільшенню величини післяопераційного болю та потреби у знеболюванні [47–49]. Отже, переваги цього опіоїду з ультракороткою дією, як видається, нівелюються збільшенням вимог до знеболюючих препаратів і, отже, ризиком розвитку респіраторних побічних реакцій у післяопераційному періоді.

Нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження показало, що інтраопераційне використання метадону в пацієнтів з МО, які перенесли відкриту операцію шлункового шунтування, призводить до зниження величини післяопераційного болю та ПОНБ, а також до більш високого рівня задоволеності результатами лікування порівняно з групою пацієнтів, які отримували фентаніл [50]. Автори вперше дослідили виникнення хронічного болю після бариатричної хірургії і показали, що в групі метадону спостерігалась тенденція до зменшення викликаного болю в місці операції, хоча вона і не була статистично значущою. Однак, з урахуванням невеликого обсягу вибірки та відсутності інших досліджень, що підтверджують ці результати, використання цього опіоїду тривалої дії у популяції пацієнтів з МО наразі не може бути рекомендовано.

У цілому інтраопераційне застосування опіоїдів слід зменшувати або уникати їх зовсім. Використання опіоїд-зберігаючих та безопіоїдних протоколів як частини стратегії MMA ERAS є найближчим майбутнім періопераційного лікування болю у пацієнтів з МО.

Антигіпералгетичні ад'юванти

Антиконвульсанти. Альфа-2-дельта-ліганди є відомими ад'ювантними анальгетиками. Як прегабалін, так і габапентин показали опіоїд-зберігаючі ефекти та зменшення інтенсивності болю при застосуванні у вигляді одноразової передопераційної дози у пацієнтів із МО, які перенесли бариатричну операцію. Габапентин до того ж продемонстрував нижчу інцидентність ПОНБ [51–53]. Однак відомо, що ці препарати викликають глибоку седацию та змінюють режим сну, тому пацієнтам з МО вони мають призначатись з обережністю. За наявності у пацієнтів дихальних розладів або ОСА використання антиконвульсантів може збільшити ризик обструкції дихальних шляхів та пригнічення дихання. Загалом, хоча ці засоби і можуть сприяти покращенню лікування пацієнтів з МО, які страждають від гіпералгезії або перебувають у групі ризику розвитку гіпералгезії, але їх періопераційне застосування повинно бути ретельно зважено з урахуванням можливого розвитку серйозних дихальних розладів.

Кетамін — антагоніст NMDA-рецепторів з дозо-залежним терапевтичним ефектом. У низьких дозах (0,1–0,5 мг/кг) кетамін діє як знеболюючий ад'ювант для запобіжної аналгезії з опіоїд-зберігаючими та антигіпералгетичними властивостями, що поліпшує респіраторну функцію, знижує інтенсивність болю, ПОНБ та ймовірність розвитку ХПОБ [54–56], а також підвищує рівень задоволеності пацієнтів від лікування [44]. Це найбільш корисно для пацієнтів із сильним гострим болем, гіпералгезією та толерантністю до опіоїдів [2]. Основним побічним ефектом кетаміну є потенційна

можливість розвитку небажаних нервово-психічних ефектів, ризик яких практично відсутній у разі використання ультранизької дози (< 0,1 мг/кг) [2].

Застосування кетаміну є особливо привабливим при МО, оскільки він майже позбавлений ефектів пригнічення дихання та надмірної седатії при введенні в субанестетичних дозах [57]. В одному дослідженні показано, що використання комбінації морфію з кетаміном (кетамін у дозі 0,015 мг/кг (ідеальної маси тіла) кожні 10 хвилин з морфіном у співвідношенні 1 : 1) для післяопераційної контрольованої аналгезії у пацієнтів з МО значно зменшує кількість епізодів десатурації порівняно з аналгезією винятково морфіном [58]. В іншому дослідженні продемонстровано, що інфузія кетаміну в дозі 1 мкг/кг (загальної маси тіла)/хв під час бариатричної операції вірогідно знижує споживання опіоїдів в інтра- та післяопераційному періоді [59]. Однак з урахуванням недостатності доказової бази оптимальне дозування та частота введення кетаміну у пацієнтів з МО ще остаточно не встановлені.

Лідокаїн є амідним блокаторм натрієвих каналів, корисним допоміжним засобом при гострому періопераційному болю, який продемонстрував властивості превентивної аналгезії при різних операціях [60]. В абдомінальній хірургії його застосування значно зменшило споживання опіоїдів, інтенсивність болю, ПОНБ, тривалість післяопераційного парезу кишечника і тривалість перебування в лікарні [61, 62]. Внутрішньовенний лідокаїн призначається пацієнтам із сильним гострим болем, гострим хронічним болем, толерантністю до опіоїдів або вразливістю до побічних ефектів опіоїдів. Внутрішньовенний лідокаїн також може застосовуватись як альтернатива нейроаксiальному або регіонарному знеболюванню для торакальної та абдомінальної хірургії, хірургії таза або нижніх кінцівок, коли ці техніки протипоказані або неуспішні [20]. Недавній огляд описує протокол підвищення безпеки й ефективності внутрішньовенного введення лідокаїну у пацієнтів, які проходять широкий спектр хірургічних процедур [63].

У пацієнтів з МО лідокаїн вивчали як частину протоколу MMA без опіоїдів [64]. Крім того, De Oliveira та співавт. досліджували індивідуальний ефект лідокаїну в бариатричній хірургії, використовуючи дозу 1,5 мг/кг (актуальної маси тіла) як болюс при індукції анестезії, після чого — 2 мг/кг (актуальної маси тіла) до кінця операції. Їх результати продемонстрували зменшення використання опіоїдів після операції та покращення якості відновлення в групі, яка отримувала лідокаїн [65]. Однак, зважаючи на обмежені дані щодо використання лідокаїну в пацієнтів з МО, оптимальне дозування та частота його введення ще не визначені.

Дексмедетомідин — це високоселективний α_2 -агоніст короткої дії, який спочатку використовувався як заспокійливий засіб без пригнічення дихання. У загальній популяції пацієнтів є дані першого рівня доказовості, що пов'язують його періопераційне введення з післяопераційним зменшенням інтенсивності болю, вживанням опіоїдів та нудотою без пролонгації відновлення [66]. Ці терапевтичні ефекти особливо підходять

для пацієнтів з МО, тому дексметомідин знайшов широке використання в протоколах ММА у баріатричній хірургії. Нещодавній метааналіз оцінив його ефекти у пацієнтів з МО, які перенесли баріатричну хірургію [67]. Результати показали покращений контроль болю, а також зменшення використання опіоїдів після операції та ПОНБ у групі лікування без будь-яких серйозних побічних ефектів. В одному з включених у метааналіз досліджень автори також виявили зменшення часу перебування в післяопераційному відділенні та тривалості перебування в лікарні при використанні дексметомідину [68]. Однак цей метааналіз не мав достатніх даних для оцінки частоти брадикардії та гіпотензії, найпоширеніших серцево-судинних побічних ефектів дексметомідину. Метааналіз висвітлює широкий діапазон доз інфузії, з початковим болюсом або без нього, застосовуваних інтраопераційно та/або після операції. Найчастіше використовувана доза інфузії становила 0,2–0,4 мкг/кг (худої маси тіла)/год.

Доступні й інші знеболюючі допоміжні засоби, включаючи магній, набілон, кальцитонін та кортикостероїди, а також інгаляційний закис азоту. Однак профіль безпеки цих агентів спеціально не вивчався серед пацієнтів з МО.

Техніки регіонарної анестезії/аналгезії

Рекомендації щодо лікування періопераційного болю у пацієнтів з МО та/або порушенням дихання під час сну включають обов'язкове використання регіонарних технік анестезії, коли це можливо. На додаток до їх опіоїд-зберігаючих ефектів, регіонарна анестезія має ще кілька додаткових переваг, які особливо є привабливими для пацієнтів з МО, а саме: зменшення варіабельності ефекту для кожного пацієнта, покращений контроль гострого болю та зменшення інцидентності ПОНБ зі зменшенням тривалості післяопераційної ШВЛ та більш ранньої виписки з лікарні.

У пацієнтів з МО, які перенесли торакальну або абдомінальну операцію, епідуральна анестезія (ЕА) була пов'язана зі зменшенням післяопераційних потреб в опіоїдах та кількості легеневих ускладнень [69, 70]. В іншому дослідженні ЕА порівнювали зі стандартною системною опіоїдною аналгезією у пацієнтів з ІМТ > 30 кг/м², яким виконували середню стернотомію. Було виявлено, що в групі ЕА значно зменшувався час післяопераційної ШВЛ, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та інтенсивність болю як у стані спокою, так і при кашлі [71]. Також було показано, що ЕА сприяє зниженню частоти ПОНБ у пацієнтів з МО порівняно з системною опіоїдною аналгезією [72, 73].

Однак і нейроаксіальна анестезія не позбавлена ризику. Було показано, що як епідуральна, так і спінальна анестезія суттєво знижує спірометричні параметри у пацієнтів, які переносять операцію в положенні на спині або в положенні Тренделенбурга, причому негативні ефекти найбільш виражені у пацієнтів з МО [74, 75]. Крім того нейроаксіальні техніки також можуть призвести до високого блоку, що потенційно вимагає управління дихальними шляхами за менше ніж ідеальних обставин. З точки зору впливу на серцево-судинну

систему, надмірна вага живота може додатково зменшити венозне повернення крові до серця в умовах ЕА, що призведе до значної гіпотензії. Тому вкрай важливо дотримуватися рекомендацій з безпеки при виконанні ЕА пацієнтам з МО і бути завжди готовим до екстреного управління дихальними шляхами та гемодинамікою.

Нині немає остаточної думки щодо точного дозування місцевих анестетиків для нейраксіальних блокувань у пацієнтів з МО. Повідомлялося, що поширення ЕА у пацієнтів з МО є більшим, можливо, через зменшений епідуральний простір [76]. Також деякі дані свідчать про те, що пацієнтам з МО потрібні менші дози інтратекального місцевого анестетика для досягнення тих самих рівнів спінальної анестезії [77, 78]. Вважається, що це пов'язано з меншим об'ємом ліквору при МО [79]. Незважаючи на те, що багато досліджень не показують різниці в ефективній дозі гіпербаричного бупівакаїну для спінальної анестезії між пацієнтами з ожирінням та нормальною масою тіла, недавнє ретроспективне дослідження у породіль, які перенесли кесарів розтин, показало, що в пацієнток з ІМТ ≥ 50 кг/м² ризик цефалічного поширення анестетику збільшується в шість разів порівняно з пацієнтками без ожиріння [80–83]. Ця різниця не була очевидною при меншому ІМТ. Автори цього дослідження запропонували використовувати комбіновану спінально-епідуральну техніку для породіль із суперожирінням (ІМТ > 50 кг/м²) у прагненні покращити керованість та безпеку анестезії.

Останнім часом для періопераційного знеболювання у пацієнтів з МО все частіше використовують блокади периферичних нервів. Одномоментний блок поперечного простору живота (ТАР) є однією з найбільш вивчених технік для післяопераційного знеболювання у пацієнтів з МО, особливо в лапароскопічній баріатричній хірургії [84]. Результати досліджень є суперечливими щодо його переваг у знеболюванні [85–88]. Зовсім недавно була описана методика безперервного двостороннього блокування ТАР (0,25% розчин бупівакаїну вводили зі швидкістю 4 мл/год протягом 24 годин) за допомогою катетерів, встановлених хірургом під візуальним контролем після баріатричної хірургії [89]. Порівняно з системною аналгезією у пацієнтів з ТАР-блоком відзначалося зниження інтенсивності болю та споживання опіоїдів, а також прискорювався час відновлення та початку прийому їжі.

Також було показано, що блоки плечового сплетення забезпечують безпечне та ефективне знеболювання у пацієнтів з МО [90–96]. Однак є повідомлення про тяжкі респіраторні розлади після виконання міждрабинчастої блокади у пацієнтів з МО [97]. Melton та співавт. вивчали вплив цієї блокади на легеневу функцію у пацієнтів з ІМТ > 29 кг/м² порівняно з пацієнтами із нормальною масою тіла [93]. Незважаючи на те, що парез діафрагми з боку блокади був виявлений у всіх учасників дослідження, а зниження форсованої життєвої ємності легень та об'єму форсованого видиху за 1 секунду у пацієнтів з ожирінням було більшим, частота легеневих побічних ефектів була однаковою в групах. Це узгоджується з різними іншими дослідженнями, що повідомляють про відсутність значно-

го впливу ІМТ на величину легеневих ускладнень під час проведення міждрабинчастої блокади, за винятком дещо нижчих показників успіху при ожирінні [90–92].

Варто також зазначити, що виконання нейроаксіальних та периферійних блокад є технічно складнішим для пацієнтів з ожирінням через кілька факторів. Збільшені розміри та форми тіла при МО можуть перешкоджати оптимальному розташуванню пацієнта для виконання регіонарної блокади. Також для цієї процедури може знадобитися альтернативне обладнання, таке як довгі голки. До того надлишки шарів жирової тканини ускладнюють пальпацію кісткових орієнтирів і можуть сприяти зміщенню катетерів для подовженої регіонарної анестезії після операції [98]. Проте, незважаючи на підвищений ризик неефективності блокад у пацієнтів з МО, загальний рівень успіху та задоволеність пацієнтів при використанні регіонарної анестезії залишаються високими [99]. Сучасні досягнення у регіонарній анестезії під контролем ультразвуку можуть також оптимізувати рівень успіху цих методів [98].

Післяопераційне знеболювання

Введення основних анагетиків повинно продовжуватися протягом періопераційного періоду, як було зазначено раніше. Наявність гіпералгезії та проноцицепції також слід постійно визначати та лікувати за допомогою антигіпералгезійних допоміжних засобів на будь-якому етапі сходів ВООЗ. Для лікування помірного болю можуть бути введені опіоїди другого кроку сходів, а для сильного ноцицептивного болю можна запропонувати використання опіоїдів третього кроку. Їх слід давати у міру необхідності та ретельно титрувати до отримання ефекту, особливо в пацієнтів, які раніше не отримували опіоїдів. Якщо розглядається застосування чистих μ -опіоїдних агоністів тривалої дії (наприклад, морфін, гідроморфон та оксикодон), пацієнтів з порушеннями дихання під час сну слід ретельно контролювати на предмет потенційної депресії дихання відповідно до існуючих рекомендацій [23]. На додаток слід зазначити, що ентеральний шлях введення є кращим, коли це можливо.

Коли потрібні парентеральні опіоїди, пристрої для внутрішньовенного пацієнт-контрольованого введення забезпечують переваги безпечного й індивідуалізованого дозування ліків на вимогу, покращують самостійність та задоволеність пацієнта. Однак слід уникати постійних інфузій, оскільки вони можуть сприяти пригніченню дихання у пацієнтів з МО, особливо у тих, хто має ОСА. Отже, введення опіоїду повинно бути лише на вимогу, з поступовим збільшенням періоду блокування (lock-out) та/або зменшенням погодинної межі [3, 9]. У разі надмірної седатії або пригнічення дихання внаслідок дії опіоїдів можна використовувати налоксон, який повинен бути легко доступним та застосовуватись як частина стандартного протоколу.

Пацієнти з МО, які фізично чи психологічно залежать від опіоїдів або мають толерантність до них, що визначається необхідністю використання підвищених доз для досягнення бажаного знеболюючого ефекту,

являють додаткові проблеми. Зазвичай, цим пацієнтам рекомендується продовжувати приймати опіоїди та додатково використовувати антигіпералгезійні препарати. Ротація опіоїдів також була описана як ефективний метод оптимізації знеболювання у цієї групи пацієнтів [20]. Незалежно від стратегії ведення, пацієнтам з МО потрібна експертна та індивідуальна допомога, а також тривалий післяопераційний моніторинг.

При затиханні гострого болю знеболюючі препарати відміняють, починаючи з вершини сходів ВООЗ. Сильні опіоїди припиняють вводити першими, потім відміняють слабкі опіоїди та, нарешті, основні знеболюючі препарати. Необхідність у використанні антигіпералгетичних допоміжних засобів слід оцінювати на основі стійкості проноцицептивних компонентів, як визначено в опитувальнику DN4 [18]. Та якщо пацієнт з МО продовжує відчувати значний проноцицептивний біль протягом післяопераційного періоду, слід розглянути його направлення до фахівця з хронічного болю.

Висновки

У пацієнтів з МО часто спостерігаються мультисистемні фізіологічні зміни та супутня патологія, що може суттєво вплинути на управління післяопераційним болем. Ці пацієнти можуть мати посилені побічні ефекти від неадекватного та/або невідповідного лікування гострого болю і потребують поетапного, з урахуванням тяжкості, опіоїд-зберігаючого підходу до знеболювання з обов'язковим використанням неопіоїдних ад'ювантів за наявності гострої проноцицепції. Цей огляд узагальнює поточні дані щодо системних анагетиків і визначає необхідність подальших досліджень у галузі фармакологічного та регіонарного лікування гострого болю у пацієнтів з МО.

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

Список літератури

1. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief*. 2017. 288. 1–8.
2. Schug S.A., Palmer G.M., Scott D.A. et al. and Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. 2015. 4th edn. P. 558–562.
3. Thorell A., MacCormick A.D., Awad S. et al. *Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) Society recommendations*. *World J. Surg.* 2016. 40. 2065–83.
4. Okifuji A., Hare B.D. The association between chronic pain and obesity. *J. Pain Res.* 2015. 8. 399–408.
5. Thomazeau J., Perin J., Nizard R. et al. Pain management and pain characteristics in obese and normal weight patients before joint replacement. *J. Eval. Clin. Pract.* 2014. 20. 611–6.
6. King W.C., Chen J., Belle S.H. et al. Use of prescribed opioids before and after bariatric surgery: prospective evidence from a U.S. multicenter cohort study. *Surg. Obes. Rel. Dis.* 2017. 13. 1337–46.

7. Raebel M.A., Newcomer S.R., Reifer L.M. et al. Chronic use of opioid medications before and after bariatric surgery. *JAMA*. 2013. 310. 1369-76.
8. Severino A.L., Shadfar A., Hakimian J.K. et al. Pain therapy guided by purpose and perspective in light of the opioid epidemic. *Front. Psych*. 2018. 9. 119.
9. Budiansky A.S., Margaron M.P., Eipe N. Acute pain management in morbid obesity — an evidence based clinical update. *Surg. Obes. Rel. Dis*. 2017. 13. 523-32.
10. Gan T.J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J. Pain Res*. 2017. 10. 2287-98.
11. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision), 2018. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/302680255>. Accessed Apr 2019.
12. Liu S.S., Buwanendran A., Rathmell J.P. et al. Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after total hip and knee replacement. *Int. Orthop*. 2012. 36. 2261-7.
13. Mei W., Seeling M., Franck M. et al. Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention nearly after awakening from general anaesthesia. *Eur. J. Pain*. 2010. 14(149). e1-7.
14. Yen C.R., Tsou M.Y., Mandell M.S. et al. An analysis of patient variables that influence intravenous patient-controlled analgesic use of morphine with quantile regression. *Anesthesiology*. 2010. 112. 688-95.
15. Zeidan A., Al-Temyatt S., Mowaf H., Ghattas T. Gender-related difference in postoperative pain after laparoscopic Roux-En-Y gastric bypass in morbidly obese patients. *Obes. Surg*. 2013. 23. 1880-4.
16. Weingarten T.N., Sprung J., Flores A. et al. Opioid requirements after laparoscopic bariatric surgery. *Obes. Surg*. 2011. 21. 1407-12.
17. Feld J.M., Hofman W.E., Stechert M.M., Hofman I.W., Ananda R.C. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J. Clin. Anesth*. 2006. 18. 24-8.
18. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005. 114. 29-36.
19. Clarke H., Bonin R.P., Orser B.A. et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth. Analg*. 2012. 115. 428-42.
20. Eipe N., Budianski A.S. Analgesic techniques. In: Bouch C., Cousins J., editors. *Core topics in anaesthesia and perioperative care of the morbidly obese surgical patient*. Cambridge: Cambridge University Press. 2018. P. 137-44.
21. Rivat C., Bollag L., Richebe P. Mechanisms of regional anaesthesia protection against hyperalgesia and pain chronicization. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2013. 26. 621-5.
22. Nightingale C.E., Margaron M.P., Shearer E. et al. Perioperative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2015. 70. 859-76.
23. De Raaf, Gorter-Stam M.A.W., de Vries N. et al. Perioperative management of obstructive sleep apnea in bariatric surgery: a consensus guideline. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2017. 13. 1095-109.
24. Tufanogullari B., White P.F., Peixoto M.P. et al. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth. Analg*. 2008. 106. 1741-8.
25. Theunissen M., Peters M.L., Bruce J. et al. Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin. J. Pain*. 2012. 28. 819-41.
26. Schug S.A. Acute pain management in the opioid-tolerant patient. *Pain Manag*. 2012. 2. 581-91.
27. Ziemann-Gimmel P., Hensel P., Koppman J., Marema R. Multimodal analgesia reduces narcotic requirements and antiemetic rescue medication in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2013. 9. 975-80.
28. Saurabh S., Smith J.K., Pedersen M. et al. Scheduled intravenous acetaminophen reduces postoperative narcotic analgesic demand & requirement after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2015. 11. 424-30.
29. Jibril F., Sharaby S., Mohamed A., Wilby K.J. Intravenous versus oral acetaminophen for pain: systematic review of current evidence to support clinical decision-making. *Can. J. Hosp. Pharm*. 2015. 68. 238-47.
30. Govindarajan R., Ghosh B., Sathyamoorthy M.K. et al. Efficacy of ketorolac in lieu of narcotics in the operative management of Laparoscopic surgery for morbid obesity. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2005. 1. 530-5.
31. Klein M., Stockel M., Rosenberg J., Gogenur I. Intraoperative ketorolac and bleeding after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Acta Chir. Belg*. 2012. 112. 369-73.
32. Moore R.A., Derry S., McQuay H.J. et al. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011. 9. CD008659.
33. Hegi T.R., Bombeli T., Seifert B. et al. Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac. *Br. J. Anaesth*. 2004. 92. 523-31.
34. Lin J., Zhang L., Yang H. Perioperative administration of selective cyclooxygenase-2 inhibitors for postoperative pain management in patients after total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty*. 2013. 28(207-13). e2.
35. Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2006. 296. 1619-32.
36. Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013. 382. 769-79.
37. Ng J.J., Leong W.Q., Tan C.S. et al. A Multimodal analgesic protocol reduces opioid-related adverse events and improves patient outcomes in laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes. Surg*. 2017. 27. 3075-81.
38. Bamgbade O.A., Oluwole O., Khaw R.R. Perioperative analgesia for fast-track laparoscopic bariatric surgery. *Obes. Surg*. 2017. 27. 1828-34.
39. Lam K.K.Y., Mui W.L.M. Multimodal analgesia model to achieve low postoperative opioid requirement following bariatric surgery. *Hong Kong Med. J*. 2016. 22(22). 428-34.
40. Murphy J.D., Yan D., Hanna M.N. et al. Comparison of the postoperative analgesic efficacy of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol to intravenous patient-controlled analgesia with opioids. *J. Opioid Manag*. 2010. 6. 141-7.
41. Hollingshead J., Duhmke R.M., Cornblath D.R. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006. 3. CD003726.
42. Tarkkila P., Tuominen M., Lindgren L. Comparison of respiratory effects of tramadol and oxycodone. *J. Clin. Anesth*. 1997. 9. 582-5.

43. Stamer U.M., Lehnen K., Hothker F. et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain*. 2003. 105. 231-8.
44. Avila C., Holloway A., Hahn M. et al. An overview of links between obesity and mental health. *Curr. Obes. Rep.* 2015. 4. 303-10.
45. Radbruch L., Grond S., Lehmann K.A. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug. Saf.* 1996. 15. 8-29.
46. Ahmad S., Nagle A., McCarthy R.J. et al. Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth. Analg.* 2008. 107. 138-43.
47. De Baerdemaeker L.E., Jacobs S., Pattyn P. et al. Influence of intraoperative opioid on postoperative pain and pulmonary function after laparoscopic gastric banding: remifentanyl TCI vs sufentanyl TCI in morbid obesity. *Br. J. Anaesth.* 2007. 99. 404-11.
48. Bidgoli J., Delesalle S., De Hert S.G. et al. A randomised trial comparing sufentanyl versus remifentanyl for laparoscopic gastropasty in the morbidly obese patient. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011. 28. 120-4.
49. Gaszynski T.M., Strzelczyk J.M., Gaszynski W.P. Post-anesthesia recovery after infusion of propofol with remifentanyl or alfentanil or fentanyl in morbidly obese patients. *Obes. Surg.* 2004. 14. 498-503.
50. Machado F.C., Palmeira C.C.D.A., Torres J.N.L. et al. Intraoperative use of methadone improves control of postoperative pain in morbidly obese patients: a randomized controlled study. *J. Pain Res.* 2018. 11. 2123-9.
51. Cabrera Schulmeyer M., Maza J., Ovalle C. et al. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes. Surg.* 2010. 20. 1678-81.
52. Alimian M., Imani F., Faiz S.H. et al. Effect of oral pregabalin premedication on post-operative pain in laparoscopic gastric bypass surgery. *Anesthesiol. Pain Med.* 2012. 2. 12-6.
53. Hassani V., Pazouki A., Nikoubakht N. et al. The effect of gabapentin on reducing pain after laparoscopic gastric bypass surgery in patients with morbid obesity: a randomized clinical trial. *Anesth. Pain Med.* 2015. 5. e22372.
54. Chaparro L.E., Smith S.A., Moore R.A. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. 7. CD008307.
55. Laskowski K., Stirling A., McKay W.P. et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can. J. Anaesth.* 2011. 58. 911-23.
56. Mathews T.J., Churchhouse A.M., Housden T. et al. Does adding ketamine to morphine patient-controlled analgesia safely improve post-thoracotomy pain? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012. 14. 194-9.
57. Tawfic Q.A. A review of the use of ketamine in pain management. *J. Opioid Manag.* 2013. 9. 379-88.
58. Kamal H.M. Ketamine as an adjuvant to morphine for patient controlled analgesia in morbidly obese patients. *J. Med. Sci.* 2008. 8. 364-70.
59. Hasanein R., El-Sayed W., Nashwa N., Elsayed G. The effect of combined remifentanyl and low dose ketamine infusion in patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Egypt. J. Anaesthesiol.* 2011. 27. 255-60.
60. Barreveld A., Witte J., Chahal H. et al. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth. Analg.* 2013. 116. 1141-61.
61. Vigneault L., Turgeon A.F., Cote D. et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can. J. Anaesth.* 2011. 58. 22-37.
62. Sun Y., Li T., Wang N. et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis. Colon. Rectum.* 2012. 55. 1183-94.
63. Dunn L.K., Durieux M.E. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology*. 2017. 126. 729-37.
64. Feld J.M., Laurito C.E., Beckerman M. et al. Non-opioid analgesia improves pain relief and decreases sedation after gastric bypass surgery. *Can. J. Anaesth.* 2003. 50. 336-41.
65. De Oliveira G.S., Duncan K., Fitzgerald P. et al. Systemic lidocaine to improve quality of recovery after laparoscopic bariatric surgery: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Obes. Surg.* 2014. 24. 212-8.
66. Blaudszun G., Lysakowski C., Elia N. et al. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012. 116. 1312-22.
67. Singh P.M., Panwar R., Borle A. et al. Perioperative analgesic profile of dexmedetomidine infusions in morbidly obese undergoing bariatric surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017. 13. 1434-46.
68. Dholakia C., Beverstein G., Garren M. et al. The impact of perioperative dexmedetomidine infusion on postoperative narcotic use and duration of stay after laparoscopic bariatric surgery. *J. Gastrointest. Surg.* 2007. 11. 1556-9.
69. Buckley F.P., Robinson N.B., Simonowitz D.A., Dellinger E.P. Anaesthesia in the morbidly obese: a comparison of anaesthetic and analgesic regimens for upper abdominal surgery. *Anaesthesia*. 1983. 38. 840-51.
70. Fox G.S., Whalley D.G., Bevan D.R. Anaesthesia for the morbidly obese: experience with 110 patients. *Br. J. Anaesth.* 1981. 53. 811-6.
71. Sharma M., Mehta Y., Sawhney R. et al. Thoracic epidural analgesia in obese patients with body mass index of more than 30 kg/m² for off pump coronary artery bypass surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 2010. 13. 28-33.
72. Saumier N., Gentili M., Dupont H., Aubrun F. Postoperative intravenous morphine titration in PACU after bariatric laparoscopic surgery. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2013. 32. 850-5.
73. Cottam D.R., Fisher B., Atkinson J. et al. A randomized trial of bupivacaine pain pumps to eliminate the need for patient controlled analgesia pumps in primary laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes. Surg.* 2007. 17. 595-600.
74. Von Ungern-Sternberg B.S., Regli A., Reber A., Schneider M.C. Effect of obesity and thoracic epidural analgesia on perioperative spirometry. *Br. J. Anaesth.* 2005. 94. 121-7.
75. Regli A., von Ungern-Sternberg B.S., Reber A. et al. Impact of spinal anaesthesia on perioperative lung volumes in obese and morbidly obese female patients. *Anaesthesia*. 2006. 6. 215-21.
76. Panni M.K., Columb M.O. Obese parturients have lower epidural local anaesthetic requirements for analgesia in labour. *Br. J. Anaesth.* 2006. 96. 106-10.
77. McCulloch W.J., Littlewood D.G. Influence of obesity on spinal analgesia with isobaric 0.5% bupivacaine. *Br. J. Anaesth.* 1986. 58. 610-4.
78. Taivainen T., Tuominen M., Rosenberg P.H. Influence of obesity on the spread of spinal analgesia after injection of plain 0.5% bupivacaine at the L3-4 or L4-5 interspace. *Br. J. Anaesth.* 1990. 64. 542-6.
79. Hogan Q.H., Prost R., Kulier A. et al. Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid volume and the influence of body habitus and abdominal pressure. *Anesthesiology*. 1996. 84. 1341-9.

80. Lee Y., Balki M., Parkes R., Carvalho J.C. Dose requirement of intrathecal bupivacaine for cesarean delivery is similar in obese and normal weight women. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2009. 59. 674-83.
81. Carvalho B., Collins J., Drover D.R. et al. ED (50) and ED (95) of intrathecal bupivacaine in morbidly obese patients undergoing cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2011. 114. 529-35.
82. Kim H.J., Kim W.H., Lim H.W. et al. Obesity is independently associated with spinal anesthesia outcomes: a prospective observational study. *PLoS One.* 2015. 10. e0124264.
83. Lamon A.M., Einhorn L.M., Cooter M., Habib A.S. The impact of body mass index on the risk of high spinal block in parturients undergoing cesarean delivery: a retrospective cohort study. *J. Anesth.* 2017. 31. 552-8.
84. Mittal T., Dey A., Siddhartha R. et al. Efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block for postoperative analgesia in laparoscopic gastric sleeve resection: a randomized single blinded case control study. *Surg. Endosc.* 2018. 32. 4985-9.
85. Johns N., O'Neill S., Ventham N.T. et al. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2012. 14. e635-42.
86. Wassef M., Lee D.Y., Levine J.L. et al. Feasibility and analgesic efficacy of the transversus abdominis plane block after singleport laparoscopy in patients having bariatric surgery. *J. Pain Res.* 2013. 6. 837-41.
87. De Oliveira G.S., Jr. Fitzgerald P., Ahmad S. et al. Transversus abdominis plane infiltration for laparoscopic gastric banding: a pilot study. *World J. Gastrointest. Surg.* 2014. 6. 27-32.
88. Albrecht E., Kirkham K.R., Endersby R.V. et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block for laparoscopic gastric-bypass surgery: a prospective randomized controlled double-blinded trial. *Obes. Surg.* 2013. 23. 1309-14.
89. Said A.M., Balamoun H.A. Continuous Transversus Abdominis Plane Blocks via Laparoscopically Placed Catheters for Bariatric Surgery. *Obes. Surg.* 2017. 27. 2575-82.
90. Conn R.A., Cofeld R.H., Byer D.E. et al. Interscalene block anesthesia for shoulder surgery. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1987. 216. 94-8.
91. Schwemmer U., Papenfuss T., Greim C. et al. Ultrasound-guided interscalene brachial plexus anaesthesia: differences in success between patients of normal and excessive weight. *Ultraschall. Med.* 2006. 27. 245-50.
92. Schroeder K., Andrei A.C., Furlong M.J. et al. The perioperative effect of increased body mass index on peripheral nerve blockade: an analysis of 528 ultrasound guided interscalene blocks. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2012. 62. 28-38.
93. Melton M.S., Monroe H.E., Qi W. et al. Effect of interscalene brachial plexus block on the pulmonary function of obese patients: a prospective. *Observational Cohort. Study. Anesth. Analg.* 2017. 125. 313-9.
94. Carles M., Pulcini A., Macchi P. et al. An evaluation of the brachial plexus block at the humeral canal using a neurostimulator (1417 patients): the efficacy, safety, and predictive criteria of failure. *Anesth. Analg.* 2001. 92. 197-8.
95. Cotter J.T., Nielsen K.C., Guller U. et al. Increased body mass index and ASA physical status IV are risk factors for block failure in ambulatory surgery—an analysis of 9,342 blocks. *Can. J. Anaesth.* 2004. 51. 810-6.
96. Franco C.D., Gloss F.J., Voronov G. et al. Supraclavicular block in the obese population: an analysis of 2020 blocks. *Anesth. Analg.* 2006. 102. 1252-4.
97. Rau R.H., Chan Y.L., Chuang H.I. et al. Dyspnea resulting from phrenic nerve paralysis after interscalene brachial plexus block in an obese male — a case report. *Acta Anaesthesiol. Sin.* 1997. 35. 113-8.
98. Parra M.C., Loftus R.W. Obesity and regional anesthesia. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2013. 51. 90-112.
99. Nielsen K.C., Guller U., Steele S.M. et al. Influence of obesity on surgical regional anesthesia in the ambulatory setting: an analysis of 9,038 blocks. *Anesthesiology.* 2005. 102. 181-7.

Отримано/Received 13.05.2021

Рецензовано/Revised 25.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.06.2021

Information about author

Sergiy Vorotyntsev, MD, PhD, Head of department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine; email: vorotyntsev_s@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9159-6617>.

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

S.I. Vorotyntsev

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Perioperative analgesia in obese patients

Abstract. Obesity in general and morbid obesity (MO) in particular are becoming more common around the world. MO is associated with altered physiology of the body and increased number of comorbidities, which can make perioperative pain control particularly difficult in such patients. Given the higher incidence of respiratory disorders, traditional opioid-oriented treatment of pain in patients with MO can often lead to ventilation disorders and increased morbidity and/or mortality. Multimodal analgesia strategies based on a step-by-step, according to the pain severity, opioid-sparing approach can improve patient safety and treatment outcomes. Further progress in understanding the mechanisms of acute pain forces doctors to actively detect and treat both its nociceptive and pro-nociceptive components (hyperalgesia, etc.).

Such multimodal analgesia protocols should be standardized and implemented in perioperative care of patients with MO. In addition to standardizing the treatment of postoperative pain, regardless of used regimen of anesthesia and analgesia, some patients with MO require enhanced respiratory monitoring to prevent possible airway side effects. This review briefly describes the physiological changes in obese patients, the pathophysiology of pain, and the evidence-based clinical updates for pain management in MO. Also, the role of opioid-sparing pharmacological adjuvants is discussed and future directions of research in the field of perioperative pain management in patients with MO are highlighted.

Keywords: obesity; morbid obesity; perioperative analgesia; review

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

Отруєння дихлоретаном

Резюме. Діагностика й лікування гострих отруєнь дихлоретаном залишаються досить актуальним завданням для клінічної токсикології і клінічної лабораторної діагностики, оскільки він належить до групи сильнодіючих отруйних речовин, отруєння якими є найбільш тяжкими. Дихлоретан належить до хлорорганічних сполук і являє собою летку рідину зі специфічним солодкуватим запахом, добре розчинну в спиртах і жирах. Дана речовина використовується не тільки у виробничих цілях, але й у побутових. Його застосовують як сировину для виробництва пластмас. Він має приємний запах, що сприяє вживанню всередину з метою сп'яніння. Дихлоретан випускається у величезних кількостях і використовується у виробництві поліхлорвінілу і інших полімерних матеріалів, фумігантів, клею. Смертельний наслідок може настати навіть після прийому 10–20 мл дихлоретану. Після прийому всередину найвища концентрація речовини в крові спостерігається через 3–4 год, причому швидкість всмоктування підвищується при сумісному прийомі з алкоголем і жирами. Всмоктовуючись у кров, токсичні речовини накопичуються в тканинах, багатих на ліпіди (мозок, печінка, сальник, надниркові залози). Токсичність дихлоретану обумовлена метаболізмом його до хлоретанолу й монохлороцтової кислоти, які обумовлюють у 1-шу добу клінічну картину наркотичної і депресивної дії на центральну нервову систему й екзотоксичного шоку (при дозах, вищих від летальної), токсичної дистрофії печінки (на 2-гу — 5-ту добу), токсичної нефропатії, гастроінтестинального синдрому. Заходи з профілактики отруєнь дихлоретаном включають дотримання всіх правил техніки безпеки на виробництві й у домашніх умовах. Працівники підприємств, що мають справу з даною токсичною речовиною, повинні працювати в приміщеннях з постійною примусовою вентиляцією, у промислових фільтруючих респіраторах (протигазах) і в захисному спецодязі.

Ключові слова: дихлоретан; отруєння дихлоретаном; хлористий етилен; огляд

Актуальність

Розвиток хімічної промисловості призводить до значного поширення різних хімічних речовин на виробництвах, у сільському господарстві й побуті. У зв'язку з цим населення стикається з великою кількістю цих речовин, багато з яких потенційно токсичні для людини. Важливою умовою виробництва й застосування усіх хімічних речовин є їх нешкідливість або низька токсичність. Кожний новий хімічний препарат має ретельно перевірятися й випробовуватися для визначення ступеня небезпеки для людини й природи [1]. Упровадження у виробництво й використання за призначенням будь-якої хімічної речовини має супроводжуватися обов'язковим дотриманням санітарно-гігієнічних норм, а також правил техніки безпеки. Виконання вимог, передбачених правилами, ретельно контролюється

санітарним наглядом, структурами, відповідальними за охорону праці й техніку безпеки. Хімічні речовини, що застосовуються в побуті, забезпечуються короткою інструкцією, дотримання якої гарантує безпеку препарату [2]. Недотримання елементарних правил використання хімічних речовин, порушення санітарно-гігієнічних вимог, особиста необережність, недбалість при транспортуванні або використанні цих препаратів можуть спричинити шкідливі наслідки для здоров'я або смерть у результаті отруєння [3].

Діагностика й лікування гострих отруєнь дихлоретаном (ДХЕ) залишаються досить актуальним завданням для клінічної токсикології і клінічної лабораторної діагностики, оскільки він належить до групи сильнодіючих отруйних речовин, інтоксикації якими є найбільш тяжкими [4].

ДХЕ належить до хлорорганічних сполук і являє собою летку рідину зі специфічним солодкуватим запахом, добре розчинну в спиртах і жирах. Дана речовина використовується не тільки у виробничих цілях, але й у побутових. Отруєння ДХЕ мають, як правило, характер побутових, випадкових, з метою досягнення стану за типом сп'яніння, але іноді зустрічаються й суїцидальні спроби. У повсякденній практиці токсикологічних відділень найбільш часто спостерігається пероральний шлях прийому ДХЕ. Гострі отруєння 1,1-ДХЕ зустрічаються частіше від інших отруєнь хлорованими вуглеводнями, характеризуючись високою летальністю, що досягає 100 %. Рідко зустрічаються отруєння з легшим перебігом, що пов'язано з менш токсичною 1,2-ізоформою ДХЕ [5].

Фізичні та хімічні властивості ДХЕ

Уперше ДХЕ був отриманий у 1795 р. голландськими хіміками, звідси ця речовина стала відомою під назвою «голландська рідина». ДХЕ (хлористий етилен $C_2H_4Cl_2$, етилендихлорид, ізоформи 1,1-ДХЕ і 1,2-ДХЕ) належить до хлорованих вуглеводнів. Це легкозаймиста і легка рідина, прозора, має солодкуватий смак і запах хлороформу, погано розчинна у воді (8,7 г/л при температурі 20 °C). Має вигляд безбарвної рідини, що важче води в 1,3 раза. Добре розчиняється в спирті й ефірі. ДХЕ добре розчинює жири, стійкий до дії кислот і лугів, останніми гідролізується при високій температурі. Температура кипіння 83,7 °C, замерзання — 37 °C. Пара в 3,5 раза важча за повітря [6].

Застосування ДХЕ

ДХЕ застосовують у промисловості як розчинник для приготування дегазуючих розчинів із хлористого сульфурилу, дихлораміну Б і гексахлормеламіну. Використовують для екстракції жирів, масел, смол, воску, парафінів. Має важливе значення для видалення парафінів при переробці нафти, свинцю з етильованого бензину і як вихідний продукт при синтезі деяких сполук. ДХЕ застосовується також для хімічної чистки, як сировина для виробництва пластмас. ДХЕ випускається у великих кількостях і використовується у виробництві поліхлорвінілу і інших полімерних матеріалів, фумігантів, клею. Фактори ризику токсичного впливу 1,2-ДХЕ на організм — це в першу чергу необережне поводження з даною речовиною на виробництві й у побуті. Хоча не виключаються випадки навмисного отруєння при суїциді. Крім того, отруєння різного ступеня тяжкості можуть відбуватися, коли люди дихають токсичними парами ДХЕ, які просочуються з небезпечних місць скидання промислових відходів і полігонів. За нормативними значеннями ДХЕ належить до хімічних речовин 2-го класу небезпечності, рівень ДХЕ в повітрі не повинен перевищувати 3 мг/м³ (у виробничих приміщеннях — 10 мг/м³) згідно з Наказом МОЗ України № 1596 від 14.07.2020 «Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони». Середньодобова масова концентрація домішок — 1 мг/м³, ГДК ДХЕ у

водоймах — 2 мг/дм³. При цьому, за даними Європейського агентства з хімічних речовин (ЕСНА), середня фоновая концентрація в містах Західної Європи — 0,4–1,0 мкг/м³, а поруч з автозаправними станціями, гаражами і виробничими об'єктами вона підвищується до 6,1 мкг/м³. Можна отруїтися, вживаючи забруднену воду: згідно з нормами FDA, гранично допустимий рівень 1,2-ДХЕ в питній воді становить 1 мкг/дм³, а вітчизняні санітарні норми допускають його присутність до 3 мкг/дм³. За деякими даними, в цілому підприємства, що виробляють ДХЕ і продукцію з його використанням, випускають до 70 % шкідливої речовини в повітря, не менше 20 % — на ґрунт і майже 1,5 % — у водойми [7, 8].

Патогенез отруєння ДХЕ

Смертельний наслідок може настати навіть після прийому 10–20 мл хлоридів ДХЕ. Найбільш тяжкі отруєння відбуваються при поєднанні з прийомом алкоголю. При прийомі всередину максимальна концентрація речовин у крові спостерігається через 3–4 год з моменту їх прийому, причому швидкість всмоктування підвищується при одночасному прийомі з алкоголем і жирами. Всмоктовуючись у кров, токсичні речовини накопичуються в тканинах, багатих на ліпіди (мозок, печінка, сальник, надниркові залози). Продукти метаболізму ДХЕ викликають розпад внутрішньоклітинних мембран з наступним лізисом клітин. Отже, летальна доза — від 15 до 20 мл, летальність становить близько 55 %, у випадках розвитку екзотоксичного шоку — перевищує 90 %. Шляхи надходження до організму: травний канал, дихальні шляхи, шкіра [9]. Максимальна резорбція при пероральному надходженні триває впродовж 3–4 год, прискорюється алкоголем і жирами. Як хлорований вуглеводень ДХЕ має наркотичну дію на центральну нервову систему, викликає пригнічення свідомості й кому. ДХЕ належить до категорії протоплазматичних токсинів, діючих на клітинному рівні. У процесі досліджень було встановлено, що після його перорального надходження в шлунково-кишковому тракті системна абсорбція триває не більше ніж годину з максимальними плазматичними концентраціями в середньому через три-чотири години [7–9]. Далі патогенез обумовлений токсичною дією не тільки самого ДХЕ, скільки його метаболітів, які з током крові надходять у тканини внутрішніх органів — безпосередньо в клітини. Найбільше при цьому страждає печінка, оскільки під впливом її ферментів, зокрема мікросомального цитохрому Р450, в ендоплазматичному ретикулумі цитоплазми гепаточитів відбувається окислення ДХЕ з відщепленням електронів хлору (дехлорування) і утворенням стабільного дегалогенозованого електрофільного радикалу $Cl-CH_2-CH_2-$, що здатний алкілювати біосубстрати, переважно нуклеопротейди, руйнуючи внутрішньоклітинні структури [10]. Результатом стає утворення токсичного 2-хлорацетальдегіду і не менш токсичної монохлороцтової (хлоретанової) кислоти, які пошкоджують протеїнові структури клітин і

повністю порушують трофіку тканин на клітинному рівні. Крім того, ДХЕ зв'язується із цитозольними глутатіон-S-трансферазами (GSTT1 і GSTM1). Експериментально встановлено, що, зв'язуючись із глутатіоном, ДХЕ трансформується з утворенням S-(2-хлоретил) глутатіону, що по суті є алкілюючим агентом, який вбудовують в протеїни й нуклеотиди клітин радикали з позитивним зарядом. Отже, він стає каталізатором реакцій, що призводять до нефротоксичних ефектів, а також до пошкодження судинного ендотелію, у результаті чого зменшується об'єм циркулюючої крові й розвивається метаболічний ацидоз [11].

ДХЕ і його метаболіти на 10–40 % виводяться з повітрям, що видихається, 50–70 % — із сечею і незначна частина — через кишечник. ДХЕ і продукти «летального синтезу» ушкоджують мембрани клітин і внутрішньоклітинні структури, що викликає цитоліз, особливо в зірчастих макрофагоцитах (клітинах Купфера) печінки й ендотелії судин. Підвищена проникність судинної стінки призводить до зменшення об'єму циркулюючої крові й гіповолемії. Виснаження запасів глутатіону печінки швидко порушує її функцію [12]. У цитолізі беруть участь вільні радикали й продукти пероксидного окиснення ліпідів клітинних мембран, які утворюються в процесі метаболізму ДХЕ. Порушуються також клітинні мембрани ендотелію судинної стінки, і, як наслідок, збільшується їх проникність і зменшується маса циркулюючої крові, що призводить до гіповолемії [13].

Клініка отруєння ДХЕ

Оскільки ДХЕ — це жиророзчинна летка речовина з високим коефіцієнтом проникності через шкіру, шлунково-шлунковий тракт, легені, вона протягом 6–12 годин після надходження в кровотік накопичується в ліпофільних клітинах центральної нервової системи, печінки, сальника, надниркових залоз. Токсичність ДХЕ обумовлена метаболізмом його до хлоретанолу й монохлороцтової кислоти, які обумовлюють в 1-шу добу клінічну картину наркотичної та депресивної дії на центральну нервову систему й екзотоксичного шоку (при дозах, вищих від летальної), токсичної дистрофії печінки (на 2-гу — 5-ту добу), токсичної нефропатії, гастроінтестинального синдрому [14].

Загальна характеристика перебігу отруєння ДХЕ

Гострі отруєння зустрічаються при вдиханні парів ДХЕ і при потраплянні всередину в рідкому вигляді. При вдиханні парів ДХЕ в концентрації до 0,1 мг/дм³ виникають, як правило, легкі отруєння. ДХЕ в концентраціях 0,3–0,6 мг/дм³ при тривалому вдиханні (кілька годин) може викликати отруєння середнього й тяжкого ступеня. Здатний всмоктуватися через неушкоджену шкіру [15].

При пероральному надходженні ДХЕ клініка отруєнь розвивається бурхливо. Виникає біль у животі, нудота, блювання, загальна слабкість, адинамія або, навпаки, ейфорія, психічне збудження, слухові й зорові

галюцинації, втрата свідомості, судоми, коматозний стан. Смерть настає в перші години після отруєння. Якщо протягом перших 2 діб хворий не помирає, то розвиваються токсичний гепатит і нефропатія, шлунково-кишкові кровотечі, пневмонії. Смерть настає від гострої нирково-печінкової недостатності [16].

При інгаляційних отруєннях після прихованого періоду (від декількох хвилин при тяжких отруєннях і до 12 годин при легкому ступені) розвиваються неврологічні розлади, потім приєднуються порушення функцій шлунково-кишкового тракту, печінки й нирок. При дії високих концентрацій ДХЕ швидко розвивається кома. Смерть настає від паралічу дихання або серцево-судинної недостатності. При ураженнях шкіри розвивається хімічний дерматит, що характеризується появою еритеми й пухирців [17].

Основні причини отруєння ДХЕ: вдихання парів етилендихлориду (тобто потрапляння в організм через легені) і проковтування ДХЕ в рідкому вигляді. Тривалий контакт парів з незахищеною шкірою або потрапляння рідкої речовини на великі ділянки шкірних покривів також призводить до негативних наслідків — розвитку тяжкого дерматиту, а потрапляння в очі — до помутніння рогівки. У клінічному перебігу гострого отруєння ДХЕ розрізняють 5 синдромів: психоневрологічний, нирково-печінковий, розлад зовнішнього дихання, дисфункція серцево-судинної системи і порушення з боку шлунково-кишкового тракту [18].

Легке отруєння. Клініка гострого отруєння характеризується такими клінічними ознаками зі сторони нервової системи, як: запаморочення, нудота, загальмованість, ейфорія, непевна хода. Але в клінічній картині при легкому ступені отруєння ДХЕ переважають диспептичні розлади (нудота, блювання, пронос). Також спостерігаються симптоми зі сторони серцево-судинної системи: тахікардія, артеріальна гіпертензія. Гепатотоксичний ефект виражений незначною мірою [19, 20].

Отруєння середньої тяжкості. При отруєнні середньої тяжкості спостерігається: повторне блювання з домішками жовчі, біль у епігастральній ділянці, діарея з домішками крові. Протягом перших трьох годин — психомоторне збудження, галюцинації, атаксія. Психоневрологічні симптоми спостерігаються у вигляді запаморочення, нестійкості ходи, вираженого психомоторного збудження. У тяжких випадках розвивається коматозний стан, частим ускладненням якого є порушення дихання за типом механічної асфіксії (бронхорея, западання язика, гіперсаливація). Серцево-судинні розлади проявляються тахікардією (до 180 уд/хв), артеріальною гіпертензією (від 180/100 до 200/120 мм рт.ст.). Картина крові має ознаки гіпокоагуляції, спостерігаються прояви метаболічного ацидозу. На електрокардіограмі (ЕКГ) — порушення передсердно-шлуночкової і внутрішньошлуночкової провідності, ознаки дифузного ушкодження міокарда [17, 20]. На 2-гу — 5-ту добу визначаються збільшення й болючість печінки, жовтяниця шкіри й склер, підвищення в крові вмісту білірубину, органоспецифічних

ферментів, що вказують на цитолітичний синдром. З'являється геморагічний діатез: носові й шлунково-кишкові кровотечі, післяін'єкційні гематоми. Гепатопатія поєднується з альбумінурією, мікрогематурією, азотемією [21].

Тяжке отруєння. Має місце тяжка токсична енцефалопатія, психомоторне збудження з клоніко-тонічними судомами, кома; зіниці розширені, зіничний і рогівковий рефлекс знижені, реакції на біль немає, м'язова гіпотонія, пригнічене дихання, підвищена саливація, бронхорея, западання язика й аспірація, що спричинює порушення прохідності дихальних шляхів. Розвивається тяжкий змішаний ацидоз, синдром гострої серцево-судинної недостатності, який проявляється стійким падінням артеріального тиску з відсутністю пульсу на периферичних артеріях і спостерігається на фоні психомоторного збудження або коматозного стану [12, 21]. Зниження артеріального тиску супроводжується акроціанозом, мармуровістю шкіри, олігоанурією, наростанням азотемії. У деяких випадках падінню артеріального тиску передують короточасне його підвищення й різка тахікардія. Розвиток серцево-судинної недостатності характерний для отруєнь ДХЕ і є прогностично несприятливим фактором, тому що зазвичай має летальний наслідок протягом перших 3 діб. Екзотоксичний шок є наслідком гіповолемії і коагулопатії з геморагічним синдромом, тяжкими шлунково-кишковими кровотечами [10, 22]. При тяжкому перебігу отруєння має місце виражений гепатотоксичний ефект. Гепатопатія характеризується гострим токсичним гепатитом, що розвивається на третьому тижні отруєння. Спостерігається різке підвищення ферментів цитолізу, білірубину, зменшення протромбіну та інших факторів згортання крові, гіпопротеїнемія. Головними причинами смерті є екзотоксичний шок, гостра ниркова й печінкова недостатність. Основні клінічні прояви включають: збільшення печінки, спастичні болі в ділянці печінки, жовтушність склер і шкірних покривів. Порушення функції нирок проявляється розвитком альбумінурії різного ступеня. У деяких хворих протягом першого тижня після отруєння виникає гостра гепаторенальна недостатність (азотемія, уремія), що часто закінчується летально [22, 23].

Діагностика і диференціальна діагностика отруєння ДХЕ

Не завжди симптоми отруєння є специфічними. Аналізи крові й сечі можуть встановити наявність дихлоретанових метаболітів у першу добу після потрапляння токсичної речовини в організм [23].

У загальному аналізі крові у хворих виявляються анемія і лейкоцитоз.

Для діагностики змін у діяльності серцево-судинної системи застосовують ЕКГ. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини виявляють збільшені розміри печінки. При біохімічному аналізі крові можна побачити ознаки цитолітичного синдрому із підвищенням низки печінкових ферментів [22, 24].

Завдання, яке повинна вирішити диференціальна діагностика, — відрізнити отруєння ДХЕ від харчового отруєння, проявів гострих антропозоонозних інфекцій, гострої форми гастроентериту або панкреатиту.

Лікування отруєння ДХЕ на догоспітальному й госпітальному етапах

Перша медична допомога при отруєнні технічними рідинами полягає у швидкому видаленні їх зі шлунково-кишкового тракту шляхом штучно викликаного блювання й прийняття сорбенту [24, 25]. При інгаляційному отруєнні слід швидко винести ураженого із зараженої ділянки (використовуючи засоби захисту органів дихання), при зупинці дихання провести штучне дихання й масаж серця. При попаданні в очі та на шкіру — промити великою кількістю води або 2% розчином питної соди кілька разів. Промивання шлунка за допомогою зонда (10–12 літрів води кімнатної температури) в перші 4 години отруєння; сольові проносні або вазелінове масло (1–2 мл/кг) в зонд після промивання шлунка 2–3 рази з інтервалом 1–2 години [15, 25].

Специфічні антидоти до ДХЕ відсутні. Використовуються препарати, що зменшують токсичний вплив метаболітів: токоферолу ацетат 30% 1–2 мл 3–4 р/добу (інші антиоксиданти); ацетилцистеїн 5% розчин 500 мг/кг на 1-шу добу, 300 мг/кг на 2-гу добу; 5% глюкоза в/в. Ранній гемодіаліз, при якому використовується апарат типу «штучна нирка», у якому токсичні речовини вільно проходять із крові через напівпроникну мембрану діалізатора в діалізуючу рідину в перші 6 годин після отруєння. Повторні гемодіалізи проводяться в перші дні лікування. За неможливості його проведення доцільно застосовувати перитонеальний діаліз (заповнення через катетер черевної порожнини діалізуючим розчином, до якого входять ліпіди, до 2 л, який після експозиції вилучається) протягом доби 20–25 порціями. Гемосорбція — проводиться за допомогою детоксикатора, що здійснює адсорбцію чужорідних речовин на поверхні твердої фази. Як показує клінічна статистика останніх трьох десятиліть, навіть після очищення крові методом гемодіалізу загальна кількість тих, хто вижив при гострих отруєннях ДХЕ, не перевищувала 55–57 %. А без гемодіалізу рівень летальності при тяжких отруєннях доходить до 96 % [16, 26].

Особливо показаний цей метод у випадках екзотоксичного шоку й після фіксації ДХЕ у тканинах. Форсований діурез: водне навантаження до 2 л ізотонічного розчину хлориду натрію в поєднанні з діуретиками: манітол 15–20% 1–1,5 г/кг в/в, добова доза до 180 г, трисамін 3,66% розчин з розрахунку 1,5 г/кг на добу, 30% розчин сечовини в дозі 1–1,5 г/кг.

Симптоматична терапія направлена на лікування печінкової недостатності, екзотоксичного шоку, токсичної енцефалопатії: ліпоєва кислота (20–30 мг/кг/добу); глутамінова кислота (4–8 г/добу); берлітін (600–900 мг/добу), глутаргін (4 г/добу). Корекція гіповолемії (реополіглюкін, альбумін, неогемодез). При метаболічному ацидозі — введення глюкокортикоїдів і конт-

рикалу (100 000–200 000 ОД); забезпечення прохідності дихальних шляхів та ефективної вентиляції легень; гепарин: при легких отруєннях — 5000 ОД на добу підшкірно, середньої тяжкості — від 5000 до 10 000 ОД на добу, тяжких — від 20 000 до 40 000 ОД на добу внутрішньовенно. Застосовують також есенціале (1000–2000 мг на добу внутрішньовенно), кокарбоксілазу (100–150 мг), вітаміни групи В, концентровані розчини глюкози, глутамінову кислоту, у разі збудження — діазепам (10–20 мг). За показаннями: призначаються серцево-судинні засоби, проводиться оксигенотерапія, корекція метаболічного ацидозу (до 1000–1500 мл в/в 4% розчину гідрокарбонату натрію на добу [25–27]).

Профілактика отруєнь ДХЕ

Заходи з профілактики отруєнь ДХЕ включають дотримання всіх правил техніки безпеки на виробництві й у домашніх умовах. Працівники підприємств, які мають справу з даною токсичною речовиною, повинні працювати в приміщенні з постійною примусовою вентиляцією, у промислових фільтруючих респіраторах (протигазах) і захисному спецодязі [26, 27].

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

Список літератури

1. Беляков В.П. О влиянии этанола на течение отравлений дихлорэтаном. 2-й Всеросс. съезд суд. медиков. Иркутск. 1987. С. 224–225.
2. Бонитенко Ю.Ю., Бочаров Н.В., Лишенко В.В. Влияние этилового спирта на некоторые показатели токсичности этиленхлоргидрина. Гигиена труда и проф. заболевания. 1981. Т. 9. С. 44–45.
3. Bonitenko U.U., Bonitenko E.U., Poisoning with alcohols — some clinical and experimental aspects. Arch. Toxicol. Kinet. Xenobiot. Metab. 1998. 6(3). 341–6.
4. 1,2-Dichlorethan. Health and Safety guide. 1990. 62. 1–80.
5. Толкачев Ю.В., Ложкина В.П. Случай успешного лечения пациента с тяжелым отравлением дихлорэтаном. Вестник Клинической больницы № 51. 2012. С. 1–3.
6. Демина В.И., Меркулова В.И. К судебно-медицинской экспертизе сочетанных отравлений алкоголем. 2-й Всеросс. съезд суд. медиков. Иркутск, 1987. С. 219–220.
7. Guengerich F.P., Crawford W.V., Domaradzki J.Y., Macdonald T.L., Watanabe P.G. In vitro activation of 2-dichlorethane by microsomal and cytosolic enzymes. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980. 55. 303–17.
8. Johnson M.K. Metabolism of chloroethanol in the rats. Biochem. Pharmacol. 1967. 16(1). 185.
9. Лакин К.М., Крылов Ф.Ю. Биотрансформация лекарственных средств. М.: Медицина, 1981. 344 с.
10. Каштанова И.С., Лось Д.П., Федотова И.Н. Острое отравление дихлорэтаном (клинические наблюдения). Трудный пациент. 2014. № 12. С. 6.
11. Бабаханян Р.В., Скрижинский С.Ф., Ягмуров О.Д. Гистохимические изменения проксимальных и дистальных канальцев почек при отравлении дихлорэтаном. Нефрология. 1998. № 2. С. 2.
12. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М.: Медицина, 1994. 256 с.
13. Мизюкова И.Г., Кокаровцева М.Г. Лечебная эффективность ацетилцистеина при остром отравлении дихлорэтаном. Фармакол. Токсикол. 1978. 41. Т. 3. С. 350–354.
14. Новиковская Т.В., Лисовик Ж.А. Применение специфической терапии при острых отравлениях дихлорэтаном. Сб. науч. трудов. Мос. гор. НИИ скорой помощи. 1988. 74. С. 106–112.
15. Новиков Н.Г. Нарушение окислительных процессов в сердце и печени при интоксикации этанолом и коррекция их глутаматом и сукцинатом. Автореф. дис... канд. биол. наук. Челябинск, 1985. 25 с.
16. Howard C., Ducre B., Burda A. M. et al. Management of chlorine gas exposure. Journal of Emergency Nursing. 2007. № 4. P. 402–404.
17. Peterson D.I., Peterson J.E., Hardinge V.G. Protection by ethanol against the toxic effects of vonofluoroethanol and monochloroethanol. J. Pharmacy Pharmacol. 1968. 20(6). 465–8.
18. Яніцька Л.В. Зміни гемолітичної стійкості та проникності еритроцитарних мембран при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном та корекції нікотинамідом. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2015. 19.2. 303–305.
19. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демуенко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки. Фармакол. Токсикол. 1978. Т. 41. С. 497–502.
20. Squadrito G., Postlethwait E.M., Matalon S. Elucidating mechanisms of chlorine toxicity: reaction kinetics, thermodynamics, and physiological implications. American Journal of Physiology — Lung Cellular and Molecular Physiology. 2010. № 3. P. L289–L300.
21. Шилов В.В., Плужников Н.Н., Софронов Г.А. Модификация токсикокинетики и токсикодинамики дихлорэтана с использованием перфторана. Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине. 1997. Т. 8. С. 46–52.
22. Samal A., Honovar J., White C.R., Patel R.P. Potential for chlorine gas-induced injury in the extrapulmonary vasculature. Proceedings of the American Thoracic Society. 2010. № 4. P. 290–293.
23. Шилов В.В. Детоксикационная терапия острых отравлений липофильными ксенобиотиками с помощью перфторуглеродных соединений. Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб., 1999. 43 с.
24. Sippel H.W. Effect of an acute dose of ethanol on lipid peroxidation and on the activity of microsomal glutathion-S-transferase. Acta Pharmacol. Toxicol. 1983. 53(2). 135–40.
25. Yuki T., Yoshitoku K., Nakagawa Y., Ohashi K. et. al. Changes in hepatic lipid peroxidation after acute and chronic ethanol treatment. Med. Biochem. Chem. Aspects Free Radicals. 1989. Vol. 2. P. 967–70.
26. D'Alessandro A., Kuschner W., Wong H., Boushey H.A., Blanc P.D. Exaggerated responses to chlorine inhalation among persons with nonspecific airway hyperreactivity. Chest. 1996. № 2. P. 331–337.
27. Акимов А.Г., Халимов Ю.Ш., Шилов В.В. Острые производственные отравления хлором и аммиаком: клиника, диагностика, лечение. Современные представления. Экология человека. 2012. 6. С. 25–36.

Отримано/Received 20.05.2021

Рецензовано/Revised 01.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 07.06.2021

O.M. Arustamian, V.S. Tkachyshyn, V.E. Kondratiuk, A.Y. Aleksiiichuk, I.V. Dumka
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Dichloroethane poisoning

Abstract. Diagnosis and treatment of acute poisoning from dichloroethane remain a very urgent task for clinical toxicology and clinical laboratory diagnostics since it belongs to the group of potent poisonous substances, the poisoning from which is the most severe. Dichloroethane belongs to organochlorine compounds and is a volatile liquid with a specific aromatic odor, very soluble in alcohol and fats. This substance is used not only for industrial purposes but also for household purposes. It is used as a raw material for the production of plastics. It has a fragrant odor, promotes ingestion for intoxication. Dichloroethane is produced in huge quantities and is used in the production of polyvinylchloride and other polymeric materials, fumigants, and adhesives. Death can occur even after taking 10–20 ml of dichloroethane. When ingested, the maximum concentration of substances in the blood is reached after 3–4 hours from the moment of taking, and the rate of absorption

increases when taken together with alcohol and fats. Absorbed into the blood, toxic substances accumulate in lipid-rich tissues (brain, liver, omentum, adrenal glands). The toxicity of dichloroethane is due to its metabolism into chloroethanol and monochloroacetic acid, which on the first day determine the clinical picture of a narcotic and depressive effect on the central nervous system and exotoxic shock (at doses exceeding lethal doses), toxic liver dystrophy (on days 2–5), toxic nephropathy, gastrointestinal syndrome. Preventive measures for dichloroethane poisoning include compliance with all safety rules at work and home. Employees of enterprises dealing with this toxic substance must work in rooms with constantly forced ventilation, in industrial filter respirators (gas masks), and protective clothing.

Keywords: dichloroethane; dichloroethane poisoning; ethylene chloride; review

УДК 615.825:616-001.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240705>

Гогія М., Водка М.

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

Вплив надмірної ваги на перебіг механічної травми

Резюме. Огляд літератури присвячено значенню надмірної ваги у постраждалих з тяжкою механічною травмою. Механічна травма залишається важливою медичною та соціальною проблемою людства. Перебіг травми та її наслідки залежать не тільки від особливостей травми, але й від вихідного стану постраждалого. Велике значення мають індивідуальні особливості постраждалого (стать, вік, супутня соматична патологія та ін.) та застосована лікувальна тактика, зокрема своєчасність та обсяг хірургічних втручань. У цьому аспекті заслуговує на увагу роль надмірної ваги, яка є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. За результатами багатьох клінічних досліджень та метааналізів встановлено наявність впливу надмірної ваги та ожиріння на тяжкість окремих ушкоджень, на перебіг посттравматичного періоду, частоту загальних і місцевих ускладнень та летальність. У більшості досліджень встановлено, що ожиріння є маркером негативного прогнозу абдомінальної травми та збільшує ризик тяжких ускладнень і ризик смерті. Ожиріння визнано фактором ризику ранових ускладнень, внутрішньочеревної гіпертензії та абдомінального компартмент-синдрому, гострого ураження нирок, інфекційних ускладнень, частоти тромбозу глибоких вен, тромбоемболії та пневмонії. У постраждалих з ожирінням, які перенесли лапаротомію з приводу абдомінальної травми, виявлено більшу летальність, більшу тривалість стаціонарного лікування, більшу тривалість знаходження у відділенні інтенсивної терапії. Крім цього, ожиріння утруднює здійснення інтервенційних маніпуляцій (встановлення центральних венозних катетерів, інтубація трахеї, штучна вентиляція легень) та оперативних втручань (стабілізація переломів, абдомінальні та торакальні втручання), а також зменшує діагностичну цінність традиційних методів обстеження постраждалих. Негативний вплив надмірної ваги та ожиріння необхідно враховувати під час планування діагностичної та лікувальної тактики, однак це потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: механічна травма; надмірна вага; посттравматичний період; ускладнення; летальність; огляд

Механічна травма протягом багатьох десятиріч залишається важливою медичною та соціальною проблемою людства. В її структурі провідне місце займає травма, отримана під час дорожньо-транспортних пригод (ДТП). Результати дослідження глобального тягаря захворювань, травм і факторів ризику (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study) свідчать, що на цей час, як і протягом останніх 30 років, травма під час ДТП займає перше місце в структурі причин скорочення життя внаслідок стану здоров'я, інвалідності та передчасної смерті серед працездатного населення

[1]. Найбільш тяжким наслідком ДТП є політравма, під якою розуміють поєднані та множинні ушкодження [2]. За даними різних досліджень, летальність при політравмі коливається від 15,9 до 49,5 % [3] та залежить не тільки від особливостей травми, але й від вихідного стану постраждалого. Велике значення мають індивідуальні особливості постраждалого (стать, вік, супутня соматична патологія та ін.) та застосована лікувальна тактика, зокрема своєчасність та обсяг хірургічних втручань. Негативний вплив на перебіг травми має попередня хронічна патологія [4–7].

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

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

Для кореспонденції: Гогія Мадона, асистент кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, медичний факультет, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: m.o.gogia@karazin.ua

For correspondence: Madona Gogiya, Assistant at the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: m.o.gogia@karazin.ua

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

У цьому аспекті заслуговує на увагу роль надмірної ваги у перебігу травми та її наслідків. Надмірна вага та ожиріння є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, актуальність якої в останні десятиріччя збільшується [8, 9]. Поширеність ожиріння залежно від регіону та статі варіює від < 10 до > 30 % [9]. У дослідженні глобального тягаря захворювань серед факторів ризику зменшення тривалості життя збільшення індексу маси тіла (ІМТ) займає провідні позиції. В осіб віком 25–49 років в 1990 р. цей фактор займав 7-ме місце, у 2019 р. його значущість зросла до 3-го місця. В осіб віком 50–74 роки в 1990 р. — 5-те місце, а в 2019 р. — 4-те місце. У загальній популяції значення ІМТ в структурі ризиків змістилось з 16-го місця в 1990 р. до 5-го місця в 2019 р. [10].

У масштабному метааналізі результатів 21 дослідження, що охоплювали майже 3 млн спостережень, встановлено, що ожиріння впливає на механізми та наслідки травм. У постраждалих з ожирінням був менший ризик тупої травми та травми голови, але зростав ризик торакальних і скелетних ушкоджень. Ризик абдомінальної травми суттєво не розрізнявся [11]. В іншому дослідженні показано, що торакальна травма частіше зустрічалась у пацієнтів з ІМТ > 25 кг/м², а термін госпіталізації та тяжкість травми за Injury Severity Score (ISS) збільшувались пропорційно зі збільшенням ІМТ. Це спостерігалось як при високоенергетичній, так й при низькоенергетичній травмі [12]. За даними Н.М. Durgun та співавт. (2016), зі збільшенням ІМТ зростала частота та тяжкість черепно-мозкової травми (ЧМТ), частота торакальної та скелетної травми, мультифокальних ушкоджень, частота госпіталізацій і госпітальна летальність [13]. Але вплив маси тіла постраждалого на особливості травми та її наслідки неоднорідний і залежить від механізму травми. У дослідженні наслідків колотирізованих травм черевної стінки М.В. Bloom та співавт. (2015) виявили, що зі збільшенням ІМТ спостерігалась тенденція до зменшення тяжкості травми, частота проникаючих поранень, ушкоджень вісцеральних органів та потреба в оперативному лікуванні також зменшувались. Серед пацієнтів з ІМТ < 18,5 кг/м² оперовано 67 % постраждалих, з ІМТ > 35 кг/м² — 20 %. Автори вважають, що збільшена маса тіла захищає пацієнтів з колотими ранами живота, що зменшує тяжкість травми та потребу в операції [14]. С.У. Fu та співавт. (2019) встановили, що ожиріння зменшує частоту тупої абдомінальної травми. Ризик ушкодження органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) менше на 11,6 % у постраждалих з ожирінням та, навпаки, зростає на 15,7 % у пацієнтів з недостатньою вагою (ІМТ < 18,5 кг/м²). Ризик операції з приводу ушкодження органів ШКТ у хворих з ожирінням зменшився на 57,3 % [15]. N. Vaughan та співавт. (2017) виявили, що у дітей з ожирінням більше шансів отримати тяжкі ушкодження печінки [16]. Крім цього, у дослідженні V. Hsiao та співавт. (2019) встановлено, що збільшення ІМТ є незалежним предиктором необхідності гастроінтестинальної резекції при проникаючих абдомінальних травмах [17].

Але результати окремих досліджень дуже суперечливі. За даними систематичного огляду та метааналізу

9 досліджень встановлено, що ожиріння є фактором ризику летальності після ДТП (відношення шансів (Odds ratio, OR) 1,89; $p < 0,0001$) та переломів нижніх кінцівок (OR 1,39; $p < 0,0001$), при цьому виявлено протективну дію ожиріння відносно ЧМТ (OR 0,67; $p < 0,0001$). При цьому не виявлено впливу ожиріння на травми живота й таза [18]. В іншому дослідженні, навпаки, встановлено, що ожиріння є маркером негативного прогнозу абдомінальної травми [19] і збільшує ризик тяжких ускладнень та ризик смерті (на 30 %) [20]. Т. Liu та співавт. (2013) дійшли висновку, що ожиріння асоціюється зі збільшенням ризику смерті, тривалим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), зі збільшенням ризику ускладнень, менш значимо — із тривалістю перебування на штучній вентиляції легень (ШВЛ) та терміну госпіталізації [21]. У постраждалих з абдомінальною травмою з ожирінням частіше виникає необхідність в інтенсивному лікуванні та ШВЛ [22]. У пацієнтів з тупою травмою живота не виявлено впливу ожиріння на тяжкість ушкоджень паренхіматозних органів, але відмічене збільшення частоти інтервенцій та збільшення смертності у пацієнтів з травмою печінки зі збільшеним ІМТ, причому ця смертність була обумовлена поєднаною ЧМТ, а не травмою печінки [23].

У нещодавньому дослідженні М. Schieren та співавт. (2019) були вивчені результати лікування 828 постраждалих з тяжкою торакальною травмою залежно від ІМТ. Встановлено, що поєднана абдомінальна травма частіше спостерігалась у пацієнтів з нормальною вагою, а у пацієнтів з ожирінням збільшувалась тривалість ШВЛ, термін перебування у ВІТ та термін госпіталізації. Летальність становила 3,6 % при ІМТ < 25 кг/м², 1,8 % — при ІМТ 25–29,9 кг/м², 4,0 % — при ІМТ > 30 кг/м² [24]. Це збігається з результатами іншого дослідження: у постраждалих з ожирінням, які перенесли лапаротомію з приводу абдомінальної травми, виявлено більшу летальність порівняно з пацієнтами з нормальною вагою (3,7 проти 2,4 %), більшу тривалість стаціонарного лікування (11,1 проти 9,6 дня), більшу тривалість знаходження у ВІТ (3,5 проти 2,3 дня) [25].

Отримано докази збільшення частоти різноманітних ускладнень у постраждалих зі збільшеною вагою або з ожирінням. За результатами аналізу результатів лікування майже 33 тис. постраждалих з тупою травмою встановлено, що патологічне ожиріння збільшує ризик ускладнень (OR 1,8), термін госпіталізації (OR 1,2), тривалість лікування у ВІТ (OR 1,15) та смертність — 3,0 проти 2,2 (OR 1,4) [26]. У жінок з ожирінням ризик ранових ускладнень зростає в 2,5–4 рази, ризик пролежнів — у 4–8 разів [20]. При оцінці ризику інфекційних ранових ускладнень у пацієнтів з проникаючою абдомінальною травмою встановлено, що він зростає зі збільшенням ІМТ, зі збільшенням віку, залежить від локалізації травми (значно зростає при ушкодженнях порожнистих органів), з потребою у переливанні крові [27]. Крім того, ожиріння є одним з факторів ризику внутрішньочеревної гіпертензії та абдомінального компартмент-синдрому у пацієнтів ВІТ, причому величина його відносного ризику була більшою, ніж сепсису, абдомінальної операції та ілеусу (OR

5,1; 2,38; 1,93 та 2,05 відповідно) [28]. За результатами дослідження А. Grigorian та співавт. (2018) дійшли висновку, що не тільки ожиріння, але й збільшення ваги є факторами ризику гострого ураження нирок, а ожиріння — рабдоміолізу [29]. Також збільшується частота легеневих та інфекційних ускладнень [30]. При аналізі факторів ризику гострого пошкодження нирок у постраждалих з тяжкою травмою встановлено, що його розвиток асоціювався зі збільшенням ІМТ від 30 кг/м² та більше (OR 4,72; $p < 0,001$), в меншому ступені з цукровим діабетом (OR 3,26; $p = 0,012$), абдомінальною травмою (Abbreviated Injury Scale (AIS) від 4 балів та більше) (OR 3,78; $p < 0,001$) та з гемотрансфузіями (OR 1,13; $p = 0,004$). При цьому розвиток гострого пошкодження нирок асоціювався зі збільшенням смертності, яка становила 3,8 % за відсутності ниркових ускладнень, зростаючи до 30,4 % тяжких ускладнень [31]. У постраждалих з травмою селезінки збільшення ІМТ > 30 кг/м² виявилось фактором ризику контраст-індукованої нефропатії (OR 3,25). Крім того, мали значення ISS 25 балів та більше (OR 6,08) та зменшення концентрації гемоглобіну через 1 добу після травми до 10 г/дл та менше (OR 3,16). При цьому контраст-індукована нефропатія та цукровий діабет були предикторами смертності (OR 19,04 та 3,43 відповідно) [32].

Слід зазначити, що надмірна вага є досить поширеним явищем і серед дитячої популяції. У дослідженні N. Vaughan та ін. (2017) у 117 постраждалих дітей (віком менше 18 років) ожиріння виявлено у 16 %. У постраждалих з ожирінням спостерігалась більша тяжкість ушкоджень печінки, тяжкість травми за ISS, тяжкість абдомінальної травми за AIS. Автори вважають, що ожиріння є фактором ризику тяжких абдомінальних ушкоджень, особливо ушкоджень печінки, що вони пов'язують зі стеатозом печінки на фоні ожиріння [16]. У дослідженні наслідків педіатричної травми (майже 150 тис. випадків) встановлено, що збільшення ІМТ асоціювалось зі збільшенням летальності, частоти тромбозу глибоких вен, тромбоемболії та пневмонії, а також зі збільшенням тривалості стаціонарного лікування та необхідності застосування ШВЛ [33].

Таким чином, існує багато доказів негативного впливу надмірної ваги та ожиріння на перебіг травм і результати їх лікування. Причини цього негативно-го впливу активно вивчаються. Ожиріння пов'язують з прозапальним станом, який негативно впливає на дихальну та серцево-судинну систему, гемостаз і нирки, призводить до розвитку хронічного запалення та може впливати на імунну відповідь [22]. Вісцеральне ожиріння також пов'язують з гіперліполітичним станом та зі збільшеною секрецією прозапальних цитокінів адипоцитами [34]. Крім цього, погіршення результатів лікування у постраждалих зі збільшеною вагою пов'язують зі збільшеною частотою супутніх захворювань [12].

Можливі і технічні проблеми. Ожиріння утруднює здійснення інтервенційних маніпуляцій (встановлення центральних венозних катетерів, інтубація трахеї, ШВЛ) та оперативних втручань (стабілізація переломів, абдомінальні та торакальні втручання) [35, 36].

Крім того, діагностична цінність традиційних методів обстеження постраждалих з політравмою знижується прямо пропорційно ступеню ожиріння. Чим вищий ступінь ожиріння, тим менший відсоток вірогідності діагностичних прийомів у таких пацієнтів. При наявності ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) значно знизилась інформативність фізикальних методів дослідження (аускультатії, пальпації та перкусії) та інформативність ультразвукового дослідження (чутливість — 70,9 %, специфічність — 81,4 %). Автори вважають, що при підозрі на закриту абдомінальну травму у постраждалих з ожирінням доцільно виконувати лапароскопію [37].

Варто відмітити, що у сучасних рекомендаціях немає окремих рекомендацій із лікування постраждалих внаслідок травми з надмірною вагою. Але встановлено, що у померлих в результаті травми був збільшений ІМТ (28,7 проти 26,9 кг/м², $p < 0,001$) та більша питома вага постраждалих з ожирінням (35,6 та 26,5 %, $p < 0,001$). При цьому частота ускладнень у постраждалих з ожирінням була меншою, якщо вони лікувались в травмоцентрах I–II рівнів [38]. Тому автори вважають, що стабільні постраждалі з тупою травмою живота при наявності збільшеної ваги та ожиріння повинні госпіталізуватися у травмоцентри вищого рівня. Крім цього, потребують корекції й напрямки лікувального впливу.

Вищевикладене свідчить, що надмірна вага та ожиріння є важливим фактором негативного впливу на перебіг абдомінальної травми. У доступній літературі визначення цих станів здійснюється на підставі розрахунку ІМТ, для якого необхідно вимірювання маси тіла та росту постраждалого. Але визначення маси тіла та ІМТ у пацієнтів з тяжкою травмою можливе лише при наявності спеціальних ваг, які є не в кожній лікарні та у ВІТ. Більше того, багато хворих надходять в гемодинамічно нестабільному стані, одразу до операційної. Їх вертикалізація неможлива у зв'язку із поєднаною травмою (скелетна, спинномозкова та ЧМТ), при підозрі на внутрішню кровотечу та в інших ситуаціях. Тому важливо знайти альтернативу, і найбільш перспективною у цьому аспекті є окружність талії (ОТ).

За результатами аналізу ризику скелетної травми залежно від антропометричних даних серед військовослужбовців встановлено, що ОТ є кращим предиктором скелетно-м'язових ушкоджень, ніж ІМТ, особливо в осіб віком 25–34 роки. Критерієм високого ризику автори вважали ОТ у чоловіків > 39 дюймів, у жінок > 36 дюймів, ІМТ > 30 кг/м²; низькій ризик — ОТ у чоловіків < 35 дюймів, у жінок < 32 дюймів; ІМТ < 25 кг/м² [39]. Окружність живота за інформативністю не поступається ІМТ для оцінки ризику травм нижніх кінцівок. Комбіноване застосування ОТ та ІМТ збільшує інформативність [40]. Пороговим значенням величини ОТ для визначення ожиріння визначено > 88 см у жінок та > 102 см у чоловіків [41].

Таким чином, аналіз публікацій, присвячених проблемі надмірної ваги та ожиріння у постраждалих з травмою, дозволяє зробити такі висновки:

1. Надмірна вага й ожиріння мають вплив на тяжкість травми та перебіг посттравматичного періоду.

2. Надмірна вага й ожиріння є незалежними факторами ризику місцевих і загальних ускладнень і летальності постраждалих з механічною травмою та асоціюються зі збільшенням тривалості стаціонарного лікування та перебування у відділенні інтенсивної терапії.

3. Наявність надмірної ваги й ожиріння необхідно враховувати при плануванні діагностичної та лікувальної тактики у постраждалих з механічною травмою.

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

Список літератури

1. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020. 396. 1204–22.
2. Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А. Феномен взаимного отягощения поврежденных при политравме. *Пермский медицинский журнал*. 2016. XXXIII(5). 82–94.
3. Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Шаталин А.В., Левченко Т.В. Госпитальная летальность при политравме и основные направления ее снижения. *Политравма*. 2015. 1. 6–15.
4. Муханов М.Л., Блаженко А.Н., Шевченко А.В., Шхалахов А.К., Олейников Р.Г. Взаимосвязь коморбидности и уровня летальности у пациентов старших возрастных групп с политравмой. *Инновационная медицина Кубани*. 2017. 3(7). 14–20.
5. Guzman-Martinez A.M., Garcia-Rodriguez O., Ramos-Melendez E.O., Guerrios-Rivera L., Rodriguez-Ortiz P. Morbidity and mortality of Hispanic trauma patients with diabetes mellitus. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2020 Aug. 46(4). 887–893. doi: 10.1007/s00068-018-1047-z.
6. Samoborec S., Simpson P., Hassani-Mahmoeei B., Ruseckaite R., Giummarra M., Ayton D., Evans S. Impact of comorbidity on health outcome after a transport-related injury. *Inj. Prev.* 2020 Jun. 26(3). 254–261. doi: 10.1136/injuryprev-2019-043195.
7. Tebby J., Lecky F., Edwards A., Jenks T., Bouamra O., Dimitriou R., Giannoudis P.V. Outcomes of polytrauma patients with diabetes mellitus. *BMC Med.* 2014. 12. 111. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-111>.
8. Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B., Sur P. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 2017. 377. 13–27.
9. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014. 384(9945). 766–81. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60460-8.
10. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020. 396. 1223–49.
11. Stroud T., Bagnall N.M., Pucher P.H. Effect of obesity on patterns and mechanisms of injury: Systematic review and meta analysis. *Int. J. Surg.* 2018 Aug. 56. 148–154. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.05.004.
12. Fatica F., Geraci G., Puzhlyakov V., Modica G., Cajozzo M. The effect of body mass index on chest trauma severity and prognosis. *Ann. Ital. Chir.* 2017 Nov 14. 88(5). 289–391.
13. Durgun H.M., Dursun R., Zengin Y., Özhasenekler A., Orak M., Üstündağ M., Güloğlu C. The effect of body mass index on

trauma severity and prognosis in trauma patients. *Ulus. Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016. 22(5). 457–465. doi: 10.5505/tjtes.2016.93385.

14. Bloom M.B., Ley E.J., Liou D.Z., Tran T., Chung R., Melo N., Margulies D.R. Impact of body mass index on injury in abdominal stab wounds: implications for management. *J. Surg. Res.* 2015 Jul. 197(1). 162–6. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.052.

15. Fu C.Y., Bajani F., Butler C., Welsh S., Messer T., Kamin-sky M. et al. Morbid obesity's silver lining: an armor for hollow viscus in blunt abdominal trauma. *World J. Surg.* 2019 Apr. 43(4). 1007–1013. doi: 10.1007/s00268-018-4872-7.

16. Vaughan N., Tweed J., Greenwell C., Notrica D.M., Langlais C.S., Peter S.D. et al. The impact of morbid obesity on solid organ injury in children using the ATOMAC protocol at a pediatric level I trauma center. *J. Pediatr. Surg.* 2017 Feb. 52(2). 345–348. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.002.

17. Hsiao V., Sim J., Zimmerman A., Stephen A. Obesity may not be protective in abdominal stab wounds. *J. Emerg. Trauma Shock.* 2019 Jul-Sep. 12(3). 168–172. doi: 10.4103/JETS.JETS_41_18.

18. Desapriya E., Giulia S., Subzwari S., Peiris D.C., Turcotte K., Pike I., Sasges D., Hewapathirane D.S. Does obesity increase the risk of injury or mortality in motor vehicle crashes? A systematic review and meta-analysis. *Asia Pac. J. Public Health.* 2014 Sep. 26(5). 447–60. doi: 10.1177/1010539511430720.

19. Brahmabhatt T.S., Hernon M., Siegert C.J., Plauch L., Young L.S., Burke P. Trauma and BMI Mortality. *Curr. Obes. Rep.* 2017 Jun. 6(2). 211–216. doi: 10.1007/s13679-017-0264-9.

20. Glance L.G., Li Y., Osler T.M., Mukamel D.B., Dick A.W. Impact of obesity on mortality and complications in trauma patients. *Annals of surgery.* 2014. 259(3). 576–81. Epub 2013/11/23. 10.1097/sla.0000000000000330.

21. Liu T., Chen J.J., Bai X.J., Zheng G.S., Gao W. The effect of obesity on outcomes in trauma patients: a meta-analysis. *Injury.* 2013 Sep. 44(9). 1145–52. doi: 10.1016/j.injury.2012.10.038.

22. Brahmabhatt T.S., Hernon M., Siegert C.J., Plauch L., Young L.S., Burke P. Trauma and BMI Mortality. *Curr. Obes. Rep.* 2017 Jun. 6(2). 211–216. doi: 10.1007/s13679-017-0264-9.

23. Chen A.K., Jeffcoach D., Stivers J.C., McCullough K.A., Dirks R.C., Boehnke R.J. et al. The impact of obesity on severity of solid organ injury in the adult population at a Level I trauma center. *Trauma Surg. Acute Care Open.* 2019 Jul 12. 4(1). e000318. doi: 10.1136/tsaco-2019-000318.

24. Schieren M., Böhmer A.B., Lefering R., Paffrath T., Wappler F., Defosse J. TraumaRegister DGU. Impact of body mass index on outcomes after thoracic trauma — A matched-triplet analysis of the TraumaRegister DGU®. *Injury.* 2019 Jan. 50(1). 96–100. doi: 10.1016/j.injury.2018.09.051.

25. Fu C.Y., Bajani F., Bokhari M., Tatebe L.C., Starr F., Messer T., Kaminsky M. et al. Obesity is associated with worse outcomes among abdominal trauma patients undergoing laparotomy: a propensity-matched nationwide cohort study. *World J. Surg.* 2020 Mar. 44(3). 755–763. doi: 10.1007/s00268-019-05268-5.

26. Ditillo M., Pandit V., Rhee P., Aziz H., Hadeed S., Bhattacharya B. et al. Morbid obesity predisposes trauma patients to worse outcomes: a National Trauma Data Bank analysis. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014 Jan. 76(1). 176–9. doi: 10.1097/TA.0b013e3182ab0d7c.

27. Durbin S., DeAngelis R., Peschman J., Milia D., Carver T., Dodgion C. Superficial surgical infections in operative abdominal trauma patients: a trauma quality improvement database analysis. *J. Surg. Res.* 2019 Nov. 243. 496–502. doi: 10.1016/j.jss.2019.06.101. Epub 2019 Aug 1. PMID: 313774.

28. Holodinsky J.K., Roberts D.J., Ball C.G., Blaser A.R., Starkopf J., Zygun D.A. et al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2013 Oct 21. 17(5). R249. doi: 10.1186/cc13075.
29. Grigorian A., Gabriel V., Nguyen N.T., Smith B.R., Schubl S., Borazjani B., Joe V., Nahmias J. Black race and body mass index are risk factors for rhabdomyolysis and acute kidney injury in trauma. *J. Invest. Surg.* 2018 Sep 13. 1-8. doi: 10.1080/08941939.2018.1493162.
30. Osborne Z., Rowitz B., Moore H., Oliphant U., Butler J., Olson M., Aucar J. Obesity in trauma: outcomes and disposition trends. *Am. J. Surg.* 2014. 207. 387-92. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.013.
31. Shashaty M.G., Meyer N.J., Localio A.R., Gallop R., Bellamy S.L., Holena D.N. et al. African American race, obesity, and blood product transfusion are risk factors for acute kidney injury in critically ill trauma patients. *J. Crit. Care.* 2012 Oct. 27(5). 496-504. doi: 10.1016/j.jccr.2012.02.002.
32. Hsieh T.M., Tsai T.H., Liu Y.W., Hsieh C.H. Risk factors for contrast-induced nephropathy and their association with mortality in patients with blunt splenic injuries. *Int. J. Surg.* 2016 Nov. 35. 69-75. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.09.007.
33. Witt C.E., Arbabi S., Nathens A.B., Vavilala M.S., Rivara F.P. Obesity in pediatric trauma. *J. Pediatr. Surg.* 2017 Apr. 52(4). 628-632. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.037.
34. Andruszkow H., Veh J., Mommsen P., Zeckey C., Hildebrand F., Frink M. Impact of the body mass on complications and outcome in multiple trauma patients: what does the weight weigh? *Mediators Inflamm.* 2013. 2013. 345702. doi: 10.1155/2013/345702.
35. De Jong A., Molinari N., Pouzeratte Y., Verzilli D., Chanques G., Jung B. et al. Difficult intubation in obese patients: incidence, risk factors, and complications in the operating theatre and in intensive care units. *Br. J. Anaesth.* 2015. 114(2). 297-306. doi: 10.1093/bja/aeu373.

Отримано/Received 18.05.2021

Рецензовано/Revised 03.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2021

Information about authors

Madona Gogiya, Assistant at the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: m.o.gogiya@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7891-6922>

Maksym Vodka, Assistant Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: Vodka.maxim@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3641-0867>

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.

M. Gogiya, M. Vodka

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

Influence of overweight on the course of a mechanical injury

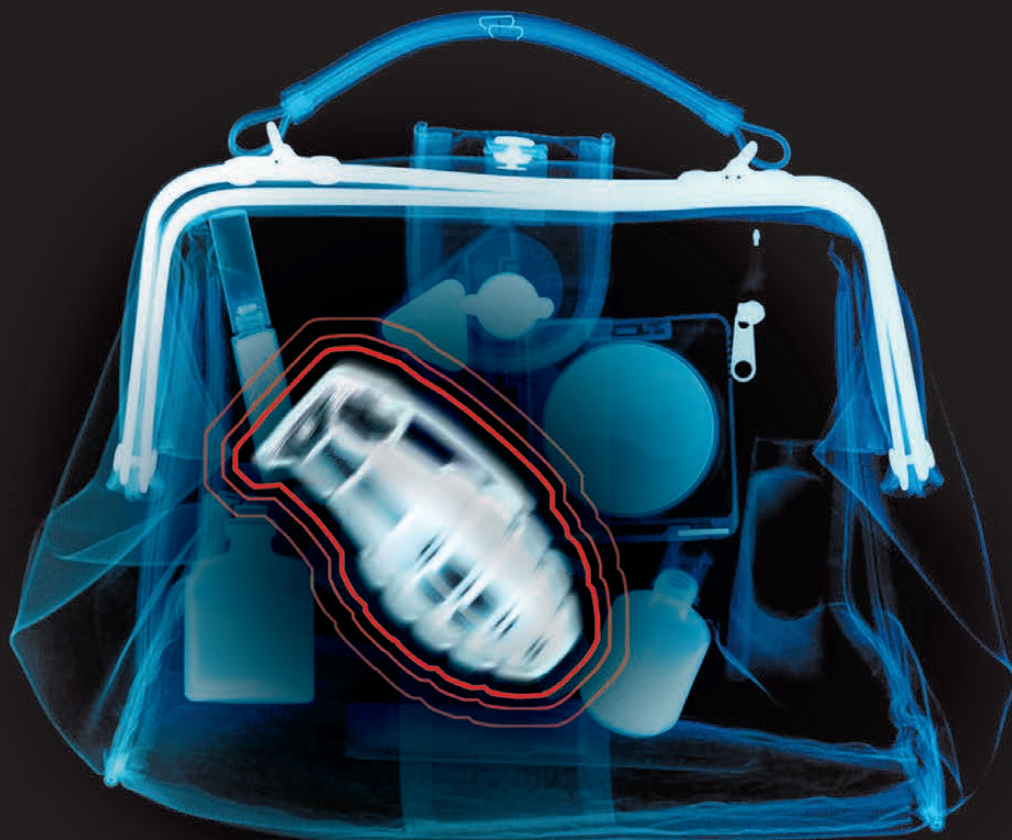
Abstract. A literature review deals with the importance of overweight in victims with severe mechanical injury. Mechanical trauma remains an important medical and social problem for humanity. The course of injury and its consequences depend not only on the nature of the trauma, but also on the initial status of victim. The individual characteristics of the patient (gender, age, concomitant somatic pathology, etc.) and the treatment strategy are of great importance, in particular the timing and extent of surgical interventions. In this aspect, the role of overweight, which is a serious health problem worldwide, deserves attention. Many clinical studies and meta-analyses have shown the impact of overweight and obesity on the severity of certain injuries, the course of the post-traumatic period, the frequency of general and local complications, and mortality. Most studies have found that obesity is a marker of a negative prognosis in abdominal injury, and increases the risk of major complications and death. Obesity has been found to be

a risk factor for wound complications, intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome, acute kidney injury, infectious complications, deep vein thrombosis, thromboembolism and pneumonia. Obese patients who underwent laparotomy for abdominal trauma had higher mortality, longer duration of hospital treatment, and longer duration of stay in the intensive care unit. In addition, obesity impedes interventional manipulations (the placement of the central venous catheter, tracheal intubation, ventilation) and surgical interventions (fracture stabilization, abdominal and thoracic interventions), and reduces the diagnostic value of traditional methods for examination of patients. The negative impact of overweight and obesity should be taken into account when planning diagnostic and treatment strategy, but needs to be further investigated.

Keywords: mechanical injury; overweight; post-traumatic period; complications; mortality; review

ПРОПЕС®

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипових клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



ПРОПЕС® – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу – α -дефенсини і β -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипових клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

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.immunologs.com.ua

IGP
pharm



ЕЛФУНАТ

ЗАХИСТ З
ПЕРШОЇ
КРАПЛІ



Ethylmethylhydroxypyridine succinate

- Антиоксидант¹ • Антигіпоксант¹ •
- Мембранопротектор¹ • Донатор АТФ¹ •

¹ Інструкція препарату Елфунат.

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

Питання та інформація щодо фармаконагляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmaconadzor@biaktina.ua



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

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

www.worldmedicine.ua

УДК 616.12-089.84

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240706>

Гітальчук О.А., Калужа Арчил

Регіональний центр кардіохірургії Одеської обласної лікарні, м. Одеса, Україна

Комбінована терапія Медотиліном/Елфунатом у профілактиці й лікуванні психоневрологічних ускладнень після операцій на відкритому серці

Резюме. При проведенні операцій на відкритому серці в післяопераційному періоді нерідко виникають психоневрологічні ускладнення: інсульт — у 4,8 % випадків, дифузна енцефалопатія — у 12 %, зміни поведінки — у 5–40 %, когнітивні порушення — у 12–79 %, психічні розлади — у 13–64 %. Причинами їх розвитку є дефіцит ацетилхоліну з подальшою дисфункцією холінергічної системи й оксидативний стрес, що виникають унаслідок гіпоксії, гіперперфузії і системної запальної реакції. У зв'язку з цим перспективним напрямком профілактики й лікування психоневрологічних ускладнень вважається призначення препаратів, що відновлюють синтез ацетилхоліну, — холіну альфосцерату (Медотилін), і препаратів, що пригнічують оксидативний стрес, — мексидолу (Елфунат). У дослідженні, проведеному на базі регіонального кардіохірургічного центру Одеської обласної лікарні, було продемонстровано, що комплексне застосування Медотиліну й Елфунату дозволяє зменшити частоту психоневрологічних ускладнень, а також скоротити тривалість лікування в стаціонарі.

Ключові слова: операції на відкритому серці; нейропротекція; Медотилін; Елфунат

На сьогодні основними причинами оперативних втручань на відкритому серці є ішемічна хвороба серця (ІХС) і пов'язані з нею ускладнення, ураження коронарних артерій, клапанні й уроджені пороки серця, гострі й хронічні анеризми грудної аорти [1, 2]. Кардіохірургічні методики операцій на відкритому серці за останні десятиліття значно вдосконалилися й стали безпечнішими. З одного боку, це дозволило знизити кількість тяжких ускладнень і смертність пацієнтів у післяопераційному періоді, з іншого — стало причиною збільшення віку хворих, які направляються на операції. При цьому вік і пов'язана з ним соматична обтяженість є головними факторами ризику післяопераційних ускладнень — серцевої і дихальної недостатності, порушень ритму серця, медіастиніту й психоневрологічної дисфункції [3, 5].

Так, згідно з результатами мультицентрового дослідження M.F. Newman et al. [4], ефект хірургічної реваскуляризації міокарда в пацієнтів з ішемічною хворобою серця є більш вираженим у групі літніх хворих порівняно з пацієнтами відносно молодого віку. Однак саме в літній віковій групі помітно частіше розвиваються психоневрологічні ускладнення, найбільш грізними з яких є інсульт, стійка дифузна енцефалопатія

і післяопераційний делірій. Крім того, більшість дослідників відзначають високу поширеність порушення когнітивних функцій, від якого страждають пам'ять, увага, пізнавальні й розумові здібності, що призводить до зниження якості життя хворого і його соціальної адаптації в післяопераційному періоді [7, 8]. За даними низки авторів, інсульт зустрічається в 4,8 % випадків, дифузна енцефалопатія — у 12 %, зміни поведінки — у 5–40 %, когнітивні порушення — у 12–79 %, психічні розлади — у 13–64 % [2, 6].

З огляду на значну поширеність психоневрологічної дисфункції, а також доведену її роль у розвитку холінергічної недостатності й оксидативного стресу, важливе місце в профілактиці й лікуванні даних ускладнень відводиться патогенетично обґрунтованій терапії, спрямованій на відновлення синтезу ацетилхоліну й пригнічення оксидативного стресу [9].

Класифікація психоневрологічних ускладнень після операцій на серці

У рекомендаціях Американської кардіологічної асоціації (АНА), Американської колегії кардіологів (ACC), Американської асоціації інсульту (ASA) [12] психоневрологічні ускладнення при кардіохірургічних

втручаннях запропоновано розподіляти на 2 типи. До першого типу відносять інсульти, транзиторні ішемічні атаки й фатальні церебральні порушення, до другого — сплутаність свідомості, збудження, дезорієнтацію або судомні напади без ознак локального пошкодження головного мозку, а також дифузні пошкодження головного мозку, що супроводжуються короточасною дезорієнтацією або оборотним зниженням інтелекту й пам'яті, часто вимагають спеціальних методів діагностики. Останні також об'єднують під назвою «післяопераційна когнітивна дисфункція» (ПОКД). Вони супроводжуються порушенням інтелектуальних і психічних функцій, таких як швидкість розуміння й обробки нової інформації, увага, здатність до навчання, стабільність настрою, циркадні ритми. Також при даному виді психоневрологічних ускладнень відзначають погіршення пізнавальної функції, зміни психомоторної діяльності, порушення сну, розвиток особистісних, тривожних і афективних розладів, депресії [2].

Інші автори [13] пропонують виділяти 3 типи неврологічних ускладнень: інсульт, енцефалопатію, у тому числі делірій (клінічний синдром, що розвинувся гостро, який характеризується зміною рівня свідомості, зниженням уваги або дезорганізацією мислення), і ПОКД. Такий варіант поділу психоневрологічних ускладнень є найбільш інформативним, він як враховує патоморфологічну й патофізіологічну структуру ураження головного мозку, наявність порушення свідомості, так і відображає тяжкість даного ураження [14].

Крім того, варіантом класифікації психоневрологічних ускладнень у післяопераційному періоді є їх поділ на минулі, що відзначалися в 88,3 % випадків, і неминущі — в 11,7 % [29].

Причини й механізми розвитку психоневрологічних ускладнень у післяопераційному періоді

Однією з провідних причин розвитку психоневрологічних ускладнень у післяопераційному періоді є дефіцит ацетилхоліну з подальшою дисфункцією холінергічної системи [10]. До патогенетичних механізмів, що можуть призводити до розвитку цих ускладнень, відносять: запальну відповідь організму на хірургічну травму з подальшим розвитком нейрозапалення [24, 25], порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра з подальшим нейрональним ушкодженням [26], порушення церебральної авторегуляції, зниження доставки кисню [22, 23], що передують нейродегенеративним захворюванням [11].

Холінергічний механізм у центральній нервовій системі представлений в основному базальним ядром Мейнерта, імпульси від якого проєктуються на нову кору, і ядром перегородки, що впливає на гіпокамп. Їх активація забезпечує такі важливі функції, як пам'ять, увага, неспання й обробка сенсорної інформації [10]. Мускаринові (М) рецептори в центральній нервовій системі, що більш поширені й відіграють більшу роль порівняно з нікотиновими (Н) рецепторами, в основному представлені постсинаптичними M_1 -рецепторами.

Антагоністична дія на ці рецептори токсинів і деяких препаратів з антихолінергічною активністю призводить до появи таких симптомів, як галюцинації і зміна свідомості [11]. У систематичному огляді С. Fox і співавторів [11] констатують, що в літніх пацієнтів, які приймали антихолінергічні препарати до операції, у післяопераційному періоді значно частіше розвивалися когнітивні порушення й делірій.

У літературі [16, 17] є опис так званого центрального антихолінергічного синдрому — специфічного ускладнення загальної анестезії, що проявляється порушеннями пробудження у формі його уповільнення, різкого психомоторного збудження або вираженого м'язового тремтіння, в основі патогенезу якого лежить гострий дефіцит центральної холінергічної активності. Антихолінергічні препарати, що використовуються в анестезіології та інтенсивній терапії, здебільшого виявляють виборчий антагонізм відносно мускаринових рецепторів (атропін, скополамін), проте деякі мають змішаний механізм дії (антигістамінні препарати, нейрорелептики, трициклічні антидепресанти), у той час як інші знижують секрецію ацетилхоліну (опіати, бензодіазепіни, клонідин).

Відновлення психічного статусу в пацієнтів з післяопераційним делірієм після внутрішньовенного введення інгібітору ацетилхолінестерази, ферменту, що розщеплює ацетилхолін у синаптичній щілині, доводить важливу роль холінергічної недостатності в розвитку психоневрологічних ускладнень. Пригнічення його активності призводить до підвищення концентрації ацетилхоліну, конкурентного зв'язування останнього з M_1 -постсинаптичними рецепторами й відновлення холінергічної активності [18].

Крім того, відзначається реакція холінергічної системи на травму, пов'язану з оперативним втручанням [24]. Протизапальні медіатори активують аферентні волокна п. vagus, сигнали по яких ідуть до дорсальних моторних ядер, а потім через еферентні шляхи блукаючого нерва стимулюють викид ацетилхоліну. Останній, взаємодіючи з нікотиновими α -7-рецепторами на макрофагах та інших запальних клітинах, призводить до пригнічення активності білка NF- κ B (nuclear factor kappa B) [27] — сигнального білка, що бере участь у регуляції запальної реакції, індукції апоптозу й клітинної проліферації. При активації NF- κ B переміщується з цитоплазми в ядро, викликаючи експресію генів синтезу низки ефекторів запалення, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкінів (IL-1 β , IL-6 і IL-18), індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) і циклооксигенази 2-го типу (COX-2) [28]. Відповідно його пригнічення зменшує секрецію цих прозапальних цитокінів [27, 28]. Також встановлено, що вплив ацетилхоліну на макрофаги зменшує їх здатність до проникнення в гіпокамп, що перешкоджає розвитку нейрозапалення [28]. Це так званий холінергічний протизапальний шлях.

Універсальними факторами, що запускають патологічні процеси при операціях на відкритому серці, є зниження доставки кисню до головного мозку й гіпоперфузія, що призводять до ішемічного пошкодження

головного мозку й розвитку післяопераційних психоневрологічних ускладнень [22, 23, 30].

Гіпоксія та ішемія тканин супроводжуються активацією перекисного окиснення ліпідів. Як відомо, до складу клітинних мембран входить велика кількість фосфоліпідів. При появі в мембрані вільних радикалів (ВР) імовірність їх взаємодії з жирною кислотою наростає зі збільшенням числа кратних зв'язків. Оскільки ненасичені жирні кислоти забезпечують мембранам велику рухливість, то їх зміни в результаті процесів перекисного окиснення ліпідів призводять до збільшення в'язкості мембран і часткової втрати бар'єрних функцій.

Найбільш чутливий до гіперпродукції ВР і так званого оксидативного стресу головний мозок. Оксидативний стрес, що призводить до гіперпродукції ВР і деструкції мембран, пов'язаної з активацією фосфоліпазного гідролізу, відіграє в патогенетичних механізмах ішемії мозку особливо значущу роль. У цих випадках основним фактором, що ушкоджує мітохондріальні, плазматичні й мікосомальні мембрани, є високоактивний гідроксильний радикал ОН. Підвищена продукція ВР, що ініціюється при ішемії мозку арахідоновою кислотою, є однією з причин тривалого спазму судин і зриву церебральної авторегуляції, а також прогресування постішемичного набряку й набухання за рахунок дезінтеграції нейронів і пошкодження мембранних насосів. У процесі ішемії внаслідок енергодефіциту знижується активність ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази, каталази й глутатіонпероксидази. Одночасно зменшується кількість практично всіх водо- й жиророзчинних антиоксидантів.

Отже, з огляду на механізм розвитку психоневрологічних ускладнень при операціях на відкритому серці, обов'язковим напрямком їх профілактики й лікування є застосування препаратів, що відновлюють синтез нейромедіатора ацетилхоліну (холіну альфосцерат), і препаратів, що дають антиоксидантний і антигіпоксантичний ефекти, здатні зменшувати глутаматну ексайтотоксичність (мексидол). На українському фармацевтичному ринку вони представлені Медотиліном і Елфунатом (World Medicine), що довели свою ефективність і безпеку в численних клінічних дослідженнях.

Холіну альфосцерат (Медотилін) — доведена ефективність і безпека нейропротекції в умовах операцій на відкритому серці

Холіну альфосцерат (Медотилін) належить до групи нейропротективних лікарських засобів, що чинять центральну холіноміметичну дію. Потрапляючи в організм, холіну альфосцерат розщеплюється на метаболічно захищений холін і гліцерофосфат. Завдяки швидкому підвищенню концентрації в плазмі й електричній нейтральності холіну, що вивільняється при розпаді холіну альфосцерату, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і служить донором для синтезу нейротрансмітера ацетилхоліну в пресинаптичних мембранах холінергічних нейронів. Холіну альфосцерат також чинить дозозалежну стимулюючу дію на виділення

ацетилхоліну з пресинаптичної щілини, демонструючи фармакологічний ефект центрального холіноміметика. У результаті відбувається посилення холінергічної активності за рахунок збільшення синтезу ацетилхоліну і його вивільнення. Холіноміметична активність холіну альфосцерату в людини підтверджена його стимулюючим впливом на секрецію гормону росту [31].

Крім того, у процесі метаболізму холіну альфосцерату вивільняється гліцерофосфат, попередник фосфатидилхоліну — основного компонента нейрональних мембран. Гліцерофосфат активізує синтез фосфоліпідів мембрани нейронів і тим самим підвищує пластичність мембран і функцію рецепторного апарату. На моделі шурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією показана здатність холіну альфосцерату уповільнювати розвиток астрогліозу й перешкоджати руйнуванню фосфорильованих нейрофіламентів, запобігаючи таким чином загибелі нейронів [32].

Холіну альфосцерат є безпосереднім учасником процесів передачі нервових імпульсів у холінергічних нейронах головного мозку, він прискорює відновлення тканини головного мозку й посилює метаболізм центральної нервової системи [31]. Клінічно — відновлює свідомість, справляючи пробуджуючий ефект, покращує когнітивні, емоційні й поведінкові функції.

При цьому його застосування не супроводжується розвитком характерних для даної групи лікарських засобів побічних ефектів, що свідчить про високий профіль безпеки препарату. Зокрема, він не зв'язується з ацетилхоліновими рецепторами, не впливає на активність холінестерази, не втручається в механізми церебральної авторегуляції [32].

Висока клінічна ефективність і добра переносимість холіну альфосцерату були показані при гострих і хронічних порушеннях мозкового кровообігу, нейродегенеративних захворюваннях, черепно-мозкових травмах, а також при кардіохірургічних втручаннях, у тому числі на відкритому серці. У великому дослідженні S.G. Barbagallo et al. [35] були подані результати спостереження за 2058 пацієнтами з гострим порушенням мозкового кровообігу (інсультом або транзиторною ішемічною атакою). Було показано, що застосування холіну альфосцерату сприяє більш швидкому регресу неврологічного дефіциту, вірогідному зменшенню функціонального обмеження повсякденної діяльності й покращанню когнітивних функцій.

L. Parnetti et al. проаналізували результати 13 клінічних досліджень холіну альфосцерату, у тому числі з використанням подвійного сліпого методу, у яких брали участь у цілому 1570 пацієнтів з хворобою Альцгеймера або судинною деменцією [33]. На тлі лікування у хворих вірогідно покращилися стан когнітивних функцій (пам'яті, уваги) і емоційний стан (зниження дратівливості й емоційної лабільності), зменшилася вираженість загальної слабкості й запаморочення. Досліджуваний препарат був безпечний і добре переносився літніми пацієнтами.

У відкритому дослідженні за участю 116 хворих із черепно-мозковою травмою встановлено, що холіну альфосцерат зменшує вираженість клінічних симпто-

мів, послаблює прояви неврологічного дефіциту (в гострому періоді), покращує мнестичні функції, справляє позитивний вплив на кровотік у середній мозковій артерії [34].

У дослідженні М.М. Одинак [36] за участю 49 пацієнтів віком від 42 до 82 років, яким проводились оперативні втручання на серці, було показано, що ступінь приросту ВВ фракції креатинкінази в групі хворих, які отримують холіну альфосцерат, вірогідно нижче — 20 % проти 46 % у контрольній групі. При аналізі виникнення післяопераційних психоневрологічних ускладнень виявлено, що в групі досліджуваного препарату не було зафіксовано жодного випадку ішемічного інсульту, а кількість випадків післяопераційних енцефалопатій становила лише 4,6 %, тоді як у групі контролю ці показники становили 2,3 і 9,4 % відповідно.

Це дозволило авторам дослідження зробити висновок, що холіну альфосцерат істотно знижує несприятливі наслідки інтраопераційної гіпоксії щодо мозкової тканини, що проявляється зменшенням числа ускладнень з боку центральної нервової системи.

Мексидол (Елфунат) — ефективна антиоксидантна й антигіпоксанта дія в умовах операцій на відкритому серці

Мексидол (оксиметилетилпіридину сукцинат, Елфунат) — лікарський препарат, молекула якого складається з двох компонентів: 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину, що чинить антиоксидантну дію, і залишка янтарної кислоти, що забезпечує антигіпоксичний ефект [37, 38]. Мексидол перериває ішемічний каскад, впливаючи на найважливіші його етапи: розлад енергосинтезу, глутаматну ексайтотоксичність і оксидативний стрес. Завдяки універсальному механізму дії препарат може застосовуватися при всіх нозологіях, що супроводжуються ішемією і гіпоксією, але в першу чергу — при ішемії найбільш енерговитратних органів і систем організму — нервової і серцево-судинної [37].

Пряма антиоксидантна активність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину обумовлена наявністю в його молекулі рухомого атома водню, пов'язаного з киснем, тобто за механізмом дії він належить до донаторів протона, що взаємодіє з пероксирадикалами, які утворюються в процесі перекисного окиснення ліпідів [39]. Антигіпоксична активність сукцинату (залишка янтарної кислоти) пов'язана з підтриманням в умовах гіпоксії активності сукцинатоксидазної ланки. Це ФАД-залежна ланка циклу Кребса, яка в умовах гіпоксії пригнічується пізніше від НАД-залежних оксидаз, що дозволяє певний час підтримувати енергопродукцію в клітині за умови наявності в мітохондріях субстрату окиснення в даній ланці — сукцинату (янтарної кислоти).

Останніми роками встановлено, що янтарна кислота може реалізовувати свої ефекти так само, як і ліганд орфанного рецептора GPR91 (кодованого геном SUCNR1), розташованого на мембрані цитоплазми

клітини й сполученого з G-білками. Зв'язування сукцинату зі своїми специфічними рецепторами (GPR91) може запускати каскад біохімічних реакцій, що також підвищують резистентність організму до нестачі кисню [40]. Підвищена кількість сукцинату може утворюватися в процесі низки хімічних реакцій. Наприклад, у головному мозку активізується амінобутиратний шунт (цикл Робертса), у результаті чого з глутамату утворюється янтарна кислота [41]. Крім того, описана можливість утворення сукцинату з фумарату в результаті оборотної реакції циклу Кребса [42].

Також виявлена здатність мексидолу модулювати рецепторні комплекси мембран мозку, зокрема бензодіазепіновий, ГАМК, ацетилхоліновий, посилюючи їх здатність до зв'язування зі специфічними лігандами [43].

Виявлено, що мексидол підвищує вміст полярних фракцій ліпідів (фосфатидилсерину й фосфатидилінозиту) і знижує співвідношення холестерину/фосфоліпідів у біомембранах, зменшує їх в'язкість і збільшує плинність, що свідчить про його ліпідорегулюючі властивості [44]. Показано, що препарат може модулювати активність мембранозв'язаних ферментів: кальційнезалежної фосфодієстерази, аденілатциклази, альдоредуктази, ацетилхолінестерази [45].

У дослідженнях *in vitro* встановлено, що мексидол вірогідно пригнічує як аскорбатзалежне (неферментативне), так і НАДФН2-залежне (ферментативне) залізоіндуковане перекисне окиснення ліпідів у гомогенатах мозку, не впливає на активність 1-ізоферменту глутатіон-S-трансферази й каталази, проте значно підвищує активність Se-залежної глутатіонпероксидази. При вивченні впливу мексидолу на активність NO-синтази виявлено, що досліджуваний препарат не впливає на активність нейрональної, але помірно пригнічує активність індукцйбельної ізоформи [46].

З огляду на дані ефекти мексидолу, і перш за все його здатність пригнічувати вільнорадикальне окиснення ліпідних мембран, пов'язуючи перекисні радикали ліпідів, підвищуючи резистентність організму до дії екстремальних факторів і кисневодефіцитних станів, його ефективність була оцінена в профілактиці й лікуванні оксидативного стресу у хворих на ІХС, оперованих в умовах штучного кровообігу (ШК) [47].

Було обстежено 77 хворих на ІХС, оперованих на відкритому серці в умовах ШК, серед них було 75 осіб чоловічої і 2 — жіночої статі. Значна частина оперованих хворих перебувала у віковій групі від 51 до 60 років. Першу групу становили пацієнти (n = 20), які отримували мексидол у загальній дозі 500 мг на 100–120 мл фізіологічного розчину краплинно дворазово протягом 10–12 хв упродовж 5 днів до і після операції, другу групу — хворі (n = 52), яких не лікували мексидолом.

Результати дослідження показали, що в пацієнтів, які отримували мексидол, зменшується ступінь метаболічних порушень і покращується перебіг післяопе-

раційного періоду, що підтверджується зменшенням кількості операційних і післяопераційних ускладнень, скороченням тривалості штучної вентиляції легенів (ШВЛ) після операції і термінів госпіталізації оперованих хворих.

У дослідженні А.А. Єременко та співавт. [48] у 40 хворих на ішемічну хворобу серця оцінювалася дія мексидолу на ступінь вираженості системної запальної відповіді після операцій реваскуляризації міокарда в умовах штучного кровообігу. Хворі основної групи (n = 20) отримували етилметилгідроксипіридину сукцинат (мексидол) протягом 5 діб до операції, інтраопераційно і протягом 5 діб після операції. Хворі контрольної групи (n = 20) отримували ізотонічний розчин натрію хлориду. Вираженість системної запальної відповіді оцінювали за концентраціями прозапальних цитокінів —IL-6, IL-8, фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) і С-реактивного білка (СРБ). Для оцінки ступеня пошкодження внутрішніх органів досліджували динаміку біохімічних показників — рівні ферментів (аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза, γ -глутамілтранспептидаза, лактатдегідрогеназа, креатинфосфокіназа) і міоглобіну в сироватці крові.

У післяопераційному періоді в обох групах хворих спостерігалася значне збільшення концентрацій IL-6, IL-8, TNF- α , СРБ, проте в основній групі воно було статистично значимо нижчим, ніж у контрольній (p < 0,05). У групі хворих, які отримували мексидол, збільшення рівня ферментів і міоглобіну в сироватці крові після операції було менш вираженим, ніж у групі плацебо (p < 0,05).

Отже, показано, що мексидол знижує вираженість синдрому системної запальної відповіді після операцій реваскуляризації міокарда в умовах штучного кровообігу і чинить органопротекторну дію.

Досвід комплексного застосування препаратів Елфунат (мексидол) і Медотилін (холіну альфосцерат) з метою профілактики й лікування психоневрологічних ускладнень після проведеної операції на відкритому серці зі штучним кровообігом

Комплексне застосування холіну альфосцерату й мексидолу дозволяє забезпечувати процеси нейропротекції і нейропластичності клітин мозку необхідною енергією, а синергізм між компонентами даної комбінації, обумовлений їх дією на різні механізми патологічного процесу, дозволяє посилювати терапевтичний ефект і скорочувати тривалість лікування після операції на відкритому серці. Це було показано в дослідженні, проведеному на базі регіонального центру кардіохірургії Одеської обласної лікарні.

У 2020 році в ньому було виконано 158 операцій на відкритому серці в умовах штучного кровообігу. У 13 % випадків (22 пацієнти) в ранньому післяопераційному періоді спостерігалися психоневрологічні ускладнення, пов'язані із системною запальною відповіддю, можливими мікроемболами, реперфузійними процесами, гіпероксидним пошкодженням. У 96 % вони були представлені (II тип) зниженням інтелектуальної функції, сплутаністю свідомості, порушенням пам'яті, неметаболічними судомними нападами без ознак фокального пошкодження мозку; в 4 % (I тип) — смертю внаслідок інсульту або гіпоксичної енцефалопатії, минулого порушення мозкового кровообігу, ступору або коми. Психоневрологічні ускладнення II типу призводять до значного збільшення часу перебування у відділенні інтенсивної терапії, не дозволяють проводити ранню психофізичну реабілітацію, збільшують ризик розвитку септичних усклад-

Таблиця 1. Час перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії при виникненні психоневрологічних ускладнень типу II (2020 рік)

Вік	Кількість пацієнтів із психоневрологічними ускладненнями типу II, n (%)	Середній час перебування у відділенні інтенсивної терапії — загальний час (год)
50–60	1 (0,63)	72 — 72
60–70	8 (5,06)	96 — 768
70–80	12 (7,59)	132 — 1584
80–85	1 (0,63)	72 — 72
Усього	22 (13,92)	2496

Таблиця 2. Час перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії при виникненні психоневрологічних ускладнень типу II на тлі використання комбінації Елфунат + Медотилін (січень — липень 2021 року)

Вік	Кількість пацієнтів із психоневрологічними ускладненнями типу II, n (%)	Середній час перебування у відділенні інтенсивної терапії — загальний час (год)
50–60	0 (0)	0 — 0
60–70	4 (3,7)	56 — 224
70–80	6 (5,55)	75 — 450
80–85	1 (0,9)	72 — 72
Усього	11 (10,18)	746

нень, а також супроводжуються значними економічними витратами.

Як правило, середній час перебування у відділенні інтенсивної терапії після операції на відкритому серці в неускладнених випадках становить 38 годин. Час перебування в ньому при виникненні психоневрологічних ускладнень II типу наведено в табл. 1.

З 1 січня 2021 року всім пацієнтам після надходження у відділення інтенсивної терапії проводилася в/в інфузія препарату Елфунат 200 мг з повторенням через 12 годин, Медотилін 1000 мг вводився через 3–4 години (при відлученні від апарату ШВЛ), на наступний день — в/в інфузія Елфунату 300 мг 2 рази на день з інтервалами 12 год.

Прооперовано 108 хворих. У 10 % випадків (11 пацієнтів) у ранньому післяопераційному періоді спостерігалися психоневрологічні ускладнення II типу (табл. 2).

Автори дослідження дійшли висновку, що на тлі використання комбінації препаратів Елфунат і Медотилін у пацієнтів після проведеної операції на відкритому серці відзначається значне зменшення кількості психоневрологічних ускладнень II типу і скорочення часу перебування у відділенні інтенсивної терапії. Це дозволяє рекомендувати дану терапію всім пацієнтам при проведенні оперативного втручання на серці, особливо хворим похилого віку.

Висновки

— При проведенні операцій на відкритому серці найбільш часто розвиваються психоневрологічні ускладнення: інсульт зустрічається в 4,8 % випадків, дифузна енцефалопатія — у 12 %, зміни поведінки — в 5–40 %, когнітивна дисфункція — у 12–79 %, психічні розлади — у 13–64 %.

— Причинами розвитку психоневрологічних ускладнень при операціях на відкритому серці є дефіцит ацетилхоліну з подальшою дисфункцією холінергічної системи й оксидативний стрес, що виникає в результаті гіпоксії, гіперперфузії і системної запальної реакції. У зв'язку з цим перспективним напрямком профілактики й лікування психоневрологічних ускладнень вважається призначення препаратів, що відновлюють синтез ацетилхоліну, — холіну альфосцерату (Медотилін), і препаратів, що пригнічують оксидативний стрес, — мексидолу (Елфунат).

— Холіну альфосцерат (Медотилін) належить до групи нейропротективних лікарських засобів, що чинять центральну холіноміметичну дію. Потрапляючи в організм, він розщеплюється на метаболічно захищений холін і гліцерофосфат. Завдяки швидкому підвищенню концентрації в плазмі й електричній нейтральності холін, що вивільняється при розпаді холіну альфосцерату, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і служить донором для синтезу нейротрансмітера ацетилхоліну в пресинаптичних мембранах холінергічних нейронів. Крім того, у процесі метаболізму холіну альфосцерату вивільняється гліцерофосфат, попередник фосфатидилхоліну — основного компо-

нента нейрональних мембран. Гліцерофосфат активізує синтез фосфоліпідів мембрани нейронів і тим самим підвищує пластичність мембран і функцію рецепторного апарату.

— Мексидол (Елфунат) — препарат, молекула якого складається з двох компонентів: 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину, що має антиоксидантну дію, і залишка янтарної кислоти, що забезпечує антигіпоксичний ефект. Пряма антиоксидантна активність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину обумовлена наявністю в його молекулі рухомого атома водню, пов'язаного з киснем, тобто за механізмом дії він належить до донаторів протона, що взаємодіє з пероксидальними радикалами, які утворюються в процесі перекисного окиснення ліпідів. Антигіпоксична активність сукцинату (залишка янтарної кислоти) пов'язана з підтриманням в умовах гіпоксії активності сукцинатоксидазної ланки.

— У дослідженні, проведеному на базі регіонального кардіохірургічного центру Одеської обласної лікарні, було продемонстровано, що комплексне застосування Медотиліну й Елфунату дозволяє зменшити частоту психоневрологічних ускладнень, а також скоротити тривалість лікування в стаціонарі.

Список літератури

1. Хенсли Ф.А., Мартин Д.Е., Гревли Г.П. *Практическая кардиоанестезиология*. М.: МИА, 2008. 1104.
2. Иванов С.В. *Психические расстройства, связанные с хирургическими вмешательствами на открытом сердце. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2005. № 3. 2005.
3. Arrowsmith J.E., Grocott H.P., Reves J.G., Newman M.F. *Central nervous system complications of cardiac surgery*. *Brit. J. Anesth.* 2000. Vol. 84. № 3. P. 378–393.
4. Newman M.F., Mathew J.P., Grocott H.P., Mackensen G.B., Monk T., Welsh-Bohmer K.A. et al. *Central nervous system injury associated with cardiac surgery*. *Lancet*. 2006. 368. 694–703.
5. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Алякян Б.Г., Шумков К.В., Какучая Т.Т., Медресова А.Т., Пак Н.Л., Смирнова Ю.Ю. *Непосредственные результаты хирургического и эндоваскулярного лечения больных ишемической болезнью сердца: периоперационные осложнения, факторы риска, прогноз. Креативная кардиология*. 2001. № 1.
6. Шабалова А.В., Джигладзе Д.Н., Казаков Э.Н., Лагода О.В., Бархатов Д.Ю. *Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования: виды, патогенез, профилактика. Атмосфера. Нервные болезни*. 2004. № 4. С. 9–13.
7. Corr L. A., Stables R. *Managing heart disease*. *Eur. Heart J.* 2003. 5. 43–48.
8. Козлов К.Л., Хубулаева Г.Г., Белевитин А.Б. *Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста*. М.: Изд-во РАМН, 2007.
9. Цыган Н.В. *Мозговая дисфункция после операций коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения*. *Воен.-мед. журн.* 2013. Т. 334. № 11. С. 30–35.
10. Hsieh T.T., Fong T.G., Marcantonio E.R., Inouye S.K. *Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence*. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008. 63(7). 764–772.

11. Fox C., Smith T., Maidment I., Chan W.Y., Bua N., Myint P.K., Boustani M., Kwok C.S., Glover M., Koopmans I., Campbell N. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age and Ageing*. 2014. 43(5). 604-615.
12. Hiratzka L.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease. *Anesth. Analg.* 2010. 111. № 2. 279-315.
13. Carrascal Y., Guerrero A.L. Neurological damage related to cardiac surgery: pathophysiology, diagnostic tools and prevention strategies. Using actual knowledge for planning the future. *Neurologist*. 2010. 16. № 3. 152-164.
14. Goto T., Maekawa K. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery. *J. Anesth.* 2014. 28. № 2. 242-248.
15. Baumgartner W.A. Neuroprotection in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2005. 79. 2254-2256.
16. Barclay L.L., Gibson G.E., Blass J.P. Impairment of behavior and acetylcholine metabolism in TH1 amine deficiency. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1981. 217. 537-543.
17. Andrew H., Buckley N.A. Pharmacological management of anticholinergic delirium: theory, evidence and practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016. 81(3). 516-524.
18. Gamberini M., Bolliger D., Lurati Buse G.A., Burkhart C.S., Grapow M., Gagneux A., Filipovic M., Seeberger M.D., Pargger H., Siegemund M., Carrel T., Seiler W.O., Berres M., Strebel S.P., Monsch A.U., Steiner L.A. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery — a randomized controlled trial. *Critical Care Medicine*. 2009. 37(5). 1762-1768.
19. Bokeriia L.A., Golukhova E.Z., Breskina N.Y. et al. Asymmetric cerebral embolic load and postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery. *Cerebrovasc. Dis.* 2007. Vol. 23. P. 50-56.
20. Borger M.A., Peniston C.M., Weisel R.D. et al. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. Vol. 121. P. 743-749.
21. Futrell N. Pathophysiology of acute ischemic stroke: New concepts in cerebral embolism. *Cerebrovasc. Dis.* 1999. 8. 2-5.
22. Caplan L.R., Wong K.S. et al. Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc. Dis.* 2006. 21. 3. 145-153.
23. Gottesman R.F., Sherman P.M. et al. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke*. 2006. 37. 9. 2306-2311.
24. Warren J.S., Ward P.A. The inflammatory response. *Hematology*. 6th ed. Eds. E. Beutler, B.S. Coller, M.A. Lichtman et al. New York: McGrawHill, 2001. 67.
25. Asimakopoulos G., Thompson R., Nourshargh S. et al. An antiinflammatory property of aprotinin detected at the level of leucocyte extravasation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. 120. 361-369.
26. Светлова Н.Ю. Патофизиология повреждения мозга при операциях с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология*. 2006. 3. 24-27.
27. Lawrence T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2009. 1(6). a001651.
28. Zila I., Mokra D., Kopincova J., Kolomaznik M., Javoraka M., Calkovska A. Vagal-immune interactions involved in cholinergic anti-inflammatory pathway. *Physiological Research*. 2017. 66 (Suppl. 2). 139-145.
29. Nicolini F. Early neurological injury after cardiac surgery: insights from a single centre prospective study. *Acta Biomed.* 2013. Vol. 84. № 1. 44-52.
30. Murkin J.M., Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br. J. Anaesth.* 2009. Suppl. 1. i3-13.
31. Еришова А.К. К вопросу о лечебных свойствах дженериков и оригинальных препаратов на примере центральных холинергических веществ. *РМЖ*. 2011. 29. 1824.
32. Никонов В.В. Коррекция холинергической недостаточности у больных с острой и хронической цереброваскулярной патологией. *Новости медицины и фармации. Неврология*. 2012.
33. Parnetti L., Amenta F., Galla V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech. Ageing Dev.* 2001. Vol. 122. № 16. P. 2041-2055.
34. Даминов В.Д., Германович В.В. Применение Глиатилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму. *Фарматека*. 2007. № 15.
35. Barbagallo S.G. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. *An Italian multicenter clinical trial. Ann. NY Acad. Sci.* 1994. 717. 253-269.
36. Одинак М.М., Вознюк И.А. Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы (нейрометаболическая терапия при патологии нервной системы). СПб.: ВМедА, 2001. С. 63.
37. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейротропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009. 6. 28-31.
38. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012. 112(12). 86-90.
39. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2003. 66(4). 66-70.
40. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии. *Физиологический журнал*. 2013. 59(6). 141-54.
41. Румянцев С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Второй шанс (современные представления об энергетической коррекции). М., 2011. 176 с.
42. Pearl J.M., Hiramoto J., Laks H., Drinkwater D.C., Chang P.A. Fumarate-enriched blood cardioplegia results in complete functional recovery of immature myocardium. *Ann. Thorac. Surg.* 1993. 57. 1636-641.
43. Середин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.Л. и др. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание НЗ диазепамов в мозге инбредных мышей. *Химико-фармацевтический журнал*. 1987. 2. 134-37.
44. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 272 с.
45. Полянский Н.Б., Смирнов Л.Д., Шведова А.А. и др. Ингибирование фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов из сердца кролика оксипиридинами. *Вопросы медицинской химии*. 1983. 28(1). 123-27.
46. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012. 112(2). 35-9.

47. Трубицына Е.С., Князькова Л.Г., Ломиворотов В.В. Применение антиоксиданта Мексидола у больных ИБС при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018. № 2.

48. Еременко А.А., Зюляева Т.П., Егоров В.М., Сидоренко Я.В., Фоминых М.В. Влияние Мексидола на выраженность системного воспалительного ответа у больных при операциях

реvascularизации миокарда в условиях искусственного кровообращения. *Анестезиология и кардиореанимация*. 2008. 1. 67-72.

Отримано/Received 18.05.2021

Рецензовано/Revised 03.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2021 ■

O.A. Hitalchuk, Archil Kaluzha

Regional Center of Cardiosurgery of Odesa Regional Hospital, Odesa, Ukraine

Combined therapy with Medotilin/Elfunat for the prevention and treatment of neuropsychiatric complications after open-heart surgery

Abstract. After open-heart surgery, postoperative neuropsychiatric complications often develop: stroke — in 4.8 % of cases, diffuse encephalopathy — in 12 %, behavior changes — in 5–40 %, cognitive impairment — in 12–79 %, mental disorders — in 13–64 %. The causes of their development are acetylcholine deficiency with subsequent dysfunction of the cholinergic system and oxidative stress, which result from hypoxia, hypoperfusion, and a systemic inflammatory reaction. In this regard, the appointment of drugs that restore the acetylcholine synthesis — choline alfoscerate (Medotilin),

and drugs that suppress oxidative stress — mexidol (Elfunate) is considered a promising direction for the prevention and treatment of neuropsychiatric complications. The study conducted on the basis of the regional cardiac surgery center of the Odessa Regional Hospital demonstrated that the combined use of Medotilin and Elfunate can reduce the frequency of neuropsychiatric complications, as well as reduce the duration of treatment in the hospital.

Keywords: open-heart surgery; neuroprotection; Medotilin; Elfunate

УДК 616.61-002-07-084:[616.381-002-083.98-089.8]-053.9

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240707>

Момот Н.В., Туманська Н.В., Петренко Ю.М., Воротинцев С.І.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Рання діагностика та профілактика гострого пошкодження нирок у пацієнтів похилого віку після ургентної абдомінальної хірургії

Резюме. У зв'язку зі стрімким старінням населення кількість пацієнтів похилого віку швидко зростає. Літні хворі — особлива когорта пацієнтів внаслідок характерних для них фізіологічних та анатомічних вікових змін, тендітності й коморбідності. Одним із загрозливих періопераційних ускладнень у пацієнтів похилого віку є гостре пошкодження нирок (ГПН), яке пов'язане з більш тривалим перебуванням в стаціонарі, підвищенням короткочасної та довгострокової летальності. Незважаючи на постійні зусилля щодо стандартизації визначення ГПН з використанням креатиніну сироватки крові, цей метод має низку недоліків, що обумовлює актуальність пошуків інших діагностичних критеріїв пошкодження нирок. Останнім часом усе більшої популярності набуває визначення біомаркерів (ліпокалін-2, інтерлейкін-18, цистатин С), які можуть бути корисними у ранній діагностиці ГПН. Зважаючи на те, що фільтруюча здатність нирок — єдиний фактор, що визначає концентрацію цистатину С в сироватці крові, цей маркер є найбільш цінним. Перспективним також вважається використання ультразвуку для ранньої діагностики ГПН. Декілька досліджень демонструють, що нирковий резистивний індекс і напівкількісна оцінка ниркового кровотоку добре зарекомендували себе для діагностики стійкого ГПН. Високий рівень смертності та відсутність спеціального лікування підсилюють необхідність профілактики ГПН у літніх людей, основою якої є ретельний клінічний моніторинг зі своєчасною корекцією гіповолемії і гіпотензії. При виконанні інвазивних процедур ризик ГПН можна зменшити, підтримуючи середній артеріальний тиск > 80 мм рт.ст. і гематокрит $> 30\%$, а також забезпечуючи адекватну оксигенацію та відновлення об'єму крові. Призначення препаратів має бути індивідуалізованим шляхом коригування доз відповідно до швидкості клубочкової фільтрації та віку пацієнта. Проте відкритим залишається питання специфічної медикаментозної профілактики ГПН. Ренопротективні властивості дексмететомідину були підтверджені в декілька дослідженнях у кардіохірургії, також в літературі описано певний позитивний вплив пентоксифіліну при лікуванні патології нирок. Даний огляд розкриває тему ГПН у пацієнтів похилого віку в абдомінальній хірургії та зосереджує увагу на питаннях ранньої діагностики і профілактики цього синдрому.

Ключові слова: абдомінальна хірургія; пацієнти похилого віку; гостре пошкодження нирок; огляд

Вступ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, темпи старіння населення прискорюються. Кількість літніх людей у всьому світі зростає швидше, ніж кількість представників усіх інших вікових груп, і до 2030 року становитиме 1,4 млрд чоловік, що на 56 % більше, ніж у 2017 році [1]. У зв'язку зі стрімким старін-

ням населення та розвитком медичних технологій все більше людей похилого віку підлягатимуть хірургічному втручанню.

Незважаючи на стрімкий зріст інновацій в галузі хірургії та анестезіології, відсоток післяопераційних ускладнень і смертності все ще залишається досить високим [2]. Одним із загрозливих періопераційних

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

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

Для кореспонденції: Момот Наталія Вікторівна, аспірант кафедри анестезіології та ІТ, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна; e-mail: vera.gedroyc@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 682-27-66.

For correspondence: Nataliia Momot, PhD student of the Department of Anesthesiology and IT, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky Ave., 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; e-mail: vera.gedroyc@gmail.com; contact phone: +38 (067) 682-27-66.

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

ускладненнь у пацієнтів похилого віку є гостре пошкодження нирок (ГПН), яке пов’язане з більш тривалим перебуванням у стаціонарі, підвищенням короткочасної та довгострокової летальності [3–9].

Актуальність

У звіті V Паризької міжнародної конференції з інтенсивної терапії були наведені дані 11 досліджень поширеності ГПН у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), що становило від 19,2 до 74,5 %. Середній вік хворих у 10 з 11 поданих досліджень був більшим за 60 років [10].

Загальна смертність пацієнтів з гострою нирковою недостатністю залишається близько 50 % і може досягати 80 % у хворих в критичному стані залежно від клінічних умов, супутніх захворювань [11–17]. S.G. Coca та співавт. [18] в своєму метааналізі повідомляють, що гостре пошкодження нирок незалежно пов’язане з довгостроковою смертністю у хворих похилого віку внаслідок того, що близько 28 % літніх пацієнтів не відновлюють ниркову функцію. Проаналізувавши 13 когортних досліджень, автори показали, що у пацієнтів з ГПН скоригований ризик хронічної хвороби нирок (ХХН) був майже в 9 разів вище (об’єднане скориговане відношення ризиків (HR) 8,8, 95% довірчий інтервал (ДІ) 3,1–25,5), а скоригований ризик прогресування до термінальної ниркової недостатності — у 3 рази вище (об’єднаний скоригований HR 3,1, 95% ДІ 1,9–5,0), ніж у пацієнтів без ГПН. K. Asuna та співавт. [19] повідомили, що 18,9 % літніх пацієнтів з ГПН переходять на діалізне лікування і 66,7 % цієї популяції помирають протягом 1 року.

У 2009 році A. Ishani та співат. [20] дослідили вплив гострого пошкодження нирок на подальший розвиток хронічної хвороби нирок. Для оцінки віддалених наслідків гострого пошкодження нирок дослідники порівнювали випадкову вибірку з національної програми медичного страхування в США Medicare з національною базою даних хронічної хвороби нирок США (United States Renal Data System, USRDS). Випадкова вибірка включала 233 803 пацієнтів віком понад 67 років, у яких в анамнезі не було хронічної хвороби нирок або

епізоду гострого пошкодження нирок. У дослідженні було встановлено, що ризик розвитку термінальної ниркової недостатності був у 8 разів вище у пацієнтів з ГПН порівняно з пацієнтами без ГПН або ХХН в анамнезі. Ці дослідження демонструють, що у значної частини пацієнтів з гострим пошкодженням нирок, навіть без ниркової патології в анамнезі, часто відновлюється певний ступінь ниркової функції, але потім відбувається прогресування до пізніх стадій хронічного захворювання нирок [21–23].

Частота гострого пошкодження нирок в абдомінальній хірургії залишається маловивченою, але загрозливою проблемою. За даними багатьох досліджень, поширеність гострого пошкодження нирок в абдомінальній хірургії варіює від 0,8 до 35,3 % [5, 7–9, 24–29], але більшість цих робіт датуються ще до 2011 року. C. Teixeira та співавт. [7] у своєму дослідженні 2014 року виявили виникнення ГПН у 22,4 % пацієнтів після великої абдомінальної хірургії. Середній вік пацієнтів з гострим пошкодженням нирок становив 71,1 року, а пацієнтів без ГПН — 60,6 року. Дослідження 2016 року T.E. Long та співавт. [30] показало, що ГПН ускладнювало 6,8 % усіх лапароскопічних і лапаротомічних операцій на черевній порожнині. У цьому дослідженні брали участь 10 022 пацієнти, середній вік хворих з післяопераційним ГПН становив 69 років. Отже, старечий вік є вагомим фактором ризику розвитку гострого пошкодження нирок після абдомінальної хірургії. Унаслідок характерних вікових змін нирок, через тендітність і високу поширеність таких супутніх захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, захворювання серця та інші, летальність серед пацієнтів похилого віку з гострим пошкодженням нирок дуже висока. Однак дослідження післяопераційного пошкодження нирок у цій групі пацієнтів були утруднені відсутністю єдиних визначень і різних діагностичних критеріїв.

Визначення

Уніфіковане та стандартизоване визначення ГПН має важливе значення для його точної діагностики, прогнозування, а також порівняння досліджень і, отже, важливо як у клінічних, так і в дослідних умовах. У 2004

Таблиця 1. Критерії ниркової недостатності RIFLE й AKIN

Стадія RIFLE	Стадія AKIN	Рівень сироваткового креатиніну	Діурез
Risk (ризик)	1	Збільшення в 1,5–2 рази від вихідного (RIFLE і AKIN), або різке збільшення на $\geq 0,3$ мг% (26 мкмоль/л), або більш ніж в 1,5 раза протягом 6 годин	$< 0,5$ мл/кг • год протягом більш ніж 6 годин
Injury (пошкодження)	2	Збільшення в 2 рази від вихідного	$< 0,5$ мл/кг • год протягом більш ніж 12 годин
Failure (недостатність)	3	Збільшення в 3 рази від вихідного, або збільшення на ≥ 4 мг% (350 мкмоль/л), або різке збільшення на $\geq 0,5$ мг% (44 мкмоль/л) протягом 6 годин	$< 0,3$ мл/кг • год протягом 24 годин або анурія протягом 12 годин
Loss (втрата ниркової функції)		Недостатність функції нирок > 4 тижнів	
Endstage (термінальна ниркова недостатність)		Термінальна ниркова недостатність > 3 місяців	

році гостре пошкодження нирок було визначено класифікацією RIFLE як узагальнене поняття порушення функції нирок — від незначних функціональних змін до термінальної стадії хвороби нирок (табл. 1).

У 2007 році група Acute Kidney Injury Network (AKIN) запропонувала модифіковану версію критеріїв RIFLE, яка була спрямована на підвищення чутливості діагностичних критеріїв ГПН (табл. 1).

У 2012 році, з метою створення єдиного уніфікованого визначення ГПН, організація Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) запропонувала класифікацію гострого пошкодження нирок на основі критеріїв RIFLE та AKIN. KDIGO визначила ГПН як збільшення сироваткового креатиніну (sCr) на 26,5 мкмоль/л протягом 48 годин, або підвищення концентрації креатиніну в 1,5 раза і більше порівняно з вихідним рівнем (якщо такий відомий або передбачається, що це сталося протягом попередніх 7 днів), або об'єм сечі менше 0,5 мл/кг • год за 6 годин. Критерії KDIGO для визначення ГПН, а також його стадії наведені в табл. 2.

Патофізіологія

Традиційно прийнято розділяти причини ниркової недостатності на преренальні, ниркові та постренальні. До преренальних причин відносять гіповолемію, знижений об'єм циркулюючої крові або серцевого викиду, що призводять до гіперперфузії нирок. Ниркові причини включають захворювання ниркових судин, клубочків, канальців або інтерстицію. Причиною постренальної ниркової недостатності є обструкція сечовивідних шляхів. Ця традиційна класифікація забезпечує зручне, але дещо спрощене уявлення про механізми гострого пошкодження нирок, які часто є етапами одного процесу. Тривала ниркова гіперперфузія може призводити до гострого канальцевого некрозу. Гіперперфузія в періопераційному періоді є наслідком гіповолемії, запалення, нейроендокринної реакції на хірургічне втручання та судинорозширювальних і кардіодепресивних ефектів анестезії [8, 31].

У стані низької перфузії нирки можуть демонструвати помітну авторегуляцію, підтримуючи постійний нирковий кровообіг і, отже, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), незважаючи на коливання середнього артеріального тиску (САТ) та об'єму циркулюючої крові. Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і вивільнення ангіотензину II підвищує еферентну артеріолярну резистентність, підтримуючи гломерулярний капілярний тиск. Якщо ниркова гіперперфузія зберігається або зменшується нижче від авторегуляторного діапазону, ендогенні вазоконстриктори, що вивільняються з ниркової симпатичної систе-

ми, призводять до вазоконстрикції аферентної артерії. Це значно зменшує нирковий кровообіг, приводячи до ішемії ниркових канальців і зниження швидкості клубочкової фільтрації [32].

Авторегуляцію нирок також можна порушити за допомогою деяких лікарських засобів, наприклад нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Вони пригнічують фермент циклооксигеназу та блокують вироблення ниркових простагландинів. Фізіологічна роль різних класів ниркових простагландинів полягає в регуляції ниркового кровотоку та швидкості гломерулярної фільтрації, а також у їх впливі на ренін-ангіотензинову систему, реабсорбцію води та виведення натрію та калію. Блокування нестероїдними протизапальними препаратами синтезу простагландинів на фоні постійної ниркової гіперперфузії призводить до звуження аферентних та еферентних артеріол ангіотензином II (рис. 1). Унаслідок цього зменшуються нирковий перфузійний тиск і швидкість клубочкової фільтрації [32, 33].

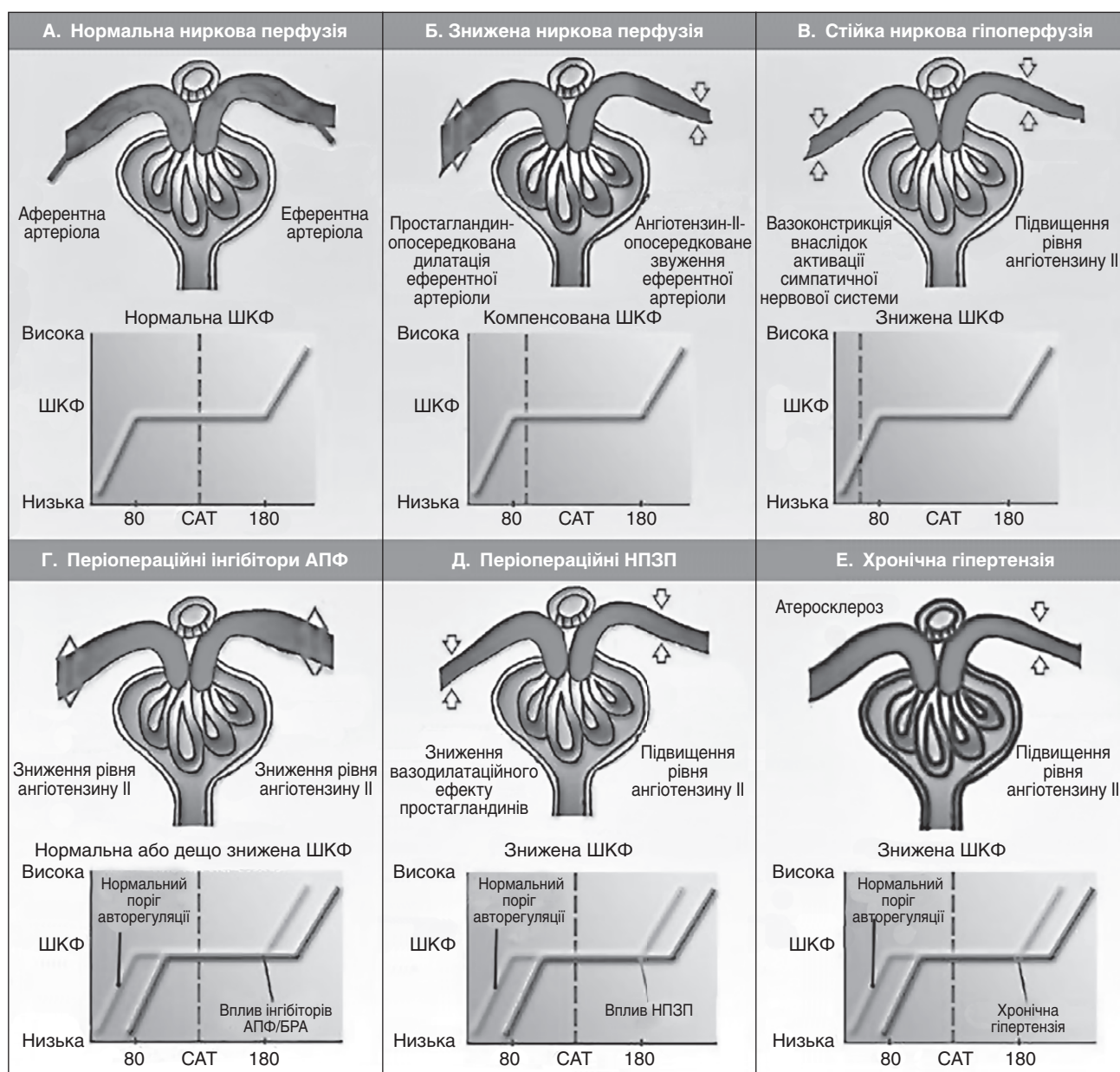
Діагностика

Незважаючи на постійні зусилля щодо стандартизації визначення ГПН з використанням sCr, цей метод має низку недоліків. Так, маніфестація ГПН може бути ще до того часу, коли діагноз буде встановлено стандартними лабораторними методами. Крім того, на sCr можуть впливати такі фактори, як перевантаження об'ємом, харчування, стероїди, травми м'язів. Отже, питання ранньої діагностики ГПН все ще залишається відкритим.

Останнім часом все більшої популярності набуває визначення біомаркерів ГПН, таких як ліпокалін-2, інтерлейкін-18 та цистатин С, які можуть бути корисними у ранній діагностиці гострого пошкодження нирок [34–36]. Зважаючи на те, що фільтруюча здатність нирок є єдиним фактором, що визначає концентрацію цистатину С в сироватці крові, цей маркер є найбільш цінним. Цистатин С — це білок, синтез якого в організмі є постійним та практично не залежить від антропометричних параметрів: статі, віку, маси тіла і м'язової маси. Цей білок має такі властивості: з постійною швидкістю синтезується всіма клітинами організму, що містять ядра, вільно фільтрується через клубочкову мембрану та повністю метаболізується в нирках, не секритується проксимальними нирковими канальцями. Метааналіз Z. Yong та співавт. [34], який включав 30 досліджень з 2004 по 2015 рік, показав високу діагностичну та прогностичну цінність цистатину С, але він не включав жодного дослідження в абдомінальній хірургії. Лише одне дослідження стосувалося хворих похилого віку та встановило зв'язок між рівнем цистатину С та підвищеним ризиком смерті та серцево-судинних подій [36, 37].

Таблиця 2. Критерії класифікації KDIGO при гострому ураженні нирок

Стадія	Креатинін сироватки	Виведення сечі
1	Зростання базового рівня в 1,5–2 рази за 7 днів	< 0,5 мл/кг • год протягом 6–12 годин
2	Базове збільшення в 2–3 рази	< 0,5 мл/кг • год протягом ≥ 12 годин
3	≥ 4 мг/дл, або підвищення базового рівня в 3 рази, або початок замісної терапії нирок	< 0,3 мл/кг • год протягом ≥ 24 години або анурія ≥ 12 годин



- А. Нормальний клубочковий кровотік з нормальною ШКФ.
- Б. Інтраопераційне зниження перфузійного тиску в межах авторегуляторного діапазону внаслідок впливу анестезії, гіпотензії або гіповолемії. Нормальна ШКФ підтримується за рахунок простагландин-опосередкованої дилатації аферентної артеріоли і опосередкованої ангіотензином II вазоконстрикції еферентної артеріоли.
- В. Стале зниження ниркового перфузійного тиску нижче від авторегуляторного діапазону. Це можна побачити інтраопераційно при тривалій системній гіпотензії або тяжкій гіповолемії, внаслідок кровотечі і крововтрати. У цьому стані ендogenousні вазоконстриктори, що вивільняються нирковими симпатичними нервами, збільшують опір аферентних артеріол, що призводить до швидкого зниження ШКФ і зниження ниркового кровотоку. Зрештою це призводить до пошкодження клітин канальців і загибелі клітин.
- Г. Ефект інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА). Блокада ангіотензину II знижує опір як аферентної, так і еферентної артеріоли, значно сильніше розширюючи еферентну артеріолу.
- Д. Зниження ШКФ при використанні НПЗП внаслідок блокади вазодилатаційних ефектів простагландину.
- Е. Вплив хронічної гіпертензії на артеріоли, в першу чергу на аферентні. Хронічна гіпертонія призводить до потовщення стінок артеріол і звуження просвіту — процесу, відомому як артеріосклероз. Це призводить до недостатнього кровотоку через клубочки і може викликати клубочкову й тубулоінтерстиціальну ішемію. Стани, які відображаються в Г–Е, можуть сприяти розвитку «нормотензивного» періопераційного гострого пошкодження нирок.

Рисунок 1. Взаємозв'язок клубочкової фільтрації та клубочкового кровотоку (адаптовано за [32])

Ультразвукова діагностика як метод ранньої діагностики

Перспективним вважається використання ультразвуку для ранньої діагностики гострого пошкодження нирок. В оглядовій статті С. Hobson та співавт. [38] повідомляється про нирковий резистивний індекс (RRI), який вимірюється за допомогою ультразвукового доплера та відображає опір потоку в мікроциркуляторному руслі (рис. 2). Він кількісно визначає зміни як ниркового судинного опору, так і податливості судин, а підвищення RRI пов'язано з підвищеним ризиком розвитку ГПН [39].

Ще одним методом оцінки ниркового кровотоку за допомогою доплера є напівкількісна оцінка перфузії нирок (Semi-quantitative perfusion, SQP), наведена в табл. 3.

Індекс резистентності та напівкількісна оцінка ниркової перфузії показали багатообіцяючі результати для прогнозування стійкого гострого пошкодження нирок у попередніх дослідженнях [40, 41].

Декілька досліджень показали, що нирковий резистивний індекс прогнозує не тільки розвиток ГПН, але і його тяжкість [39, 42]. Свою прогностичну цінність RRI показав і для пацієнтів після великих травматологічних операцій, його підвищення було вірогідно пов'язано з розвитком ГПН [43]. Але, зважаючи на невелику вибірку, необхідні подальші дослідження. М. Boddi та співавт. [44] виявили, що високі значення RRI при діагнозі гострого пошкодження нирок строго і незалежно пов'язані зі смертністю у ВІТ і стійким ГПН при виписці з ВІТ. Нирковий резистивний індекс,

вимірюваний при надходженні пацієнтів до ВІТ та в динаміці через 24 години інтенсивної терапії можуть прогнозувати смертність від ГПН [45, 46].

М. Darmon та співавт. [41] провели дослідження щодо ефективності ниркового резистивного індексу та напівкількісної оцінки ниркової перфузії як інструментів для визначення короткострокового ниркового прогнозу у тяжкохворих пацієнтів. Вибірка включала 351 хворого, яким була виконана ниркова доплерографія при надходженні до ВІТ. За їх результатами, RRI і SQP статистично пов'язані з виникненням гострого пошкодження нирок, але ці показання погано підходять для прогнозування стійкого ГПН на 3-й день захворювання або необхідності замісної ниркової терапії.

D. Schnell та співавт. [47] провели дослідження, основна мета якого полягала в порівнянні якості визначення RRI та SQP молодшими та старшими ординаторами ВІТ. Під час цього дослідження RRI і напівкількісна оцінка добре зарекомендували себе для діагностики стійкого ГПН. Автори дійшли висновку, що короткий курс ниркової доплерографії дозволив недосвідченим ординаторам ефективно оцінити ниркову перфузію з хорошою надійністю порівняно з досвідченими колегами. Крім того, дослідження виявило добру діагностичну ефективність як доплерівського RRI, так і SQP для оцінки ниркової перфузії в прогнозуванні короткострокової оборотності ниркової дисфункції.

Фактори ризику ГПН у літніх пацієнтів

Фактори ризику виникнення ГПН у людей похилого віку можна розподілити на три групи: пов'язані з віковими змінами нирок, вторинні до супутніх захворювань літнього віку та пов'язані з медичним втручанням [48, 49].

Фактори ризику, пов'язані з віковими змінами нирок

З віком нирки атрофуються й перестають виконувати свої основні функції, настає старечий нефросклероз, що включає гломерулосклероз, атрофію каналців, інтерстиціальний фіброз та атеросклероз. Морфологічні й анатомічні зміни призводять до зниження функціонального резерву нирок, що підвищує ризик виникнення ГПН [48].

З віком також збільшується клітинний апоптоз в нирках, призводячи до зниження кількості функціонуючих нефронів. Це сприяє зниженню швидкості клубочкової фільтрації і кліренсу креатиніну, що викликає зменшення ниркового функціонального резерву, і, як наслідок, нирки стають більш сприйнятливими до ГПН [49].

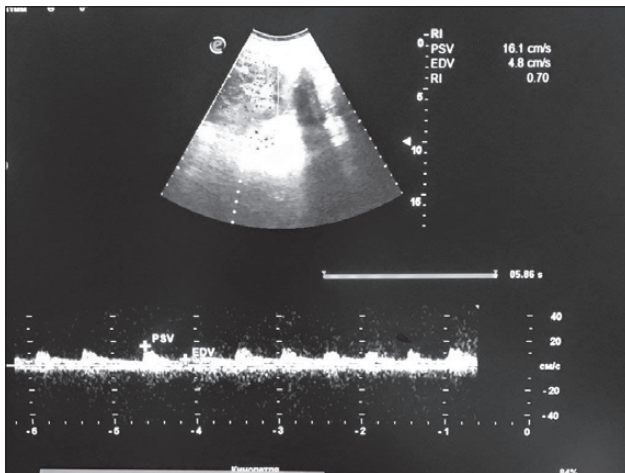


Рисунок 2. RRI у хворій 77 років, перша доба після операції з приводу сегментарного тромбозу тонкого кишечника (власні дані)

Таблиця 3. Кольоровий доплер для напівкількісної оцінки ниркової перфузії [40]

Ступінь	Якість ниркової перфузії, оцінена за допомогою кольорового доплера
0	Судини не ідентифікуються
1	Мала кількість судин в ділянці миски
2	Судини в ділянці миски та міжчасткові судини в більшій частині ниркової паренхіми
3	Ниркові судини ідентифікуються до дугоподібних артерій у всьому полі зору

Фактори ризику, пов'язані з супутніми захворюваннями

Існує кілька основних супутніх захворювань, що сприяють розвитку ГПН у людей похилого віку. Серед них виділяють артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет (ЦД), серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок.

Підвищений артеріальний тиск призводить до зниження еластичності судинної стінки, її проліферації, внаслідок чого виникає стеноз судинного просвіту та знижується нирковий кровотік, що робить нирку сприйнятливою до виникнення ГПН [49, 50]. За тим же механізмом ендотеліального пошкодження АГ призводить до утворення атероматозних бляшок, які зменшують кровопостачання нирок за рахунок зменшення просвіту судини і пошкодження механізмів саморегуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [49].

Інша поширена супутня патологія, яка істотно підвищує ризик виникнення ГПН, — цукровий діабет. Близько 20–30 % літніх людей хворіють на ЦД, який призводить до розвитку діабетичної нефропатії. Первинним є пряма токсична дія глюкози на стінку ниркових судин, що призводить до мікроінфарктів, зменшення кількості нефронів і зниження ниркового функціонального резерву. Крім того, діабетична гіперглікемія викликає утворення вторинних шляхів метаболізму глюкози, таких як неферментативне глікозилювання та шлях поліолів, у процесі якого надлишок глюкози відновлюється до сорбітолу, який потім окиснюється до фруктози. Метаболіти неферментативного глікозилювання викликають порушення в продукції компонентів позаклітинного матриксу, що призводять до оклюзії клубочків. Сорбітол, проміжний продукт шляху поліолів, не здатний проникати крізь клітинну мембрану. Накопичення сорбітолу в клітинах провокує гіперосмотичний стрес і подальше пошкодження клітин [49, 50].

Серцева недостатність характеризується такими гемодинамічними змінами, як недостатній серцевий викид та підвищення легеневого й системного венозного тиску, що призводить до зниження ниркової перфузії [33].

Рак, який все частіше зустрічається в літньому віці, являє собою важливий фактор ризику або через наявність пухлин, здатних перешкоджати виведенню сечі по сечовивідних шляхах, або через необхідність хіміотерапії для його лікування, яка часто є нефротоксичною. Крім того, ракові клітини можуть виробляти запальні цитокіни, які відіграють важливу роль в патології ГПН [49].

Фактори ризику, пов'язані з медичними процедурами

Основними причинами ятрогенного ГПН є використання контрастів і нефротоксичних препаратів [49, 51–53].

Люди похилого віку зазвичай проходять велику кількість досліджень, для яких необхідно використання нефротоксичного контрасту. Рентгено-

графічний контраст не тільки напряму пошкоджує каналіці, але й змінює ниркову перфузію і внутрішньониркову гемодинаміку. Крім того, люди похилого віку постійно використовують ліки, такі як протизапальні препарати та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. Ці препарати можуть порушувати ниркову авторегуляцію та сприяти виникненню ГПН [49, 51].

Профілактика гострого пошкодження нирок

Високий рівень смертності і відсутність спеціального лікування підсилюють необхідність ефективної профілактики ГПН у літніх людей. Основними використовуваними стратегіями є: ретельний клінічний моніторинг, контроль електролітів, баланс і корекція таких факторів, як гіповолемія і гіпотензія. При виконанні інвазивних процедур ГПН можна запобігти шляхом підтримання середнього артеріального тиску > 80 мм рт.ст., гематокриту > 30 %, адекватної оксигенації і відновлення об'єму крові [12, 49, 54]. Також рекомендується індивідуалізувати лікування у ВІТ шляхом коригування доз препарату відповідно до ШКФ та віку пацієнта.

У 2017 році вийшли у світ оновлені рекомендації Європейського товариства інтенсивної терапії «Профілактика гострого пошкодження нирок і захист ниркової функції у відділенні інтенсивної терапії» [55]. Автори стверджують, що ці рекомендації стосуються головним чином критично хворих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та можуть застосовуватися у хірургічних пацієнтів з високим ризиком розвитку ГПН. Але все одно залишається безліч спірних питань, перш за все питання інфузійної терапії [54, 55].

Гіповолемія є одним із механізмів преренального компонента гострого пошкодження нирок внаслідок зниження серцевого викиду, артеріального тиску та перфузії. Кілька досліджень у критично хворих пацієнтів показали, що перевантаження об'ємом пов'язане з набряком органів, що призводить до розвитку ГПН і погіршення раніше існуючого ГПН [55, 56]. Це явище можна пояснити перевантаженням серця рідиною, що призводить до зниження серцевого викиду та збільшення ниркової венозної гіпертензії, венозного застою та зниження ниркового перфузійного тиску. Супутня патологія серцево-судинної системи, яка притаманна хворим похилого віку, робить гіперволемію ще більш небезпечною для цієї когорти пацієнтів. Гіперволемія та набряки призводять до підвищення внутрішньочеревного тиску, як наслідок, виникає венозний застій у паренхімі нирок, збільшуючи нирковий судинний тиск. Декілька досліджень показали, що перевантаження рідиною не тільки незалежно пов'язане зі смертністю у пацієнтів з ГПН, але й призводить до затримки його діагностики [57–59]. F. Garzotto та співавт. [57] провели багатоцентрове дослідження, яке включало 1734 пацієнтів ВІТ терапевтичного профілю. У своєму дослідженні вони продемонстрували, що у тяжкохворих пацієнтів ступінь і швидкість накопичення рідини є незалежними факторами ризику смерті у ВІТ, а по-

рушення балансу рідини передую діагнозу ГПН та йде за ним. С. Amendola та співавт. [60] у своєму дослідженні продемонстрували, що цільова інтенсивна терапія, спрямована на максимальне збільшення доставки кисню за допомогою інфузії рідини, трансфузії еритроцитів та введення добутаміну пацієнтам у ВІТ, не продемонструвала значних переваг. Між групою цільової терапії та контрольною групою не спостерігалось значних відмінностей в зміні рівня креатиніну сироватки ($p = 0,96$), збереженні гострого пошкодження нирок після 72 годин ($p = 0,064$) або необхідності замісної ниркової терапії ($p = 0,82$).

Відкритим залишається питання медикаментозної профілактики ГПН. Цікавими є дані щодо використання седативних препаратів з метою профілактики ГПН. Незважаючи на так званий «синдром інфузії пропофолу», який може призвести до рабдоміолізу та пошкодження нирок, недавні дослідження показали зниження ризику розвитку ГПН і потреби в замісній нирковій терапії у критичних хворих, яким призначали пропофол, порівняно з мідазоламом [61]. Y.C. Yoo та співавт. [62] у дослідженні, яке включало 112 пацієнтів, продемонстрували меншу частоту ГПН і значно нижчі рівні цистатина С в групі, що одержувала пропофол, порівняно з групою, що одержувала севофлуран.

Дексмететомідин останнім часом набув популярності завдяки седативному, анагетичному та анкіолітичному ефектам. Дослідження на тваринах продемонстрували цитопротективні властивості дексмететомідину при ішемії нирок та інгібування апоптозу проксимальних каналців, спричиненого гіпоксією, також він викликав діурез за рахунок зниження секреції вазопресину, посилення ниркового кровотоку і, отже, клубочкової фільтрації [63–65]. Ренопротективні властивості дексмететомідину були підтверджені у декілька дослідженнях в кардіохірургії, в яких було продемонстровано значне зниження інцидентності ГПН при використанні дексмететомідину під час та після операцій на серці [66–69] та дозозалежне зниження маркера NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) при його використанні для післяопераційної седатії [68]. Перспективним є вивчення його впливу на зниження інцидентності гострого пошкодження нирок в абдомінальній хірургії.

У літературі описано певний позитивний вплив пентоксифіліну при лікуванні патології нирок. М. Renke та співавт. [70] у 2010 році в плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні продемонстрували його користь при хронічних захворюваннях нирок. За їх даними, пентоксифілін стабілізує ниркову функцію і швидкість клубочкової фільтрації, допомагає знизити протеїнурію, одночасно знижуються маркери запалення, такі як фактор некрозу пухлини α , високочутливий С-реактивний білок та рівень інтерлейкіну-6, що відображає ослаблення запального ушкодження нирок. К. Barkhordari та співавт. [71] повідомляють про зниження рівня sCr у пацієнтів з ГПН при використанні пентоксифіліну, але, зважаючи на малу кількість вибірок, є потреба у подальших дослідженнях.

Висновки

Гостре пошкодження нирок є поширеним післяопераційним ускладненням, яке пов'язане з несприятливими наслідками у пацієнтів, включаючи смерть. Пацієнти похилого віку є особливою когортою пацієнтів, у яких ризик виникнення післяопераційного гострого пошкодження нирок значно вищий. Рання діагностика — запорука успішної профілактики та лікування гострого пошкодження нирок. Як гіповолемія, так і гіперволемія можуть стати причинами гострого пошкодження нирок, отже, стратегія інфузійної терапії може мати вирішальне значення. Пошук більш ранніх і специфічних біомаркерів, методів ранньої діагностики та ранньої профілактики є ділянками подальших інтенсивних досліджень.

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

Список літератури

1. Dey A.B. World report on ageing and health. *Indian J. Med. Res.* 2017. 145(1). 150-151. doi: 10.4103/0971-5916.207249.
2. Brinson Z., Tang V.L., Finlayson E. Postoperative Functional Outcomes in Older Adults. *Curr. Surg. Rep.* 2016. 4(6). 21. doi: 10.1007/s40137-016-0140-7.
3. Rewa O., Bagshaw S.M. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014. 10(4). 193-207. doi: 10.1038/nrneph.2013.282.
4. Kork F., Balzer F., Spies C.D. et al. Minor Postoperative Increases of Creatinine Are Associated with Higher Mortality and Longer Hospital Length of Stay in Surgical Patients. *Anesthesiology.* 2015. 123(6). 1301-1311. doi: 10.1097/ALN.0000000000000891.
5. Cho E., Kim S.C., Kim M.G., Jo S.K., Cho W.Y., Kim H.K. The incidence and risk factors of acute kidney injury after hepatobiliary surgery: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2014. 15. 169. Published 2014 Oct 23. doi: 10.1186/1471-2369-15-169.
6. Hobson C., O'zragat-Baslanti T., Kuxhausen A. et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Ann. Surg.* 2015. 261(6). 1207-1214. doi: 10.1097/SLA.0000000000000732.
7. Teixeira C., Rosa R., Rodrigues N. et al. Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis. *Crit. Care Res. Pract.* 2014. 2014. 132175. doi: 10.1155/2014/132175.
8. Gameiro J., Fonseca J.A., Neves M., Jorge S., Lopes J.A. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Ann. Intensive Care.* 2018. 8(1). 22. Published 2018 Feb 9. doi: 10.1186/s13613-018-0369-7.
9. Biteker M., Dayan A., Tekke in A. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery. *Am. J. Surg.* 2014. 207(1). 53-59. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.04.006.
10. Bellomo R., Ronco C., Mehta R.L. et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann. Intensive Care.* 2017. 7(1). 49. doi: 10.1186/s13613-017-0260-y.
11. Medeiros P., Nga H.S., Menezes P., Bridi R., Balbi A., Ponce D. Acute kidney injury in septic patients admitted to emergency clinical room: risk factors and outcome. *Clin. Exp. Nephrol.* 2015. 19(5). 859-866. doi: 10.1007/s10157-014-1076-9.

12. Oweis A.O., Alshelleh S.A. Incidence and outcomes of acute kidney injury in octogenarians in Jordan. *BMC Res. Notes*. 2018. 11(1). 279. Published 2018 May 8. doi: 10.1186/s13104-018-3397-3.
13. Yao H.K., Omer Binan A.Y., Konan S.D., N'Da K.J., Diopoh S.P. Mortality in the elderly with acute kidney injury in an internal medicine department in Abidjan, Cote D'Ivoire. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2018. 29(2). 414-421. doi: 10.4103/1319-2442.229267.
14. Rosner M.H., La Manna G., Ronco C. Acute Kidney Injury in the Geriatric Population. *Contrib. Nephrol.* 2018. 193. 149-160. doi: 10.1159/000484971.
15. Chawla L.S., Bellomo R., Bihorac A. et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017. 13(4). 241-257. doi: 10.1038/nrneph.2017.2.
16. Lewington A.J., Cerdá J., Mehta R.L. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013. 84(3). 457-467. doi: 10.1038/ki.2013.153.
17. Hoste E.A., Bagshaw S.M., Bellomo R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015. 41(8). 1411-1423. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7.
18. Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012. 81(5). 442-448. doi: 10.1038/ki.2011.379.
19. Acuna K., Costa E., Grover A., Camelo A., Santos Júnior R. Características clínico-epidemiológicas de adultos e idosos atendidos em unidade de terapia intensiva pública da Amazônia (Rio Branco, Acre). *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2007. 19(3). 304-309.
20. Ishani A., Xue J.L., Himmelfarb J. et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. 20(1). 223-228. doi: 10.1681/ASN.2007080837.
21. Chawla L.S., Kimmel P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012. 82(5). 516-524. doi: 10.1038/ki.2012.208.
22. Chawla L.S., Eggers P.W., Star R.A., Kimmel P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2014. 371(1). 58-66. doi: 10.1056/NEJMr1214243.
23. Pannu N. Bidirectional relationships between acute kidney injury and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013. 22(3). 351-356. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835fe5c5.
24. Bell S., Davey P., Nathwani D. et al. Risk of AKI with gentamicin as surgical prophylaxis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. 25(11). 2625-2632. doi: 10.1681/ASN.2014010035.
25. Correa-Gallego C., Berman A., Denis S.C. et al. Renal function after low central venous pressure-assisted liver resection: assessment of 2116 cases. *HPB (Oxford)*. 2015. 17(3). 258-264. doi: 10.1111/hpb.12347.
26. Kambakamba P., Slankamenac K., Tschuor C. et al. Epidural analgesia and perioperative kidney function after major liver resection. *Br. J. Surg.* 2015. 102(7). 805-812. doi: 10.1002/bjs.9810.
27. Sun L.Y., Wijeyesundera D.N., Tait G.A., Beattie W.S. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2015. 123(3). 515-523. doi: 10.1097/ALN.0000000000000765.
28. Tomozawa A., Ishikawa S., Shiota N., Cholvisudhi P., Makita K. Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery: an historical cohort study. *Can. J. Anaesth.* 2015. 62(7). 753-761. doi: 10.1007/s12630-015-0397-9.
29. Vaught A.J., Ozrazgat-Baslanti T., Javed A., Morgan L., Hobson C.E., Bihorac A. Acute kidney injury in major gynaecological surgery: an observational study. *BJOG*. 2015. 122(10). 1340-1348. doi: 10.1111/1471-0528.13026.
30. Long T.E., Helgason D., Helgadottir S. et al. Acute Kidney Injury After Abdominal Surgery: Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Anesth. Analg.* 2016. 122(6). 1912-1920. doi: 10.1213/ANE.0000000000001323.
31. Meersch M., Schmidt C., Zarbock A. Perioperative Acute Kidney Injury: An Under-Recognized Problem. *Anesth. Analg.* 2017. 125(4). 1223-1232. doi: 10.1213/ANE.0000000000002369.
32. Gumbert S.D., Kork F., Jackson M.L. et al. Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*. 2020. 132(1). 180-204. doi: 10.1097/ALN.0000000000002968.
33. Hall J.E., Guyton A.C. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011.
34. Yong Z., Pei X., Zhu B., Yuan H., Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci. Rep.* 2017. 7. 41012. Published 2017 Jan 23. doi: 10.1038/srep41012.
35. Srisawat N., Praditpornsilpa K., Patarakul K. et al. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) in Leptospirosis Acute Kidney Injury: A Multicenter Study in Thailand. *PLoS One*. 2015. 10(12). e0143367. Published 2015 Dec 2. doi: 10.1371/journal.pone.0143367.
36. Nisula S., Yang R., Poukkanen M. et al. Predictive value of urine interleukin-18 in the evolution and outcome of acute kidney injury in critically ill adult patients. *Br. J. Anaesth.* 2015. 114(3). 460-468. doi: 10.1093/bja/aeu382.
37. Shlipak M.G., Sarnak M.J., Katz R. et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med.* 2005. 352(20). 2049-2060. doi: 10.1056/NEJMoa043161.
38. Hobson C., Ruchi R., Bihorac A. Perioperative Acute Kidney Injury: Risk Factors and Predictive Strategies. *Crit. Care Clin.* 2017. 33(2). 379-396. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.008.
39. Regolisti G., Maggiore U., Cademartiri C. et al. Renal resistive index by transesophageal and transparietal echo-doppler imaging for the prediction of acute kidney injury in patients undergoing major heart surgery. *J. Nephrol.* 2017. 30(2). 243-253. doi: 10.1007/s40620-016-0289-2.
40. Schnell D., Darmon M. Bedside Doppler ultrasound for the assessment of renal perfusion in the ICU: advantages and limitations of the available techniques. *Crit. Ultrasound J.* 2015. 7(1). 24. doi: 10.1186/s13089-015-0024-6.
41. Darmon M., Bourmaud A., Reynaud M. et al. Performance of Doppler-based resistive index and semi-quantitative renal perfusion in predicting persistent AKI: results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2018. 44(11). 1904-1913. doi: 10.1007/s00134-018-5386-3.
42. Kararmaz A., Kemal Arslantas M., Cinel I. Renal Resistive Index Measurement by Transesophageal Echocardiography: Comparison With Translumbar Ultrasonography and Relation to Acute Kidney Injury. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015. 29(4). 875-880. doi: 10.1053/j.jvca.2014.11.003.
43. Marty P., Sztajnic S., Ferre F. et al. Doppler renal resistive index for early detection of acute kidney injury after major orthopaedic surgery: a prospective observational study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2015. 32(1). 37-43. doi: 10.1097/EJA.0000000000000120.
44. Boddi M., Bonizzoli M., Chiostri M. et al. Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury. *Eur. J. Clin. Invest.* 2016. 46(3). 242-251. doi: 10.1111/eci.12590.

45. Gornik I., Godan A., Ga parovi V. Renal resistive index at ICU admission and its change after 24 hours predict acute kidney injury in sepsis. *Crit. Care.* 2014. 18(Suppl. 1). 366. doi: 10.1186/cc13556.
46. Lahmer T., Rasch S., Schnappauf C., Schmid R.M., Huber W. Influence of volume administration on Doppler-based renal resistive index, renal hemodynamics and renal function in medical intensive care unit patients with septic-induced acute kidney injury: a pilot study. *Int. Urol. Nephrol.* 2016. 48(8). 1327-1334. doi: 10.1007/s11255-016-1312-1.
47. Schnell D., Reynaud M., Venot M. et al. Resistive Index or Color-Doppler semi-quantitative evaluation of renal perfusion by inexperienced physicians: results of a pilot study. *Minerva Anesthesiol.* 2014. 80(12). 1273-1281.
48. Pedersen A.B., Gammelager H., Kahlert J., Sørensen H.T., Christiansen C.F. Impact of body mass index on risk of acute kidney injury and mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Osteoporos. Int.* 2017. 28(3). 1087-1097. doi: 10.1007/s00198-016-3836-8.
49. Yokota L.G., Sampaio B.M., Rocha E.P., Balbi A.L., Sousa Prado I.R., Ponce D. Acute kidney injury in elderly patients: narrative review on incidence, risk factors, and mortality. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2018. 11. 217-224. Published 2018 Aug 14. doi: 10.2147/IJNRD.S170203.
50. Silveira Santos C.G.D., Romani R.F., Benvenuti R., Ribas Zahdi J.O., Riella M.C., Mazza do Nascimento M. Acute Kidney Injury in Elderly Population: A Prospective Observational Study. *Nephron.* 2018. 138(2). 104-112. doi: 10.1159/000481181.
51. Funk I., Seibert E., Markau S., Girndt M. Clinical Course of Acute Kidney Injury in Elderly Individuals Above 80 Years. *Kidney Blood Press Res.* 2016. 41(6). 947-955. doi: 10.1159/000452599.
52. Petronijevic Z., Selim G., Petkovska L., Georgievska-Ismaïl L., Spasovski G., Tozija L. The Effect of Treatment on Short-Term Outcomes in Elderly Patients with Acute Kidney Injury. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2017. 5(5). 635-640. Published 2017 Aug 9. doi: 10.3889/oamjms.2017.148.
53. Hsu R.K., Siew E.D. The growth of AKI: half empty or half full, it's the size of the glass that matters. *Kidney Int.* 2017. 92(3). 550-553. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.047.
54. Joannidis M., Druml W., Forni L.G. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017. 43(6). 730-749. doi: 10.1007/s00134-017-4832-y.
55. Zarbock A., Koyner J.L., Hoste E.A.J., Kellum J.A. Update on Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesth. Analg.* 2018. 127(5). 1236-1245. doi: 10.1213/ANE.0000000000003741.
56. Teixeira C., Garzotto F., Piccinni P. et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit. Care.* 2013. 17(1). R14. Published 2013 Jan 24. doi: 10.1186/cc12484.
57. Garzotto F., Ostermann M., Martín-Langerwerf D. et al. The Dose Response Multicentre Investigation on Fluid Assessment (DoRe-MIFA) in critically ill patients. *Crit. Care.* 2016. 20(1). 196. Published 2016 Jun 23. doi: 10.1186/s13054-016-1355-9.
58. Neyra J.A., Li X., Canepa-Escaro F. et al. Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients With or Without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Crit. Care Med.* 2016. 44(10). 1891-1900. doi: 10.1097/CCM.0000000000001835.
59. Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Podboy A.J., Gilaspie E.A., Greason K.L., Kashani K.B. The effects of contrast media volume on acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J. Evid. Based Med.* 2016. 9(4). 188-193. doi: 10.1111/jebm.12208.
60. Amendola C.P., Silva-Jr J.M., Carvalho T. et al. Goal-directed therapy in patients with early acute kidney injury: a multicenter randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo).* 2018. 73. e327. Published 2018 Oct 29. doi: 10.6061/clinics/2018/e327.
61. Leite T.T., Macedo E., Martins Ida S., Neves F.M., Libório A.B. Renal Outcomes in Critically Ill Patients Receiving Propofol or Midazolam. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 10(11). 1937-1945. doi: 10.2215/CJN.02330315.
62. Yoo Y.C., Shim J.K., Song Y., Yang S.Y., Kwak Y.L. Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int.* 2014. 86(2). 414-422. doi: 10.1038/ki.2013.532.
63. Tan F., Chen Y., Yuan D., Gong C., Li X., Zhou S. Dexmedetomidine protects against acute kidney injury through downregulating inflammatory reactions in endotoxemia rats. *Biomed. Rep.* 2015. 3(3). 365-370. doi: 10.3892/br.2015.427.
64. Yao H., Chi X., Jin Y. et al. Dexmedetomidine Inhibits TLR4/NF-κB Activation and Reduces Acute Kidney Injury after Orthotopic Autologous Liver Transplantation in Rats. *Sci. Rep.* 2015. 5. 16849. Published 2015 Nov 20. doi: 10.1038/srep16849.
65. Malek M., Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *J. Renal. Inj. Prev.* 2015. 4(2). 20-27. Published 2015 Jun 1. doi: 10.12861/jrip.2015.06.
66. Kwiatkowski D.M., Axelrod D.M., Sutherland S.M., Tesoro T.M., Krawczeski C.D. Dexmedetomidine Is Associated With Lower Incidence of Acute Kidney Injury After Congenital Heart Surgery. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2016. 17(2). 128-134. doi: 10.1097/PCC.0000000000000611.
67. Xue F., Zhang W., Chu H.C. Assessing perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int.* 2016. 89(5). 1164. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.053.
68. Balkanay O.O., Goksedef D., Omeroglu S.N., Ipek G. The dose-related effects of dexmedetomidine on renal functions and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin values after coronary artery bypass grafting: a randomized, triple-blind, placebo-controlled study. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015. 20(2). 209-214. doi: 10.1093/icvts/ivu367.
69. Cho J.S., Shim J.K., Soh S., Kim M.K., Kwak Y.L. Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int.* 2016. 89(3). 693-700. doi: 10.1038/ki.2015.306.
70. Renke M., Tylicki L., Rutkowski P. et al. Effect of pentoxifylline on proteinuria, markers of tubular injury and oxidative stress in non-diabetic patients with chronic kidney disease — placebo controlled, randomized, cross-over study. *Acta Biochim. Pol.* 2010. 57(1). 119-123.
71. Barkhordari K., Karimi A., Shafiee A. et al. Effect of pentoxifylline on preventing acute kidney injury after cardiac surgery by measuring urinary neutrophil gelatinase — associated lipocalin. *J. Cardiothorac. Surg.* 2011. 6. 8. Published 2011 Jan 19. doi: 10.1186/1749-8090-6-8.

Отримано/Received 10.04.2021

Рецензовано/Revised 25.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 06.05.2021

Information about authors

N.V. Momot, PhD student of the Department of Anesthesiology and IT, Zaporizhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine; e-mail: vera.gedroyc@gmail.com; contact phone: +38 (067) 68-22-766; <https://orcid.org/0000-0002-3355-4910>

N.V. Tumanska, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Radiologic Diagnostics and Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine; e-mail: natvatum@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4814-8234>

Y.M. Petrenko, Head of the intensive care unit, Non-profit municipal enterprise "City Hospital Emergency Ambulance", Zaporizhzhya City Council, Zaporizhia, Ukraine; e-mail: yuliya.itd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1283-876X>

S.I. Vorotyntsev, MD, PhD, Head of department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine; e-mail: vorotyntsev_s@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9159-6617>

*N.V. Momot, N.V. Tumanska, Yu.M. Petrenko, S.I. Vorotyntsev
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine*

Early diagnosis and prevention of acute kidney injury in elderly patients after urgent abdominal surgery

Abstract. Due to the rapidly aging of the population, the number of elderly patients is boosting. Elderly patients are a special cohort of patients due to their typical physiological and anatomical age-related changes, fragility, and comorbidity. One of the threatening perioperative complications is acute kidney injury (AKI), which is associated with a longer hospital stay, increased short-term and long-term mortality. Despite constant efforts to standardize the determination of AKI using serum creatinine, this method has several disadvantages, which makes the search for other diagnostic criteria for kidney damage urgent. Recently, the determination of biomarkers (lipocalin-2, interleukin-18, cystatin C), which can be useful in the early diagnosis of AKI, has become increasingly popular. Even though the filtration capacity of the kidneys is the only factor determining the serum cystatin C concentration, this marker is the most valuable. The use of ultrasound for the early diagnosis of AKI is also considered promising. Several studies show that the renal resistance index and semi-quantitative assessment of renal blood flow work are well for diagnosing persistent

AKI. The high mortality rate and the lack of special treatment increase the need for AKI prevention in the elderly, the main one of which is careful clinical monitoring with timely correction of hypovolemia and hypotension. With invasive procedures, the risk of AKI can be reduced by maintaining mean arterial pressure > 80 mmHg and hematocrit > 30 %, as well as providing adequate oxygenation and volume restoration. Prescription of drugs should be individualized by adjusting doses based on the glomerular filtration rate and the patient's age. However, the question of specific drug prevention of AKI remains open. Several studies have confirmed the renoprotective properties of dexmedetomidine in cardiac surgery, and some positive effects of pentoxifylline for the treatment of renal pathology are also described in the literature. This review explores the topic of AKI in elderly patients undergoing abdominal surgery and focuses on the early diagnosis and prevention of this syndrome.

Keywords: abdominal surgery; elderly patients; acute kidney injury; review

УДК 616-008.82.46-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240708>

Курсов С.В., Никонов В.В., Белецкий А.В., Федец О.И., Хоменко В.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

КНП «Харьковская клиническая больница скорой и неотложной помощи им. проф. А.И. Мещанинова»

Харьковского городского совета, г. Харьков, Украина

ЧП «Медицинская лаборатория «Аналитика», г. Харьков, Украина

Физиология обмена магния и применение магнезии в интенсивной терапии (литературный обзор с результатами собственных наблюдений, часть 1)

Резюме. В первой части обзора представлены данные о содержании магния в органах и тканях организма человека, описана роль магния в реализации множественных функций, особенности поступления и выведения его из организма. Значительная часть обзора посвящена методам определения концентрации магния в биологических жидкостях организма человека. Представлены преимущества, недостатки и ограничения применения различных методов. Наиболее распространенными методами изучения концентрации магния в биологических жидкостях организма, которые используются в клинической медицине, во всем мире остаются фотометрические методы с использованием красителей. Роль в организме фракции ионизированного магния, содержание которого определяется электрохимически, до сих пор остается неопределенной. Исследования содержания магния в клетках чрезвычайно сложны и трудоемки. Клетки разных органов и тканей содержат в норме очень разное количество магния. Не представляется возможным судить о наличии дефицита магния в организме по его концентрации в плазме или сыворотке крови. Для выявления снижения содержания магния в тканях применяются тесты с магниевой нагрузкой и последующим наблюдением за темпом выведения его из организма. Причины развития гипомagneмии чрезвычайно многочисленны. Главные среди них: любой тяжелый стресс, ограничение поступления магния в организм, увеличение его потерь через желудочно-кишечный тракт и через почки при различных патологических состояниях. Формированию гипомagneмии способствует терапия многочисленными медикаментами, которые очень широко используются в клинической практике, и особенно в практике интенсивной терапии. Исследования, посвященные изучению распределения магния в организме после его внутривенного введения, показали, что, несмотря на большие размеры гидратированных ионов магния, они не только могут парадоксально быстро распространяться в объеме внеклеточного водного пространства, но и, скорее всего, способны быстро проникать через клеточные мембраны, распространяясь во внутриклеточном водном компартменте.

Ключевые слова: магниевый; водно-электролитный обмен; гипомagneмия; интенсивная терапия; магниевая терапия

Введение

Магний, 12-й элемент периодической системы, был впервые получен в 1809 г. путем электролиза одним из основателей электрохимии английским ученым Humphry Davy (Хамфри Деви), который дал ему название, происходящее от французского слова «magnifique», что значит «чудесный». Замечательные

свойства магния, широко используемые в фотографии, пиротехнике, оптике, металлургии, самолето- и автомобилестроении, проявляются также и в биологических объектах [1, 2].

Целью работы является оценка роли магния в физиологических и патологических процессах и перспективы его использования в интенсивной терапии.

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

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

Для кореспонденції: Курсов С.В., кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: s.v.kursov@gmail.com

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

Материалы и методы

Детально проанализированы результаты современных клинических исследований, посвященных изучению роли магния в организме человека и животных, особенностей обмена магния, влияния магния на течение патологических процессов и возможности интенсивной терапии с использованием препаратов магния. Анализ проведен на основании изучения и систематизации последней информации, представленной в Интернете на специализированных сайтах для профессионалов в области медицины.

Результаты и обсуждение

Магний — жизненно важный элемент, четвертый по распространенности металл в человеческом организме после кальция, натрия и калия. Он является вторым по распространенности после калия внутриклеточным катионом. В организме большинства животных магний содержится в количестве около 0,4 г/кг массы [3]. На человека с массой тела 70 кг в среднем приходится 25–28 г магния (немногом более 1000 ммоль). Примерно половина его количества (50–53 %) находится в костях, 27–28 % — в мышцах, 19–20 % — в других мягких тканях; около 0,5 % всего магния организма содержат эритроциты, и 0,3–0,4 % магния находится в плазме крови. Кости обеспечивают большой обменный пул, который сглаживает резкие изменения концентрации магния в плазме крови. В целом одна треть скелетного магния является обменной, служа резервуаром для поддержания физиологического уровня внеклеточного магния. Примерно половина магния плазмы крови находится в свободном состоянии, а другая половина связана с альбумином и анионами слабых органических кислот [4–6]. Магний в качестве кофактора участвует в функционировании более 300 ферментных систем и требуется для таких фундаментальных процессов, как производство энергии и синтез нуклеиновых кислот. Роль магния в энергопродукции включает: превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) через работу аденилатциклазы, участие в окислительном фосфорилировании и реакциях гликолиза. Магний необходим для синтеза РНК и ДНК. Внутриклеточные запасы магния обнаруживаются в высоких концентрациях в митохондриях, где этот элемент играет ключевую роль в синтезе АТФ из аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата. Более 3500 протеинов организма человека связываются с магнием [7–9]. Ферментные системы, которые функционируют благодаря магнию, обеспечивают: синтез белка, сокращение мышц, функцию нервной ткани, контроль гликемии, связывание гормонов с их рецепторами, возбудимость сердечной мышцы, трансмембранный ионный поток, закрытие кальциевых каналов [4, 7, 8].

Гомеостаз магния поддерживается кишечником, костями и почками. Магний, как и кальций, всасывается в кишечнике и хранится в костных минералах, а избыток магния выводится почками и кишечником. Магний в основном всасывается в тонком кишечнике,

хотя некоторое количество также поступает через толстый кишечник. Известны две транспортные системы для магния в кишечнике. Большая часть магния всасывается в тонком кишечнике посредством пассивного параклеточного механизма, который управляется электрохимическим градиентом. Незначительная, но важная регуляторная фракция магния транспортируется через трансцеллюлярные переносчики транзитных (непостоянных) потенциалзависимых каналов, которые также играют важную роль в абсорбции кальция в кишечнике. Из общего количества магния, потребляемого с пищей, только около 24–76 % всасывается в кишечнике, а остальная часть выводится с фекалиями. Примечательно, что всасывание в кишечнике не прямо пропорционально потреблению магния, а зависит главным образом от насыщения организма магнием. Чем ниже уровень магния в организме, тем больше этого элемента всасывается в кишечнике, поэтому относительное поглощение магния будет высоким при низком потреблении и наоборот. Когда концентрация магния в кишечнике низкая, преобладает активный трансцеллюлярный транспорт, в первую очередь в дистальных отделах тонкой и толстой кишки. Нулевой магниевый баланс, например, устанавливается, если в среднем в течение суток перорально в организм поступает около 360 мг магния и при отсутствии потребностей в его задержке в организме около 260 мг магния выделяется из организма через кишечник, а еще около 100 мг — через почки. Первичный захват магния происходит в основном клетками крови. Биологический период полувыведения магния из организма составляет около 1000 часов (42 дня) [9–11].

Методы определения концентрации магния в биологических жидкостях

Первый количественный метод был разработан Mendel и Benedict (1909), которые исследовали выведение магния с мочой. После удаления кальция путем его осаждения в составе оксалата магний осаждался фосфатом аммония в щелочном растворе. Полученный осадок, содержащий пирофосфат магния, прокаливали и взвешивали. Методика была длительной, так как после удаления кальция оценка могла быть завершена только через 3,5 часа. Однако метод был достаточно точным и использовался в течение почти 50 лет.

Ускоренный метод Hoffman (1937) заключался в осаждении магния путем добавления 8-гидроксихинолина в щелочном растворе. Затем 8-гидроксихинолин магния определялся колориметрически. Но легковесность осадка затрудняла его полное отделение центрифугированием, что вносило ошибки в результаты оценки.

Метод с титановым желтым был наиболее широко цитируемым и вместе с тем наиболее подвергавшимся критике. Титановый желтый — это соединение с формулой $C_{28}H_{19}N_5Na_2O_6S_4$, которое никакого титана не содержит. Это триазен, краситель, используемый в микроскопии. Также используется в качестве реагента для обнаружения магния. Как кислотнo-щелочной

индикатор, он меняет цвет с желтого на красный в диапазоне pH от 12 до 13. Метод понравился из-за относительной простоты: магний осаждают гидроксидом натрия в присутствии титанового желтого. Краситель адсорбируется гидроксидом магния, и изменение цвета происходит от желтого к красному. Но желтый цвет иногда присутствует в плазме или при заборе крови с легким гемолизом, что затрудняет точность определения. Любые излишки красителя разбавляют красный цвет. Другие элементы — кальций, железо могут мешать точному определению концентрации магния.

Более поздний метод — титрование раствора магния этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) (Carr и Frank, 1956). ЭДТА образует хелатное соединение с магнием при щелочном pH. Кроме того, магний образует комплекс с красителем эриохромом черным Т. Краситель добавляется к раствору, содержащему магний, с образованием комплекса вишнево-красного цвета. При добавлении ЭДТА из бюретки ионы магния удаляются с индикатора до тех пор, пока свободный индикатор не появится в растворе, о чем свидетельствует изменение цвета раствора на синий. При использовании микро-количеств конечная точка постепенно приближается, но конечную точку одной капли трудно обнаружить. Еще одна трудность заключается в том, что эриохром черный Т аналогичным образом реагирует с кальцием. Это требует либо предварительного удаления кальция из раствора, либо оценки содержания кальция с помощью кальциевого специфического индикатора, с последующим определением (кальций + магний); магний тогда определяется по разнице (Wilkinson, 1957). Ввиду того что концентрация кальция, например, в плазме намного больше, чем магния, этот метод нежелателен. Все описанные методы включают в себя несколько этапов. Отделение кальция часто необходимо. И все эти методы требуют забора не менее 2 мл плазмы крови [12–14].

Тем не менее в настоящее время наиболее часто используемыми в обычных клинических лабораториях методами для определения содержания магния являются именно фотометрические, поскольку их легко автоматизировать. В недавнем обзоре проверки квалификации в области химии, проведенном Коллегией американских патологов, 99,8 % клинических лабораторий использовали фотометрические методы со связыванием красителей. К наиболее популярным методам связывания красителя для магния относятся методы связывания красителя с помощью кальмагита и магона (ксилидилового синего). Последний метод получил особенно широкое распространение. Кальмагит, обладающий высоким молярным светопоглощением (около 20 000 при pH = 10), является чувствительным индикатором для обнаружения тех ионов металлов, с которыми он реагирует. Растворы магния в присутствии этого индикатора приобретают отчетливую красную окраску [15].

Фотометрический тест с ксилидиловым синим основан на том, что в щелочной среде ионы магния образуют с ксилидиловым синим комплекс пурпурного цвета. В присутствии гликольэфирдиаминте-

траацетата или ЭДТА, связывающих ионы кальция, реакция специфична и интенсивность пурпурной окраски пропорциональна концентрации магния. Оптическую плотность измеряют при длине волны 520 нм. Тест разработан для определения концентраций магния в диапазоне измерения от 0,05 до 5 г/дл (0,02–2,05 ммоль/л). Если значение превосходит верхнюю границу диапазона, образец должен быть разведен 1 + 4 изотоническим раствором натрия хлорида и полученный результат должен быть умножен на 5. Аскорбиновая кислота в концентрации до 30 мг/дл, билирубин в концентрации до 40 мг/дл (684 мкмоль/л), кальций в концентрации до 25 мг/дл (6,25 ммоль/л) и липемия с содержанием триглицеридов до 2000 мг/дл не влияют на точность анализа. Гемолиз мешает определению, так как из эритроцитов высвобождается магний [13, 15, 16].

Развитие пламенной спектрофотометрии (аналогичные термины — «атомно-абсорбционная спектрометрия», «пламенная фотометрия») сделало возможным использование всего 0,1 мл плазмы для определения концентрации в ней магния. Атомно-абсорбционный метод анализа основан на поглощении излучения оптического диапазона свободными атомами, поскольку в оптическом диапазоне, соответствующем энергиям валентных электронов, свободные атомы и многоатомные частицы дают различные спектры. Основой метода атомно-абсорбционной спектрометрии является перевод определяемого вещества в атомный пар. Для этого используется источник высокой температуры — атолизатор. Пламенная атомизация характеризуется тем, что источником высокой температуры служит пламя. Атолизатор представляет собой горелку, в которую непрерывно подаются горючие газы в смеси с окислителями. В атолизатор с помощью форсунки-распылителя вводится анализируемый раствор. Пламенная спектрофотометрия используется для определения концентрации магния в других биологических жидкостях. Еще одно преимущество спектрофотометрического метода определения концентрации электролитов (Alcock, MacIntyre, Radde, 1960) заключается в том, что кальций можно определить в той же жидкости, что и магний. Как кальций, так и магний можно определить в 20 образцах плазмы в течение 2 часов. Поскольку магний излучает свет в ультрафиолетовой части спектра (285,2 нм), количество энергии, необходимое для возбуждения его атомов, велико по сравнению с такими элементами, как натрий, калий и кальций. Поэтому для получения достаточной энергии необходимо особенно горячее пламя, для чего сжигается оксиацетилен, что создает температуру пламени приблизительно 3000 °C. Присутствие натрия в пробе обуславливает ошибку измерения, которая не превышает 2 %. Именно атомно-абсорбционная спектрофотометрия является референтным методом для определения концентрации металлов в биологических жидкостях, и состоятельность других методов исследования оценивается по соответствию их результатов данным, полученным с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии [13, 17, 18].

Ферментативные методы определения концентрации магния основаны на конкретных функциональных потребностях в магнии ряда ферментов, особенно тех, которые участвуют в гликолизе и метаболизме углеводов. Например, гексокиназа использует магний-АТФ-комплекс для фосфорилирования молекул глюкозы в положении 6. Глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф) дегидрируется затем дегидрогеназой с использованием никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) окисленного, что приводит к восстановлению последнего. Количество НАДФ, продуцируемого за 15 мин, измеряется после постановки реакции с ЭДТА и определением оптической плотности при 340 нм (Tabata, 1985). Конечная абсорбция пропорциональна количеству комплекса магний-АТФ. Метод занимает много времени и не подходит для рутинного использования в клинической лаборатории, но был автоматизирован для работы в центробежном анализаторе. На точность гексокиназного метода не оказывает значительного влияния концентрация кальция до 5 ммоль/л и фосфата до 10 ммоль/л. Однако он подвержен влиянию липемии. Результаты метода очень тесно коррелируют с данными атомно-абсорбционной спектrophотометрии ($r = 0,99$).

Wimmer (1986) предложил быстрый метод, основанный на глицеринкиназной реакции. В нем используется реакция, катализируемая пероксидазой, для образования красного продукта, интенсивность окраски которого пропорциональна содержанию магния в сыворотке и оптической плотности при 510 нм. Этот метод объединяет глицеринкиназу, глицерофосфатоксидазу и пероксидазу, используя 4-аминоантипирин или 2-гидрокси-3,5-дихлорбензинсульфонат в качестве хромогена. Метод Wimmer проще автоматизировать, чем метод Tabata. Метод является линейным при концентрации магния до 2 ммоль/л и не зависит от концентрации кальция до 5 ммоль/л.

Вмешательство билирубина является обычным явлением в системах, связанных с пероксидазой, но этот метод свободен от такого вмешательства вплоть до концентрации билирубина около 350 мкмоль/л.

Метод Fossati (1989) основан на определении активности глюкокиназы (IV изотип фермента гексокиназы). Этот фермент имеет абсолютную и конкретную потребность в активации комплексом магний-АТФ. Фермент стабилен в широком диапазоне температур и pH и доступен в чистом виде. Реакция сопровождается восстановлением НАДФ. Оптическая плотность измеряется при 340 нм. Увеличение оптической плотности пропорционально количеству активированной глюкокиназы, которое, в свою очередь, прямо пропорционально концентрации магния в образце. Этот метод является линейным до концентрации магния 2 ммоль/л в сыворотке, и его результаты тесно коррелируют с результатами атомно-абсорбционной спектrophотометрии ($r = 0,99$) и колориметрического метода с ксилидиловым синим ($r = 0,99$) в рабочем диапазоне. Метод глюкокиназы подходит для автоматизации и имеет очень хорошую точность. Глюкокиназный метод определения концентрации магния свободен от

вмешательства широкого диапазона катионов, которые могут присутствовать в биологических образцах (натрия, калия, меди, кальция, железа, марганца, цинка), а также фосфата, карбоната и сульфата. На метод не влияет присутствие билирубина с концентрацией до 342 мкмоль/л или гемолиз, однако следует избегать гемолизированных образцов из-за высокого содержания магния. ЭДТА влияет на метод по очевидным причинам [13, 19].

Ферментативные методы сочетают в себе простоту фотометрических методов со спецификой атомно-абсорбционной спектrophотометрии без необходимости использования сложного оборудования. Они обеспечивают удовлетворительную пропускную способность для большинства лабораторий и хорошие рабочие характеристики, легко автоматизируются. Ферментативные методы определения магния в меньшей степени подвержены вмешательству других катионов, белков и липемии, которые могут быть проблематичными для колориметрических систем. Ферментативные методы еще не получили широкого распространения в повседневной лабораторной практике, возможно, из-за относительного недостатка легкодоступных коммерческих наборов и высокого уровня клинической удовлетворенности колориметрическими методами [13, 14, 19].

Сложная взаимосвязь между магнием плазмы крови, плазменными белками и другими лигандами привела к появлению идеи определения содержания в биологических жидкостях ионизированного магния аналогично с кальцием, так как биологически активным является именно ионизированный кальций. Примерно 20–30 % общего магния в плазме крови связано с белками, и возможно, это происходит совместно со связыванием кальция. Разработаны простые алгоритмы для корректировки концентрации общего кальция в плазме крови с учетом содержания в ней альбумина, однако для магния таких алгоритмов не существует. Именно поэтому специалисты рекомендуют налаживать методики прямого определения концентрации ионизированного магния. Измерение концентрации ионизированного магния обычно выполняется с одновременным определением в плазме крови ионизированного натрия, калия, кальция и pH, что реализуется встроенным программным обеспечением для корректировки ионизированного магния перед отображением результата с помощью разнообразных алгоритмов. Программные алгоритмы получены экспериментальным путем с использованием водных растворов и учитывают множество факторов, влияющих на ионизированную фракцию общего магния. Принцип работы основан на селективности магнийсвязывающих лигандов, таких как ETN-7025. Если измерение ионизированного кальция является стабильной и зрелой технологией с четко определенными клиническими задачами, то клинический статус измерения концентрации ионизированного магния остается неопределенным. Однако, несмотря на текущие ограничения, техническая разработка магниевых электродов и поиск окончательных клинических решений продолжаются. Результаты, полученные с использованием селектив-

ных магниевых электродов, хорошо коррелируют с результатами атомно-абсорбционной спектрофотометрии. В образцах пациентов может присутствовать широкий спектр анионов (например, лактат, бикарбонат, фосфат, гепарин), которые могут снижать уровень ионизированного магния в различной степени в зависимости от концентрации. Кроме того, комплексообразование ионизированного магния с анионами зависит от pH и может зависеть от изменения условий *in vivo* на *in vitro* во время отбора проб, что вносит дополнительную сложность. Референсные значения сывороточного ионизированного магния, полученные этими методами, составляют $0,0554 \pm 0,0570$ ммоль/л для мужчин и $0,553 \pm 0,053$ ммоль/л для женщин. Это около 60 % общего содержания магния в плазме крови для мужчин и 62 % для женщин [13, 19, 20].

Методы измерения магния были разработаны для самых разных биологических жидкостей и тканей. На практике обычно требуется только анализ сыворотки, плазмы и мочи. В рутинной клинической практике нет значительных различий между концентрациями магния в сыворотке или гепаринизированной плазме, а контрольные диапазоны взаимозаменяемы. Цитратные, ЭДТА и оксалатные антикоагулянты вызывают ложно низкие результаты в процессе хелатирования магния в образце или осаждения магния в виде соли. Желтуха и липемия могут помешать измерению магния с помощью колориметрических методов, и при оценке содержания магния в явно желтушных или гемолизированных образцах в лаборатории необходимо использовать бланк, в котором указывают на высокую вероятность погрешности, если другой образец не может быть получен [13, 19, 21].

Гемолиз представляет собой серьезную проблему для анализа содержания магния, поскольку расчетная ошибка составляет 7,6 % увеличения измеренного магния на 1 г гемоглобина. Концентрации альбумина и магния линейно связаны при высоких и низких концентрациях альбумина, но в пределах референсного интервала для альбумина результаты оценки содержания магния не зависят от концентрации альбумина. Концентрация магния в сыворотке увеличивается с задержкой отделения ее от клеток. При 4 °C задержка в разделении на 24 часа вызывает 11% увеличение измеряемой концентрации магния в сыворотке. Для клинических целей образцы крови следует брать без жгута и отделять плазму от клеток без чрезмерной задержки. Трихлоруксусная кислота, которая часто используется для разрушения эритроцитов, может ложно увеличить концентрацию магния, измеренную с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии [9, 19, 22].

При отборе пробы мочи ее следует подкислить до pH 1,0, чтобы предотвратить осаждение комплексов магния. Концентрации магния в моче, полученные в течение суток наблюдения, сильно различаются, и может потребоваться серийный сбор суточной мочи с последующим расчетом средней концентрации. Почки являются основным органом гомеостаза магния и могут уменьшить потерю элемента в периоды истощения, при условии что гомеостатические механизмы не на-

рушаются лекарствами, такими как нефротоксические агенты или диуретики. Потеря магния с мочой составляет приблизительно 3–5 ммоль/24 ч, но сильно варьируется и зависит от множества факторов, включая степень метаболического стресса, лекарственную терапию, статус питания и скорость метаболизма. Почки обладают способностью сохранять магний в ответ на его дефицит [9, 19].

Содержание магния в отдельных тканях и биологических жидкостях организма человека

Нормальное содержание общего магния в плазме крови здорового человека составляет 0,7–1,1 ммоль/л. Нормативный диапазон ионизированного магния для здоровых амбулаторных пациентов составляет 0,53–0,67 ммоль/л. Содержание магния в цереброспинальной жидкости приближается к 1,1 ммоль/л. Концентрация магния в эритроцитах колеблется в пределах 1,65–2,65 ммоль/л. В скелетных мышцах количество магния колеблется в пределах 7–9 ммоль/кг невисушенной ткани. Концентрация магния в плазме крови недостаточно хорошо отражает его содержание в организме в целом. Попытки осуществить эту оценку по содержанию магния в эритроцитах также потерпели неудачу. Не было обнаружено устойчивой взаимосвязи между содержанием магния в эритроцитах и в других тканях [9, 19, 21].

Внутриклеточный свободный ионизированный магний является необходимым кофактором для сотен ферментов. Обычно считается, что его концентрация достигает 1,0 ммоль/л. Свободный ионизированный магний может оказывать большое влияние на внутриклеточный метаболизм. Методология измерения свободного внутриклеточного магния была разработана Alvarez-Leefmans (1986). Широкий спектр флуоресцентных зондов, чувствительных к хелатному состоянию магния, подходит для измерения свободного магния внутри живых клеток, но ни один из них не использовался в клинической практике. Из-за склонности к образованию комплексов с АТФ для определения количества внутриклеточного магния оказалось подходящим применение магнитно-резонансной спектроскопии с радиоактивным фосфором. Обычно считается, что мононуклеарные клетки крови превосходят эритроциты для серийной оценки статуса магния у людей. Описано множество методов получения мононуклеарных клеток из периферической крови человека. Технические проблемы все еще ограничивают применение измерения внутриклеточного магния в повседневной клинической практике [19, 23, 24].

Основными веществами, связывающими ионизированный магний в клетке, являются АТФ и 2,3-дифосфоглицерат. Общее содержание ионизированного магния в эритроцитах различных видов коррелирует с концентрациями АТФ и 2,3-дифосфоглицерата. Клинический интерес к использованию концентраций магния в эритроцитах восходит к таким исследованиям, как работа Cox et al. 1991 г. Концентрация магния в эритроцитах была предложена в качестве индикатора

общего содержания магния в организме при хронических заболеваниях, синдроме усталости, вызывающем большой профессиональный интерес. В этом исследовании магний в цельной крови и плазме измеряли с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии, а концентрацию магния в эритроцитах рассчитывали с использованием гематокритного числа. В исследовании 32 пациентов с синдромом хронической усталости уровень магния в эритроцитах, рассчитанный этим методом, оказался низким, а после внутримышечных инъекций сульфата магния было продемонстрировано клиническое улучшение. Хотя исследование вызвало значительный профессиональный и общественный интерес, результаты не были подтверждены дальнейшими исследованиями. Таким образом, роль измерения магния в эритроцитах в клинической практике остается спорной [19, 25, 26].

Целью работы Fox et al. (2007) была разработка способов измерения внутриклеточного магния в тромбоцитах. Для исследования использовалась кровь здоровых добровольцев. Плазма, обогащенная тромбоцитами, была взята из образца венопункции и пропущена через проточный цитометр. Стандартная кривая титра с использованием известных возрастающих концентраций хлорида магния была построена для каждого образца, а затем вторая половина взятых проб была обработана для измерения внутриклеточной концентрации свободного магния. Средняя концентрация свободного внутриклеточного магния составляла 0,450 ммоль/л с диапазоном от 0,204,68 до 0,674 ммоль/л. Таким образом, внутриклеточный свободный магний можно надежно и воспроизводимо измерить в тромбоцитах с помощью флуоресцентного красителя MagGreen и проточной цитометрии [27].

Что считать гипо- и гипермагниемией?

Как уже упоминалось выше, нормальная концентрация общего магния в плазме (как и в сыворотке крови) составляет в среднем 0,7–1,1 ммоль/л. Однако во множественных обзорах и представленных результатах оригинальных исследований указан более широкий диапазон нормальной концентрации общего магния в плазме крови: от 0,65 до 1,20 ммоль/л [1, 9, 14]. Graham (1960) называл нормой содержание магния в сыворотке крови в пределах 0,7–1,0 ммоль/л [28]. Fox (2001) и Elin (2010) — концентрацию 0,65–1,05 ммоль/л [29, 30]. Swaminathan (2003) и Jahnen-Decent (2012) нормальными границами сывороточной концентрации магния считают 0,7–1,1 ммоль/л [9, 21]. Мы многократно определяли концентрацию магния в плазме крови фотометрическим методом с ксилидиловым синим как у пациентов в состоянии шока на фоне политравмы, после выведения их из шока, при достижении состояния компенсации, так и у здоровых добровольцев, и склоняемся к мнению, что наиболее реальным показателем нормального содержания магния в плазме крови является 0,7–1,1 ммоль/л [30]. Но наиболее часто в норме концентрация магния в плазме, если не проводится магнезиальная терапия, находится в очень узких пределах: от 0,7 до 0,9 ммоль/л.

Термины «гипомагниемия» и «дефицит магния» обычно используются как синонимы. Однако значительная гипомагниемия может иметь место при нормальных концентрациях магния в сыворотке, и может встречаться значительная гипомагниемия без общего дефицита магния в организме. Гипомагниемия более распространена, чем предполагалось ранее. Распространенность гипомагниемии колеблется от 7 до 11 % у пациентов в стационаре. У пациентов с другими электролитными нарушениями гипомагниемия встречается чаще: около 40 % у пациентов с гипокалиемией, 30 % у пациентов с гипофосфатемией, 23 % у пациентов с гипонатриемией и 22–32 % у пациентов с гипокальциемией. Распространенность гипомагниемии у пациентов, находящихся в критических состояниях, еще выше — от 20 до 65 %. Гипомагниемия у пациентов отделений интенсивной терапии ассоциируется с повышенным уровнем летальности. Гипомагниемия часто не выявляют. Измерение концентрации магния в сыворотке крови в 1033 пробах, полученных для определения электролитов, показало наличие гипомагниемии более чем у 53 % пациентов [21, 32, 33]. В связи с тем что гипомагниемия очень часто ассоциирована с тяжелым стрессом и множеством заболеваний, течение которых отягощается при дефиците магния в организме, мы считаем, что в практике интенсивной терапии активное введение магния в организм следует проводить уже при его концентрации в плазме крови меньше 0,75 ммоль/л. И это не источник полипрагмазии, поскольку многие специалисты в области интенсивной терапии считают недостаточным уровень общего сывороточного магния, не достигающий 0,85 ммоль/л [34, 35]. В европейском исследовании дефицит магния определялся клинически и сравнивался с концентрацией магния в сыворотке. Было обнаружено, что среди лиц с уровнем магния в сыворотке крови 0,7 ммоль/л у 90 % был клинический дефицит магния; при уровне магния 0,75 ммоль/л клинический дефицит магния имел место у 50 % больных. При пороговом уровне 0,8 ммоль/л 10 % пациентов имели клинический дефицит магния, а при пороговом значении 0,9 ммоль/л — только 1 % пациентов [36, 37].

Наличие гипермагниемии обычно констатируют в тех случаях, когда концентрация общего сывороточного магния превышает 1,2–1,3 ммоль/л при отсутствии дополнительного введения магния в организм. Клинически гипермагниемия проявляется после подъема концентрации магния в плазме крови выше 2,0 ммоль/л. Основными причинами развития гипермагниемии являются хроническая болезнь почек и острая почечная недостаточность. Часто гипермагниемия является ятрогенной, и ее констатируют у пациентов, получающих магнезиальную терапию по поводу эклампсии и эпилепсии. Большое значение имеет также длительный прием слабительных препаратов и антацидов, содержащих магний. Еще одной причиной является применение препаратов лития, при котором уровень магния в плазме крови повышается вместе с уровнем кальция [21, 34, 38].

Причины формирования гипомagneмией

Если причины гипермагнемии немногочисленны и при отсутствии нарушения функции почек гипермагнемии в подавляющем большинстве случаев является ятрогенной, то для формирования гипомagneмией существует значительно большее количество возможных сценариев.

Первой причиной является недостаточное поступление магния с продуктами питания. По данным, например, американских ученых, 56–68 % граждан их страны не получают ежедневно достаточного количества магния. Термообработка продуктов приводит к значительной утрате в них магния. Снижение всасывания магния в желудочно-кишечном тракте происходит при дефиците витамина D. Некоторые широко используемые пестициды обладают склонностью хелатировать магний, уменьшая его содержание в почве и сельскохозяйственных культурах. Важным источником поступления магния в организм является питьевая вода. Так называемая жесткая вода может содержать магний в количестве до 30 мг/л. Однако употребление обедненной минеральными солями воды может стать причиной снижения количества магния в организме. Уменьшению содержания магния в плазме крови способствует курение и употребление алкоголя. В пожилом и старческом возрасте всасывание магния в кишечнике может уменьшаться на 30 % [4, 38, 39].

Причиной формирования гипомagneмией являются также усиленные потери магния из желудочно-кишечного тракта при рвоте, диарее, нарушении всасывания жиров (при гастроэнтероколитах и панкреатите), целиакии, болезни Крона, после обширных резекций тонкого кишечника и при высоких кишечных свищах, при длительной терапии слабительными, не содержащими магний, при поражении почек с развитием полиурии и при терапии диуретиками, при синдроме Барттера, синдроме Гительмана, на фоне сахарного диабета, особенно при его декомпенсации и развитии инсулинорезистентности, при лихорадке с усиленным потоотделением, при беременности. Усиленную потерю магния из организма через почки может обусловить действие паратгормона, кальцитонина, аргинин-вазопрессина, глюкагона, недостаток инсулина или его избыток при метаболическом синдроме, недостаток фосфатов, избыток кальция [4, 21, 38].

Большое значение в формировании гипомagneмией имеет лекарственная терапия, которая проводится пациенту. Значительное количество медикаментов обуславливает потерю магния клетками и организмом в целом, уменьшение всасывания магния в кишечнике, увеличение его потерь через кишечник и почки.

Среди этих медикаментов:

- блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов;
- блокаторы протонной помпы;
- натрия гидрокарбонат;
- антибиотики — амоксициллин, азитромицин, доксициклин, миноциклин, тетрациклин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, цефалексин, гентамицин, тобрамицин, амикацин;

- противотуберкулезные препараты — виомицин, капреомицин, сульфаметоксазол и триметоприм;
- противовирусные — делавердин, ламивудин, зидовудин, амфотерицин В;
- антипротозойные — петамидин;
- противодиабетические сульфонамиды;
- блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов — астемизол и терфенадин;
- противосудорожные — фенитоин и фенобарбитал;
- бета-адренергические агонисты — сальбутамол, ринитерол;
- метилксантины — теофиллин и кофеин;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — гидралазин;
- сердечные гликозиды — дигоксин;
- антиаритмические — соталол, амиодарон, хинидин;
- диуретики, включая маннитол;
- гиполипидемические — холестирамин, коlestипол;
- стимуляторы центральной нервной системы — метилфенидат;
- кортикостероиды — бетаметазон, дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон и триамцинолон, флутиказон, флунизол;
- эстрогены — эстрадиол, эстринг, диэтилstilбестрол;
- иммунодепрессанты — циклоспорин, такролимус, ритодрин;
- цитостатики — цисплатин, карбоплатин, галлия нитрат, анастрозол;
- памидронат;
- селективные модуляторы эстрогенных рецепторов — ралоксифен, тамоксифен, торемифен.

Серьезная причина гипомagneмией и гипомagneмией — агрессивная инфузионная терапия любыми плазмозаменителями, которые не содержат магния. И еще одной весомой причиной является любой тяжелый стресс [4, 21, 36].

Как распределяется магний в организме после введения

Магний действительно является чудесным элементом, поскольку многие его эффекты в организме до сих пор не могут быть объяснены.

В растворенном состоянии магний связывает гидратную воду намного сильнее, чем кальций, калий и натрий. Таким образом, гидратированный катион магния трудно дегидратировать. Радиус гидратированного магния почти в 400 раз больше, чем его обезвоженный радиус. Эта разница между гидратированным и обезвоженным состоянием намного более заметна, чем для натрия (~25 раз), кальция (~25 раз) и калия (в 4 раза). Радиус обезвоженного магния небольшой, но биологически значимый, и этот факт может объяснить многие особенности магния, в том числе его часто антагонистическое поведение по отношению к кальцию, несмотря на аналогичную химическую активность и заряд. Например, для магния практически невозможно

пройти через узкие каналы в биологических мембранах, через которые может легко пройти кальций, потому что магний, в отличие от кальция, не может быть легко отделен от гидратной оболочки. Стерические ограничения для транспортеров магния являются также намного большими, чем для любой другой системы транспорта катионов, и для транспортировки магния необходимы белки [9].

Тем не менее магний необычайно быстро распространяется в биологических жидкостях организма. R. Pethig (Рональд Петиг) неожиданно обнаружил, что крупные ионы магния обладали наиболее высокой мобильностью в водных растворах при $t = 25^\circ\text{C}$ и оказались более «быстрыми», чем ионы гидроксония (H_3O^+) и гидроксильные ионы (OH^-). Ионы калия, натрия, кальция такой мобильностью не обладали и уступали мобильности гидратированных протонов более чем в 4 раза. Эти данные были исключены из последующих публикаций Р. Петига [40, 41]. Поэтому большой интерес представляет изучение особенностей распространения магния в водных компартментах организма, что очень важно для интенсивной терапии.

В 1939 г. Smith et al. была предпринята первая попытка определить распространение в организме магния сульфата при введении его собакам. В эксперименте использовано внутривенное введение 10 мл изотонического раствора сульфата магния (308 мОсм/л; 1,85% раствор). Было определено, что оба иона, магния и сульфата, распределялись в течение первых 3–4 часов после введения в организм в одной и той же части воды, объем которой был определен как 20–25 % массы тела. А следовательно, распределение обоих ионов происходило, скорее всего, во внеклеточной жидкости. В последующие 24 часа прослеживалось выделение магния из организма с мочой и калом. Однако суточное выведение магния из организма не отличалось от темпа предшествующего, которое было определено заранее. Концентрация магния в плазме крови в промежуток между 4–24 часами после его введения полностью нормализовалась и также не отличалась от исходной. Из этого был сделан вывод, что, хотя распределение магния и сульфата в организме изначально похоже на распределение в нем натрия, «потом магний задерживается в организме в других частях тела» [42].

Поскольку стало очевидно, что значительная часть магния может накапливаться во внутриклеточном водном пространстве, а методики точного определения уровня внутриклеточного магния являются куда более сложными и трудоемкими, чем его определение в сыворотке крови и моче, дальнейших крупномасштабных исследований не последовало. Попытки использовать многочисленные исследования по проблеме также потерпели неудачу: было набрано очень малое количество данных. К тому же магний очень по-разному накапливается разными органами и тканями: до 2 ммоль/л в невысушенных эритроцитах, до 30 ммоль/л в невысушенных мышцах, до 22,7 ммоль/л в других невысушенных мягких тканях и до 12,3 ммоль/л в костях. Однако заранее неизвестно, где может задержаться магний, хотя эту его часть просто традиционно называют кост-

ной [9]. Зато тест с магниевой нагрузкой стал использоваться для выявления гипомagneиэмии. Задержка магния в организме после его внутривенного или энтерального введения с последующим 24-часовым наблюдением за его выведением помогает выявлять скрытый дефицит магния в организме. Если более 60–70 % предшествующей нагрузки магнием выводится из организма с мочой, это свидетельствует об истощении его запасов [9, 43].

В исследовании Dolberg et al. (2017) изучалась динамика содержания магния в плазме крови после парентерального введения 2000 мг магния сульфата (16,67 ммоль магния) и энтерального введения оксида магния в дозе 1080 мг, а также последующее выведение его из организма с мочой. После внутривенного введения магния сульфата его максимальное содержание в плазме крови имело место уже через 15 минут и достигало 1,2 ммоль/л, но затем быстро снижалось, а после энтерального приема оксида магния наблюдалось два максимума концентрации — через 4 часа и через 11 часов. Концентрация магния в плазме достигала 0,93 и 0,92 ммоль/л. Уже через 12 часов концентрация магния в плазме и у тех, кому он вводился внутривенно, и у тех, кто принял его энтерально, уравнивалась, а к концу исследования — через 24 часа — не отличалась от исходной. Не было констатировано никаких серьезных побочных эффектов при энтеральном введении оксида магния. Выведение магния с мочой из организма в обоих случаях превышало контрольный уровень. После внутривенного введения магния сульфата экскреция магния с мочой была максимальной в течение первых 6 часов, а после приема оксида магния в течение суток была практически равномерной. Биодоступность гидроксида магния составляла до 15 % [44]. Результаты этих исследований помогают некоторым образом определиться с закономерностями изменения концентрации магния в плазме крови при проведении интенсивной терапии, но не предоставляют информацию о закономерностях задержки его в тканях. Если предположить, что, например, средняя масса тела участвующих в эксперименте в среднем приближалась к 80 кг, то объем внеклеточного водного пространства у них должен был приближаться к 16 л. А значит, после внутривенного введения 16 ммоль магния прирост его концентрации в плазме крови должен был стать намного большим, чем обнаружено. Таким образом, как ни парадоксально, очень крупный гидратированный ион магния имеет способность очень быстро распространяться в организме, достаточно легко проникая через клеточные мембраны.

Мы, опираясь на собственный клинический опыт, можем утверждать, что у пациентов, поступающих в клинику в критических состояниях, имеет место ускоренная потеря магния из плазмы крови. У подавляющего большинства пациентов, поступавших в операционную в ургентном порядке в связи с множественными травматическими повреждениями, осложненными шоком, концентрация общего магния в плазме, определенная фотометрическим методом с ксилитидовым синим, составляла не более 0,6–0,7 ммоль/л. Добавление к об-

щепринятым мероприятиям жидкостной реанимации введением гипертонического раствора магния сульфата в физиологическом растворе ассоциировалось с быстрым улучшением сердечного выброса и сосудистого тонуса, улучшением сердечного ритма и значительным достоверным увеличением сроков выживаемости пострадавших с декомпенсированным шоком, даже с несовместимыми с жизнью травматическими повреждениями. Эти пациенты получили внутривенно в течение четверти часа не менее 40 ммоль магния.

Внутривенное струйное введение $0,35 \pm 0,05$ мл 25% раствора магния сульфата на 1 кг массы тела (примерно 51 ммоль магния для пациента с массой тела 70 кг) пострадавшим с политравмой приводило через 5–10 минут к повышению концентрации магния в плазме крови максимум до 2,3 ммоль/л. В дальнейшем концентрация магния в плазме крови снижалась и начинала соответствовать норме через 24 часа после инфузии. Если бы введенный магний распределялся только во внеклеточном водном пространстве, то прирост его концентрации в плазме крови, несомненно, был бы значительно выше. Наиболее реальное объяснение этому факту — только способность магния чрезвычайно быстро проходить через клеточные мембраны и заполнять внутриклеточный водный компартмент [45–47]. Таким образом, проблема распространения магния в водных компартментах организма при проведении интенсивной терапии у пациентов, пребывающих в критических состояниях, является еще очень плохо изученной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке этой статьи.

Список литературы

1. Cuciureanu M.D., Vink R. *Magnesium and stress [Internet] Magnesium in the Central Nervous System*. Ed. by R. Vink and M. Nechifor. Adelaide (AU): University of Adelaide Press, 2011. 356 p. DOI: <https://doi.org/10.1017/UPO9780987073051>.
2. Whyte K.F., Addis G.J., Whitesmith R., Reid J.L. *Adrenergic control of plasma magnesium in man*. Clin. Sci (Lond). 1987, Jan. 72(1). 135–8. DOI: 10.1042/cs0720135
3. Seelig M. *Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions. preventive and therapeutic implications (a review)*. J. Am. Coll. Nutr. 1994, Oct. 13(5). 429–46. DOI: 10.1080/07315724.1994.10718432.
4. Dong J.F., Cruz M.A., Aboulfatova K. et al. *Magnesium maintains endothelial integrity, up-regulates proteolysis of ultra-large von Willebrand factor, and reduces platelet aggregation under flow conditions*. Thromb. Haemost. 2008, Mar. 99(3). 586–93. DOI: 10.1160/TH07-11-0694.
5. Tejedo-Talado M.I., Kramer J.H., Mak Iu T., Komarov A.M., Weglicki W.B. *The nerve-heart connection in the pro-oxidant response to Mg-deficiency*. Heart Failure Rev. 2006. 11(1). 35–44. DOI: 10.1007/s10741-006-9191-7.
6. Franz K.B. *A functional biological marker is needed for diagnosing magnesium deficiency*. J. Am. Coll. Nutr. 2004, Dec. 23(6). 738S–41S. DOI: 10.1080/07315724.2004.10719418.
7. Білецький О.В. *Зміни концентрації електролітів плазми крові в умовах магnezіальної терапії у пацієнтів у стані травматичного шоку на тлі політравми*. Медицина невідкладних станів. 2019. 5(100). 69–73.
8. Білецький О.В. *Застосування магнію сульфату в складі негайного анестезіологічного забезпечення ургентного хірургічного втручання для постраждалих із сполученою травмою в стані геморагічного шоку*. Вісник проблем біології і медицини. 2018. 2(144). 142–5.
9. Білецький О.В. *Ефект застосування магнію сульфату з метою стабілізації гемодинаміки на ранньому шпитальному етапі в постраждалих із міокардіальною контузією на тлі політравми*. Вісник проблем біології і медицини. 2019. 1. 1(148). 96–101.
10. Eby G.A., Eby K.L. *Rapid recovery from major depression using magnesium treatment*. Med. Hypotheses. 2006. 67(2). 362–70. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.01.047.
11. Bednarczyk P., Dolowy K., Szewczyk A. *Matrix Mg^{2+} regulates mitochondrial ATP-dependent potassium channel from heart*. FEBS Lett. 2005, Mar. 579(7). 1625–32. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.01.077.
12. Muir K.W. *Magnesium in stroke treatment*. Postgrad. Med. J. 2002, Nov. 78(925). 641–5. DOI: 10.1136/pmj.78.925.641.
13. Boron W.F., Boulpaep E.L. *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. 2nd edn. Walter F., Boron & Emile L. Boulpaep. United States, Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009. 1337 p. English ISBN: 9781416031154.
14. Biancani P., Harnett K.M. *Signal transduction in lower esophageal sphincter circular muscle [Internet] GI Motility online*. PART 1. Oral cavity, pharynx and esophagus [Published 16 May 2006] Available from: <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo24.html>.
15. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. *Pharmacology*. 5th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003. 797 p. ISBN 0443071454.
16. Szewczyk B., Poleszak E., Sowa-Kucma M. et al. *Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action*. Pharmacol. Rep. 2008, Sep–Oct. 60(5). 588–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066406/>
17. Nishizawa Y., Morii H., Durlach J. *New Perspectives in Magnesium Research, Nutrition and Health*. London: Springer-Verlag, 2007. 411 p. ISBN 978-1-84628-483-0.
18. Cernak I., Savic V.J., Kotur J., Proric V., Veljovic M., Grbovic D. *Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans*. J. Neurotrauma. 2000, Jan. 17(1). 53–68. DOI: 10.1089/neu.2000.17.53.
19. Chiarello D.I., Marín R., Proverbio F., Benzo Z., Botana D., Abad C. *Effect of Hypoxia on the Calcium and Magnesium Content, Lipid Peroxidation Level, and Ca^{2+} -ATPase Activity of Syncytiotrophoblast Plasma Membranes from Placental Explants*. Hindawi. BioMed Research International. 2014. Article ID 597357. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/597357>.
20. Rupniak N.M.J. *Substance P (NK1 receptor) antagonists*. In: Handbook of Stress and the Brain. Part 2. Stress. Integrative and Clinical Aspects. Steckler T., Kalin N.H., Reul J.M.H.M. (eds). New York: Elsevier, 2005. P. 423–35. eBook ISBN: 9780080553245.
21. Carrasco G.A., Van de Kar L.D. *Neuroendocrine pharmacology of stress*. Eur. J. Pharmacol. 2003, Feb 28. 463(1–3). 235–72. DOI: 10.1016/s0014-2999(03)01285-8.

22. De Souza E.B. Corticotropin-releasing factor receptors. physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. *Psychoneuroendocrinol.* 1995. 20(8). 789-819. DOI: 10.1016/0306-4530(95)00011-9.
23. Cratty M.S., Birkle D.L. N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated corticotropin-releasing factor (CRF) release in cultured rat amygdala neurons. *Peptides.* 1999. 20(1). 93-100. DOI: 10.1016/S0196-9781(98)00147-8.
24. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr. Neurosci.* 2002, Dec. 5(6). 375-89. DOI: 10.1080/1028415021000039194.
25. Jee D., Lee D., Yun S., Lee C. Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *Brit. J. Anaesth.* 2009, Oct. 103(4). 484-9. DOI: 10.1093/bja/aep196.
26. Neumann I.D., Veenema A.H., Beiderbeck D.I. Aggression and anxiety: social context and neurobiological links. *Front. Behav. Neurosci.* 2010, Mar 30. 4. 12. DOI: 10.3389/fnbeh.2010.00012.
27. Clerc P., Young C.A., Bordt E.A., Grigore A.M., Fiskum G., Polster B.M. Magnesium Sulfate Protects Against the Bioenergetic Consequences of Chronic Glutamate Receptor Stimulation. *PLoS One.* 2013. 8(11). e79982. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079982>.
28. Shimozawa T., Takano K., Ando K., Fujita T. Magnesium Inhibits Norepinephrine Release by Blocking N-Type Calcium Channels at Peripheral Sympathetic Nerve Endings. *Hypertension.* 2004. 44(6). 897-902. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000146536.68208.84>.
29. Huang C.L., Kuo E. Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. *JASN.* 2007, Oct. 18(10). 2649-52. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007070792>.
30. Flatman P.W., Lew V.L. The magnesium dependence of sodium-pump-mediated sodium-potassium and sodium-sodium exchange in intact human red cells. *J. Physiol.* 1981, Jun. 315. 421-46. DOI: 10.1113/jphysiol.1981.sp013756.
31. Lin F., Conti F., Moran O. Competitive blockage of the sodium channel by intracellular magnesium ions in central mammalian neurones. *Eur. Bioph. Journal.* 1991, Jan 01. 19(3). 109-18. Available from: <https://europepmc.org/article/med/1647946>.
32. Cell Physiology Source Book. 4th Edn. Essentials of Membrane Biophysics. Ed by N. Sperelakis. University of Cincinnati. Ohio: Academic Press: Elsevier, 2011. 996 p. eBook ISBN: 9780123877574.
33. Günther T. Na⁺/Mg²⁺ Antiport in Non-Erythrocyte Vertebrate Cells. *Magnesium Research.* 2007. 20(2). 89-99. DOI: 10.1684/mrh.2007.0100.
34. Günther T. Concentration, compartmentation and metabolic function of intracellular free Mg²⁺. *Magnesium Research.* 2006, Dec. 19(4). 225-36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17402290/>
35. Günther T. Mechanisms, regulation and pathologic significance of Mg²⁺ efflux from erythrocytes. *Magnesium Research.* 2006, Sep. 19(3). 190-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17172009/>
36. Ebel H., Günther T. Na⁺/Mg²⁺ antiport in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats: role of Mg²⁺ in the pathogenesis of hypertension. *Magnesium Research.* 2005, Sep. 18(3). 175-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16259378/>
37. Ebel H., Günther T. Stimulation of Na⁺/Mg²⁺ antiport in rat erythrocytes by intracellular Cl⁻. *FEBS Lett.* 2003, May 22. 543(1-3). 103-7. DOI: 10.1016/S0014-5793(03)00417-4.
38. Günther T. Mechanisms and regulation of Mg²⁺ efflux and Mg²⁺ influx. *Miner Electrolyte Metab.* 1993. 19(4-5). 259-65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8264512/>
39. Fulop T. How does hypomagnesemia-induced hypokalemia occur? [Internet]. Medscape. Emergency Medicine, NEWS & perspective [Updated. Oct 30, 2020] Available from: <https://www.medscape.com/answers/2038394-35958/how-does-hypomagnesemia-induced-hypokalemia-occur>.
40. Gragossian A., Bashir K., Friede R. Hypomagnesemia [Internet] StatPearls [Last Update. September 6, 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500003/>
41. Білецький О.В. Зміни концентрації електролітів плазми крові в умовах магнєзійної терапії у пацієнтів у стані травматичного шоку на тлі політравми. *Медицина невідкладних станів.* 2019. 5(100). 69-73.
42. Strandvik G.F. Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia.* 2009, Sep. 64(9). 990-1003. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.05986.x
43. Nielsen F.H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J. Inflam. Research.* 2018. 11. 25-34. DOI: 10.2147/JIR.S136742.
44. Moslehi N., Vafa M., Rahimi-Foroushani A., Golestan B. Effects of oral magnesium supplementation on inflammatory markers in middle-aged overweight women. *J. Res. Med. Sci.* 2012. Jul. 17(7). 607-14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685774/>
45. Kramer J.H., Spurney C., Iantorno M. et al. Neurogenic Inflammation and Cardiac Dysfunction due to Hypomagnesemia. *Am. J. Med. Sci.* 2009, Jul. 338(1). 22-7. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181aaee4d.
46. Muroi C., Burkhardt J.K., Hugelshofer M., Seule M., Mishima K., Keller E. Magnesium and the inflammatory response. potential pathophysiological implications in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Magnesium Research.* 2012. 25(2). 64-71. Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/74189/>
47. Xia J., Chen H., Yan J., Wu H., Wang H., Guo J. et al. High-Purity Magnesium Staples Suppress Inflammatory Response in Rectal Anastomoses. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. 9(11). 9506-15. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b00813>.
48. Castiglioni S., Cazzaniga A., Locatelli L. Am. Maier J. Burning magnesium, a sparkle in acute inflammation: gleams from experimental models. *Magnesium Research.* 2017, Feb 01. 30(1). 8-15. DOI: 10.1684/mrh.2017.0418.
49. Hu T., Xu H., Wang C., Qin H., An Z. Magnesium enhances the chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells by inhibiting activated macrophage-induced inflammation. *Scientific Reports.* 2018. Feb 21. 8. 3406. DOI: 10.1038/s41598-018-21783-2.
50. Xie P., Li X., Zhu J., Wu J., Geng S., Zhong C. Magnesium isoglycyrrhizinate suppresses LPS-induced inflammation and oxidative stress through inhibiting NF-κB and MAPK pathways in RAW264.7 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2019. 27(3). 516-24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968089618316171>.
51. Ozen M., Xie H., Shin N., Al Y.G., Clemens J., McLane M.W. et al. Magnesium sulfate inhibits inflammation through P2X7 receptors in human umbilical vein endothelial cells. *Pediatric. Research.* 2020. 87. 463-71 Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-019-0557-7?proof=t>.
52. Vida C., Carracedo J., de Sequera P. et al. Increasing the Magnesium Concentration in Various Dialysate Solutions Differentially Modulates Oxidative Stress in a Human Monocyte Cell Line. *Antioxidants.* 2020. 9(4). 319. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox9040319>

53. Liu M., Dudley, Jr. SC. Magnesium, Oxidative Stress, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Antioxidants* (Basel). 2020. Oct. 9(10). 907. DOI: 10.3390/antiox9100907
54. Almozaino-Sarafian D., Berman S., Mor A., Shteinshneider M., Gorelik O., Tzur I. et al. Magnesium and C-reactive protein in heart failure. An anti-inflammatory effect of magnesium administration? *Eur. J. Nutr.* 2007, Jun. 46(4). 230-7. DOI: 10.1007/s00394-007-0655-x.
55. Altura B.M., Shah N.C., Shah G.J., Zhang A., Li W., Zheng T., Perez-Albela J.L., Altura B.T. Short-term Mg deficiency upregulates protein kinase C isoforms in cardiovascular tissues and cells. relation to NF- κ B, cytokines, ceramide salvage sphingolipid pathway and PKC- ζ . Hypothesis and review. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Jan. 7(1). 1-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24482684/>
56. Mazur A., Maier J.A., Rock E., Gueux E., Nowacki W., Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response. Potential physiopathological implications. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007, Feb 01. 458(1). 48-56. DOI: 10.1016/j.abb.2006.03.031.
57. Ferrè S., Baldoli E., Leidi M., Maier J.A.M. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NF κ B. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010, Nov. 1802(11). 952-8. DOI: 10.1016/j.bbdis.2010.06.016.
58. Jaffe R. Three Safe & Simple Ways to Detox [Internet] Holistic Primary Care. News for Health & Healing [Wednesday, 11 May 2016 0. 52. cited 03 Aug 2021] Available from: <https://holisticprimarycare.net/topics/prevention-practice-pearls/three-safe-simple-ways-to-detox/>
59. Rashvand S., Mobasseri M., Tarighat-Esfanjani A. Effects of Choline and Magnesium Concurrent Supplementation on Coagulation and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Pilot Clinical Trial. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020, Apr. 194(2). 328-35. DOI: 10.1007/s12011-019-01802-7.
60. Speich M., Auger J.L., Arnaud P. Correlations between magnesium and heavy metals in blood and sixteen tissues of rabbits. *Magnesium Research.* 1989, Sep. 2(3). 179-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2640901/>
61. Boujelben M., Abdennabi R., Elfki A. The protective effect of Mg on accumulation biomarkers and markers of Cd-induced oxidative stress in adult male Wistar rats. *Clinical Case Reports, Research & Trials.* 2018, Feb 09. 3. 4-15. Available from: <http://www.kenkyugroup.org/article/13/134/The-protective-effect-of-Mg-on-accumulation-biomarkers-and-markers-of-Cd-induced-oxidative-stress-in-adult-male-wistar-rats>.
62. Djukić-Čosić D., Ninković M., Malićević Z., Matović V., Soldatović D. Effect of magnesium pretreatment on reduced glutathione levels in tissues of mice exposed to acute and subacute cadmium intoxication. a time course study. *Magnesium Research.* 2007. Sep. 20(3). 177-86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17972460/>
63. Yavuz Y., Mollaoglu H., Yürümez Y. et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences.* 2013. 17(Suppl. 1). 28-33. Available from: <https://www.sig-maaldrich.com/UA/en/tech-docs/paper/181920>.
64. Курсов С.В., Белецкий А.В., Лизогуб К.И., Лизогуб Н.В. Мониторинг содержания в крови карбоксигемоглобина для оценки тяжести травматического шока и реперфузионных повреждений. Медицина неотложных состояний. 2017. 1(80). 32-8.
65. Яковцов І.З., Білецький О.В., Курсов С.В., Яцина Г.С., Скоропайт С.М. Підвищення ендогенної продукції монооксиду вуглецю та утворення небезпечного вмісту в крові карбоксигемоглобіну в пацієнтів із політравмою, які перебувають у критичних станах. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2018. 4(32). 45-50.
66. Eddleston M., Buckley N.A., Eyer P., Dawson A.H. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet.* 2008, Feb 16. 371(9612). 597-607. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61202-1.
67. Pajoumand A., Shadnia S., Rezaie A., Abdi M., Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum. Exp. Toxicol.* 2004, Dec. 23(12). 565-9. DOI: 10.1191/0960327104ht4890a.
68. Ajilore B.S., Alli A.A., Oluwadairo T.O. Effects of magnesium chloride on in vitro cholinesterase and ATPase poisoning by organophosphate (chlorpyrifos). *Pharmacol Res. Perspect.* 2018, Jun. 6(3). e00401. DOI: 10.1002/prp.2.401.
69. Bravar M., Chan M.Y., Dawson A.H., Ribchester R.R., Eddleston M. Magnesium sulfate and calcium channel blocking drugs as antidotes for acute organophosphorus insecticide poisoning: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Toxicology.* 2018, Aug. 56(8). 725-36. DOI: 10.1080/15563650.2018.1446532.
70. Seller R.H. The role of magnesium in digitalis toxicity. *Am. Heart Journal.* 1971. Oct. 82(4). 551-6. DOI: 10.1016/0002-8703(71)90242-0.

Получено/Received 20.05.2021

Рецензировано/Revised 03.06.2021

Принято в печать/Accepted 10.06.2021

S.V. Kursov, V.V. Nikonov, O.V. Biletskyi, O.I. Fedets, V.O. Homenko
 Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine
 MNPE "O.I. Meschchaninov Kharkiv Clinical Emergency Hospital" of the Kharkiv Regional Council, Kharkiv, Ukraine
 PE "Analitika" Medical Laboratory, Kharkiv, Ukraine

Physiology of magnesium metabolism and the use of magnesium in intensive care (literature review with the results of own observations, part 1)

Abstract. The first part of the review presents data on the content of magnesium in organs and tissues of the human body, the role of magnesium in the implementation of multiple functions, and the peculiarities of its intake and excretion from the body. A significant part of the review is devoted to methods for determining the concentration of magnesium in biological fluids of the human body. The advantages, disadvantages and limitations of various methods

are presented. The most common methods for studying the concentration of magnesium in biological fluids of the body, which are used in clinical medicine all over the world, are photometric methods with dyes. The role of the fraction of ionized magnesium in the body, the content of which is determined electrochemically, is still uncertain. Cellular magnesium studies are extremely complex and time-consuming. Cells of different organs and tissues normally

contain very different amounts of magnesium. It is not possible to judge about the presence of magnesium deficiency in the body by its concentration in plasma or serum. To detect a decrease in the tissue content of magnesium, tests with magnesium load and the subsequent observation of the rate of its excretion from the body are used. The causes for the development of hypomagnesemia are extremely numerous. The main of them are: any severe stress, restriction of magnesium intake into the body, an increase in its losses through the gastrointestinal tract and the kidneys in various pathological conditions. The formation of hypomagnesemia is facilitated

by therapy with numerous medications, which are very widely used in clinical practice, and especially in the intensive care. Studies on the distribution of magnesium in the body after its intravenous administration have shown that, despite the large size of hydrated magnesium ions, they can not only paradoxically quickly spread in the extracellular water space, but most likely are also able to quickly penetrate through cell membranes, spreading in the intracellular water compartment.

Keywords: magnesium; water-electrolyte metabolism; hypomagnesemia; intensive care; magnesium therapy

Курсов С.В., Ніконов В.В., Білецький О.В., Федець О.І., Хоменко В.О.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

КНП «Харківська клінічна лікарня швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

ПП «Медична лабораторія «Аналітика», м. Харків, Україна

Фізіологія обміну магнію і застосування магnezії в інтенсивній терапії (літературний огляд із результатами власних спостережень, частина 1)

Резюме. У першій частині огляду наведені дані про вміст магнію в органах і тканинах організму людини, описана роль магнію в реалізації множинних функцій, особливості надходження й виведення його з організму. Значна частина огляду присвячена методам визначення концентрації магнію в біологічних рідинах організму людини. Наведені переваги, недоліки й обмеження застосування різних методів. Найбільш поширеними методами вивчення концентрації магнію в біологічних рідинах організму, що використовуються у клінічній медицині, в усьому світі залишаються фотометричні методи з використанням барвників. Роль в організмі фракції іонізованого магнію, вміст якого визначається електрохімічно, досі залишається невизначеною. Дослідження вмісту магнію в клітинах надзвичайно складні і трудомісткі. Клітини різних органів і тканин містять у нормі дуже різну кількість магнію. Видається неможливим судити про наявність дефіциту магнію в організмі за його концентрацією у плазмі або сироватці крові. Для виявлення зниження вмісту магнію у тканинах за-

стосовуються тести з магнієвим навантаженням і подальшим спостереженням за темпом виведення його з організму. Причини розвитку гіпомagneмії надзвичайно численні. Головні серед них: будь-який важкий стрес, обмеження надходження магнію в організм, збільшення його втрат через шлунково-кишковий тракт і через нирки при різних патологічних станах. Формуванню гіпомagneмії сприяє терапія численними медикаментами, що дуже широко використовуються в клінічній практиці, й особливо в практиці інтенсивної терапії. Дослідження, присвячені вивченню розподілу магнію в організмі після його внутрішньовенного введення, показали, що, незважаючи на великі розміри гідратованих іонів магнію, вони не тільки можуть парадоксально швидко поширюватися в обсязі позаклітинного водного простору, але й, швидше за все, здатні швидко проникати через клітинні мембрани, поширюючись у внутрішньоклітинному водному компартменті.
Ключові слова: магній; водно-електролітний обмін; гіпомagneмія; інтенсивна терапія; магnezіальна терапія

Aziz Ari, Bunyamin Gurbulak, Hasan Okmen, Cihad Tatar,
Ufuk Oguz Idiz and Muhammed Zubeyr Ucuncu
Istanbul Training and Research Hospital, Fatih, Istanbul, Turkey

Вплив декскетопрофену трометамолу на розвиток панкреатиту після проведення ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії

Резюме. Мета: оцінити ефективність розчину декскетопрофену трометамолу після введення контрастної речовини для проведення ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) з метою зменшення частоти розвитку панкреатиту на експериментальній щурячій моделі. **Матеріали та методи.** На базі науково-дослідної лабораторії тварин медичного факультету університету Безміалема, Стамбул, Туреччина, у січні 2018 року було проведено експериментальне дослідження. 40 самців щурів-альбіносів лінії Wistar® вагою 250–300 г було розподілено на 4 однакові групи. У I групі тваринам було проведено катетеризацію, у II групі — катетеризацію з уведенням фізіологічного розчину; у III групі — катетеризацію з уведенням контрастної речовини; у IV групі — катетеризацію з уведенням контрастної речовини та внутрішньом'язовою (в/м) ін'єкцією декскетопрофену трометамолу. Через 24 години після процедури щурів умертвляли та проводили гістопатологічне дослідження тканин підшлункової залози з оцінкою рівня лейкоцитів, глюкози, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, амілази та С-реактивного білка у крові. Гістопатологічну класифікацію гострого панкреатиту здійснювали за допомогою забарвлення гематоксиліном та еозином. **Результати.** Було встановлено, що середні рівні амілази та лейкоцитів були вірогідно вищими у II, III, IV групах порівняно з I групою ($p = 0,001$). Рівень СРБ був найвищим у III групі ($p = 0,001$). Композитна гістопатологічна оцінка панкреатиту була значно вищою у II, III, IV групах порівняно з I групою ($p = 0,001$; $0,001$; $0,028$ та $0,001$ відповідно). Оцінки набряку, ацинарного некрозу, запалення та периваскулярної інфільтрації у III групі були вищими, ніж у IV групі ($p = 0,001$). **Висновки.** В/м уведення декскетопрофену трометамолу під час процедури ЕРХПГ може бути корисним у зменшенні частоти розвитку панкреатиту після проведення ЕРХПГ, як було доведено за допомогою гістологічних та лабораторних профілів.

Ключові слова: ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, панкреатит, декскетопрофену трометамол, індукований контрастом панкреатит

Вступ

Гострий панкреатит — це запалення підшлункової залози, що супроводжується набряком, некрозом і крововиливами. Найважливішими неастрогенними етіологічними факторами є камені в жовчному міхурі та вживання алкоголю [1].

Найважливішою причиною ятрогенного панкреатиту є проведення ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ). Панкреатит є серйозним ускладненням ЕРХПГ та має багатфакторну етіологію [2].

Повідомляється, що частота розвитку панкреатиту після проведення ЕРХПГ становить 2–10 % [3]. У 85–90 % пацієнтів клінічний перебіг є легким, а у 10–15 % пацієнтів зустрічається некротизуючий панкреатит з поліорганною недостатністю [4, 5]. Незважаючи на те, що патогенез панкреатиту до кінця не вивчено, най-

важливішими причинами панкреатиту є активація механічних, гідростатичних, хімічних та алергічних реакцій, протеолітичних ферментів та метаболічних шляхів розвитку запалення [3, 6].

Під час процедури ЕРХПГ контрастну речовину вводять безпосередньо в загальну жовчну протоку та вірсунгову протоку. Контрастна речовина, імовірно, викликає пошкодження ацинарних клітин при безпосередньому контакті з ними [4, 6].

Хоча для мінімізації частоти розвитку панкреатиту після проведення ЕРХПГ пропонуються різні фармакологічні препарати та технічні методи; кількість досліджень, що оцінюють протизапальну дію декскетопрофену трометамолу, є дуже обмеженою [7]. Декскетопрофену трометамол — трометамінова сіль (S)-(+)-2-(3-бензоїлфеніл) пропіонової кислоти — є

знеболюючим, протизапальним та жарознижувальним препаратом, який належить до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [8, 9]. Механізм дії нестероїдних протизапальних засобів пов'язаний зі зменшенням синтезу простагландинів шляхом інгібування циклооксигеназного метаболічного шляху. Крім того, інгібування синтезу простагландинів також впливає на інші медіатори запалення, такі як кінін, що призводить до непрямого ефекту на додаток до його безпосереднього ефекту. Декскетопрофен пригнічує синтез простагландинів завдяки його центральній та периферійній дії [8, 10].

Мета цього дослідження полягала в оцінці ефективності введення декскетопрофену трометамолу щодо зменшення токсичного пошкодження тканин підшлункової залози, викликаного контрастною речовиною, що призводить до розвитку панкреатиту, на експериментальній щурячій моделі.

Матеріали та методи

Це експериментальне дослідження було проведено в науково-дослідній лабораторії тварин на базі медичного факультету університету Безміалема, Стамбул, Туреччина, у січні 2018 року. Проведення дослідження було схвалено етичним комітетом з питань досліджень на тваринах на базі медичного факультету університету Безміалема, Стамбул, Туреччина. Після схвалення дослідження було проведено в тій же університетській лабораторії. 40 самців щурів-альбіносів лінії Wistar® вагою 250–300 г було рандомізовано у 4 групи по 10 щурів у кожній групі. Усі експериментальні протоколи були проведені відповідно до «Посібника з утримання та використання лабораторних тварин», восьме видання (2011).

Усі тварини були розміщені у стандартних лабораторних умовах із 12-годинним циклом зміни світла та темряви та режимом подачі їжі та води *ad libitum* до та після ендоскопічної процедури. Після експериментальної процедури тварин окремо поміщали у клітки та утримували при кімнатній температурі (22 °C). Усі хірургічні втручання проводилися в стерильних умовах.

На початку експериментальної процедури всіх щурів зважували та записували дані. Анестезію щурів проводили шляхом в/м ін'єкцій кетаміну гідрохлориду (у дозі 50 мг/кг) та ксилазину (у дозі 10 мг/кг).

У цій експериментальній моделі виконували трансдуоденальну катетеризацію жовчної протоки, а після перетискання печінкової протоки за допомогою затискача «бульдог» вводили фізіологічний розчин або контрастну речовину під тиском 30 мм рт.ст. [11]. За допомогою цієї процедури було змодельовано процедуру ЕРХПГ у випадках обструктивного синдрому, що призводить до ретроградного надходження жовчі до протоки підшлункової залози, наприклад, при холестази, спричиненому каменями жовчних проток, набряком та пухлинами головки підшлункової залози (рис. 1). Для введення 50% розчину розведеної йодовмісної контрастної речовини (у дозі 300 мгІ/мл) під тиском 30 мм рт.ст. була підготовлена манжета сфінгмоманометра від дитячого приладу для вимірювання артеріального тис-

ку. Щурам IV групи для протизапального ефекту в/м вводили декскетопрофену трометамол.

40 самців щурів-альбіносів лінії Wistar® були розподілені на 4 групи. Щурів голили, а потім обробляли повідон-йодом. Виконували серединну лапаротомію довжиною 5 см. Потім досліджували органи черевної порожнини. У всіх групах виконували катетеризацію загальної біліопанкреатичної протоки за допомогою катетера 24G, введенного трансдуоденально.

У I групі (якій проводили лише катетеризацію, $n = 10$) після катетеризації черевну стінку зашивали без виконання будь-якої іншої процедури.

У II групі (якій проводили катетеризацію з введенням ізотонічного розчину, $n = 10$) печінкову протоку після катетеризації перетискали за допомогою маленького затискача «бульдог» і вводили 0,5 мл ізотонічного розчину NaCl під тиском 30 мм рт.ст. У III групі (якій проводили катетеризацію з введенням контрасту, $n = 10$) печінкову протоку після катетеризації перетискали за допомогою маленького затискача «бульдог» і вводили 0,5 мл 50% розчину розведеної йодовмісної контрастної речовини під тиском 30 мм рт.ст. У IV групі (якій вводили контраст + декскетопрофену трометамол, $n = 10$) печінкову протоку після катетеризації перетискали за допомогою маленького затискача «бульдог» і вводили 0,5 мл 50% розчину розведеної йодовмісної контрастної речовини під тиском 30 мм рт.ст. Після невеликого натягу за стопу лівої кінцівки, у яку потрібно було робити ін'єкцію, пальпували м'язову масу, розташовану на дорсальній поверхні стегна (зону стегна, розташовану посередині між задньою частиною колінного суглоба та основою хвоста), та вводили в неї 0,25 мл розчину декскетопрофену трометамолу. Живіт у всіх групах тварин зашивали шовком 3-0.

Через 24 години після процедури всім щурам робили повторну анестезію. Після лапаротомії виконували внутрішньосерцево забір зразків крові для біохімічного аналізу, потім щурів умертвляли шляхом цервікальної дислокації. Для гістологічних досліджень збирали зразки дванадцятипалої кишки та цілу тканину підшлункової залози. Відбирали зразки крові для підрахунку в крові рівня лейкоцитів, тромбоцитів, амілази, глюкози, С-реактивного білка (СРБ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ). Зразки регулярно обробляли і заливали в парафін. Зрізи тканини підшлункової залози товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином. Для оцінки наявності та ступеня гострого панкреатиту використовували бальну оцінку набряку, ацинарного некрозу, крововиливу, жирового некрозу, запалення та периваскулярної інфільтрації за методом Шміда [8].

В описовій статистиці використовували середні, найнижчі та найвищі значення частот та їх співвідношення. Розподіл змінних оцінювали за допомогою критерію Колмогорова — Смирнова. Внутрішньогруповий аналіз виконували за допомогою критерію Краскела — Уолліса, а міжгруповий аналіз — за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Для аналізу використовували пакет програм обробки статистичних даних для соціальної науки SPSS версії 22.0.

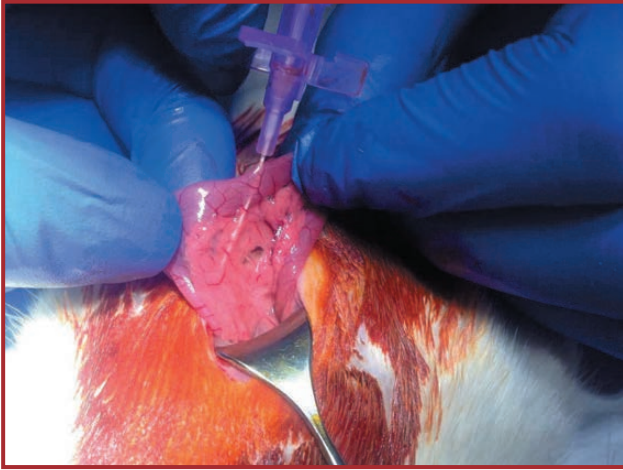


Рисунок 1. Трансдуоденальна катетеризація загальної панкреатобіліарної протоки

Результати

Під час проведення експериментальної процедури не було виявлено ані ускладнень, ані випадків смерті. Гістопатологічне дослідження зразків виявило гострий панкреатит у всіх групах тварин. Щодо медіан маси тіла визначали однорідний розподіл між групами ($p = 0,407$). Щодо рівня глюкози, СРБ, ЛДГ, амілази

та АсАТ, а також кількості лейкоцитів та тромбоцитів мала місце статистично значуща різниця між групами ($p < 0,001$, табл. 1).

Під час аналізу біохімічних критеріїв панкреатиту в підгрупах було виявлено, що всі значення були високими, особливо у групі, якій проводили катетеризацію з уведенням контрасту, і всі значення були вірогідно нижчими, а у групі, якій в/м вводили декскетопрофену трометамол, ця різниця була статистично більш значущою (табл. 2).

Рівні лейкоцитів, АсАТ, глюкози, ЛДГ та амілази у I групі були вірогідно нижчими, ніж у II та III групах (усі $p = 0,001$). Рівні тромбоцитів, СРБ, ЛДГ та АсАТ у I групі були вірогідно вищими, ніж у IV групі (усі $p = 0,001$). Значення амілази у IV групі було вірогідно вищим, ніж у I групі ($p = 0,041$).

Рівні глюкози, ЛДГ, амілази та АсАТ у II групі були вірогідно більш низькими за такі у III групі ($p = 0,003$; $0,001$; $0,001$ та $0,001$ відповідно). Рівні лейкоцитів, тромбоцитів, глюкози, СРБ, ЛДГ та АсАТ у II групі були вірогідно вищими, ніж у IV групі ($p = 0,006$; $0,001$; $0,023$; $0,001$; $0,001$ та $0,001$ відповідно).

Середні рівні лейкоцитів та тромбоцитів, глюкози, СРБ, ЛДГ та АсАТ у III групі були вірогідно вищими, ніж у IV групі ($p = 0,002$; $0,001$; $0,001$; $0,001$ та $0,001$ відповідно).

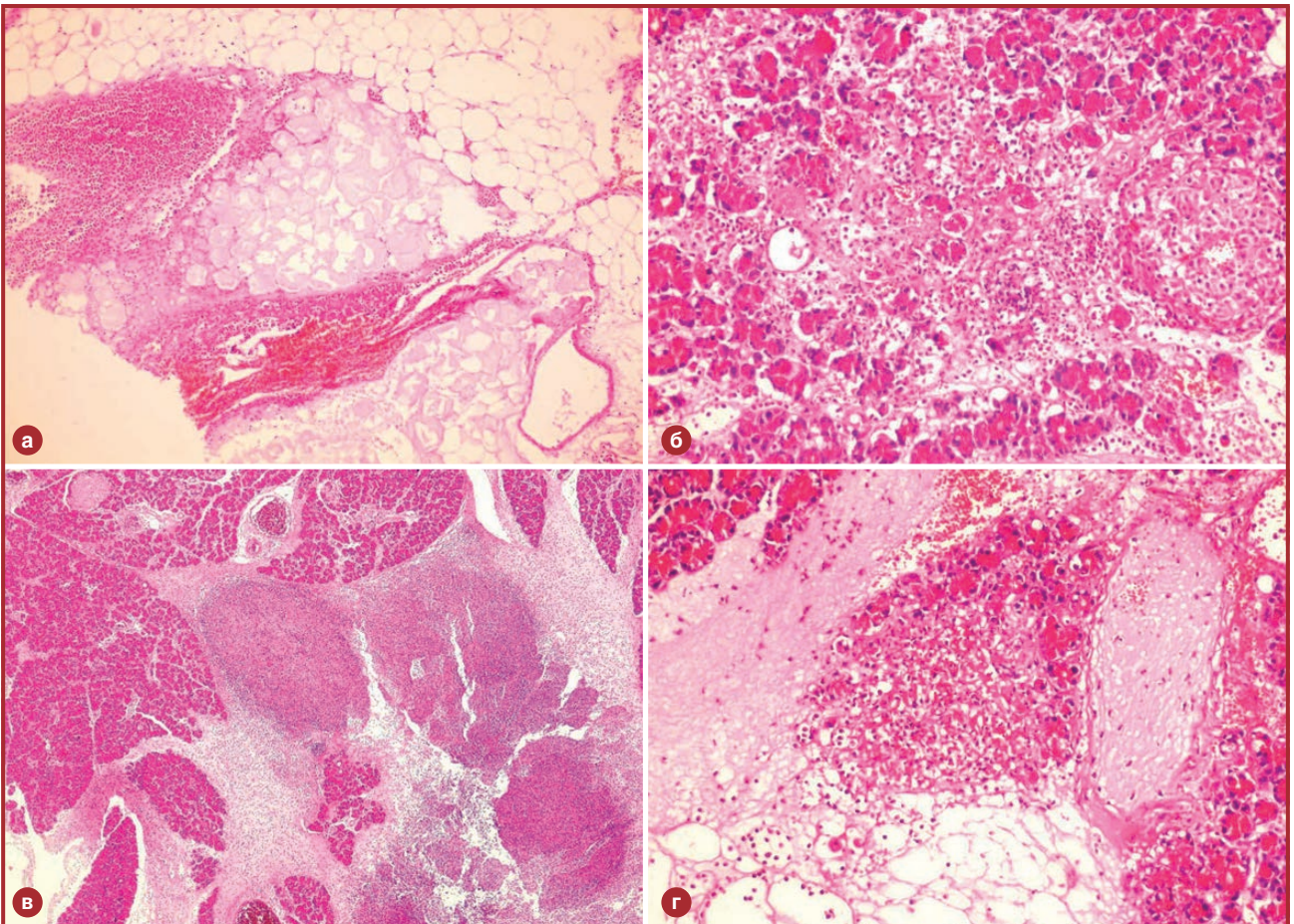


Рисунок 2: а) жировий некроз та виражене запалення; б) помірне запалення та набряк у міжклітинних просторах; в) виражене запалення між ацинарними ділянками; г) виявляється тяжкий ацинарний некроз (забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення у 400 разів)

Сироваткові рівні АсАТ, СРБ, ЛДГ та тромбоцитів були вірогідно нижчими у IV групі порівняно з іншими групами ($p = 0,004; 0,001; 0,001 — 0,001; 0,001; 0,001 — 0,019; 0,001; 0,001 — 0,001; 0,001; 0,001$ для I, II, III та IV груп відповідно).

Гістопатологічна оцінка підшлункової залози відповідала наявності гострого панкреатиту, що проявлялося інтерстиціальним набряком, запаленням та периваскулярною інфільтрацією, ацинарним некрозом, крововиливами та жировим некрозом у всіх дослідних групах (рис. 2а–г).

За бальними оцінками патологічних процесів між групами була виявлена статистично значуща різниця. У II групі бальні оцінки ацинарного некрозу, запалення та периваскулярної інфільтрації були вірогідно вищими, ніж у I групі (усі $p = 0,002$).

Усі показники пошкоджень були вірогідно вищими у III групі порівняно з I та IV групами ($p = 0,001; 0,001; 0,035; 0,001 — 0,004; 0,011; 0,143$ та $0,035$ відповідно). У III групі показники набряку, ацинарного некрозу, крововиливу та жирового некрозу були вірогідно вищими, ніж у II групі ($p = 0,004; 0,035; 0,025$ та $0,061$ відповідно). У IV групі показники набряку, запалення та периваскулярної інфільтрації були вірогідно вищими, ніж у I групі ($p = 0,035; 0,001$, рис. 3).

Обговорення

Гострий панкреатит виникає на фоні утворень конкрементів у жовчному міхурі та зловживання алкоголем. Цей процес є багатофакторним, але патогенез панкреатиту досі не до кінця вивчено. Згідно з даними літератури, після проведення ЕРХПГ можуть спостерігатися небезпечні для життя напади з частотою 0–5 % [3].

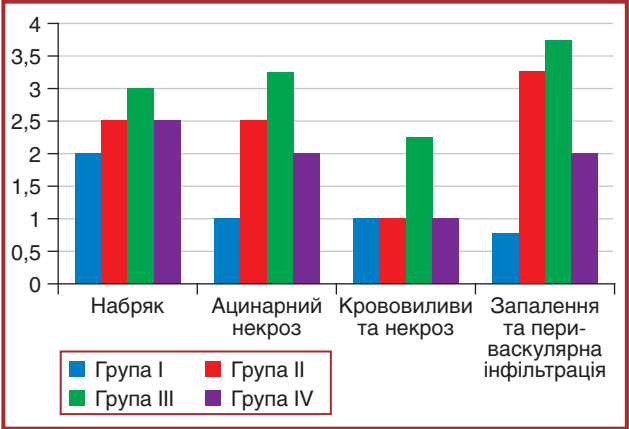


Рисунок 3. Порівняння бальних оцінок гістопатологічних пошкоджень у групах тварин

Перебіг гострого панкреатиту, який починається з пошкодження ацинарних клітин і вивільнення медіаторів запалення, викликаних каскадом реакцій, що призводить до клінічної маніфестації, може варіювати від безсимптомного до небезпечного для життя, з розвитком синдрому системної запальної відповіді або синдрому поліорганної недостатності [12, 13].

Після пошкодження ацинарних клітин на ранній стадії панкреатиту в системний кровотік вивільняються амілаза та ліпаза. Секреція панкреатичної амілази та ліпази та її підвищення є найважливішими прогностичними факторами панкреатиту. Підвищення їх рівня у сироватці починається через 2–12 годин і досягає свого піку між 12–72 годинами. У неускладнених випадках їх рівні повертаються до нормальних значень протягом кількох днів [14].

Таблиця 1. Біохімічний аналіз груп, медіана (мін. — макс.)

Показник	I група	II група	III група	IV група	P
Вага	422,5 (396–488)	424,5 (367–463)	390,5 (345–485)	427,0 (364–544)	0,407
Лейкоцити	8,1 (4,56–11,26)	12,3 (6,91–16,87)	13,6 (9,06–25,22)	9,27 (4,8–11,79)	< 0,001
Глюкоза	111,5 (82–252)	134 (118–212)	206 (134–263)	123 (80–163)	< 0,001
Тромбоцити	765 000 (685 000–991 000)	789 000 (650 000–994 000)	778 000 (48 000–936 000)	611 000 (538 000–756 000)	< 0,001
СРБ	0,21 (0,12–0,99)	0,19 (0,11–0,23)	0,18 (0,11–0,99)	0,01 (0,01–0,02)	< 0,001
ЛДГ	672,5 (265–1514)	949,5 (685–2203)	1946,5 (890–2242)	382,5 (346–691)	< 0,001
Амілаза	2613 (912–5366)	3851 (2507–6357)	6609 (3569–8563)	4056 (1745–8510)	< 0,001
АсАТ	533 (256–635)	711 (581–1028)	965 (703–1363)	276 (210–365)	< 0,001

Примітка: оцінку проводили за допомогою критерію Краскела — Уолліса.

Таблиця 2. Гістопатологічне дослідження груп, медіана (мін. — макс.)

Показник	I група	II група	III група	IV група	P
Набряк	2 (1–2,5)	2,5 (1,5–3,5)	3 (2,5–3,5)	2,5 (2,5–3)	< 0,001
Ацинарний некроз	1 (0–2)	2,5 (1–3,5)	3,25 (1–4)	2 (0,5–3,5)	< 0,001
Крововиливи та жировий некроз	1 (0,5–2,5)	1 (0–2)	2,25 (0,5–3)	1 (1–2,5)	0,028
Запалення та периваскулярна інфільтрація	0,75 (0,5–3,5)	3,25 (1–3,5)	3,75 (2–4)	2 (2–4)	< 0,001

Примітка: оцінку проводили за допомогою критерію Краскела — Уолліса.

Було досліджено, що ціла низка протизапальних препаратів, таких як НПЗЗ, стероїдні препарати, антиметаболіти, антипротеази, антиоксиданти, гепарин, респеридон, блокують каскад запальних реакцій та запобігають розвитку панкреатиту після проведення ЕРХПГ [15]. Найбільш ефективними НПЗЗ при панкреатиті є індометацин та диклофенак, що вводяться ректально [16–18].

Патогенез панкреатиту після проведення ЕРХПГ є багатофакторним. Фактори ризику розвитку панкреатиту після проведення ЕРХПГ включають утруднену та множинну катетеризацію сосочка та/або сфінктера Одді; гідростатичні, хімічні та/або алергічні пошкодження, спричинені ін'єкцією контрастної речовини; попередню сфінктеротомію та перфорацію, спричинену термічним впливом електрохірургічного інструмента на жовчні протоки або ампулу, а також недосвідченість ендоскопіста [3, 6, 19].

Під час проведення ЕРХПГ контрастну речовину вводять безпосередньо в загальну жовчно-панкреатичну протоку. Проте в літературі є дані, що контрастні речовини справляють пряму токсичну дію на протокові, епітеліальні та ацинарні клітини [20, 21]. Панкреатит після проведення ЕРХПГ виникає незалежно від осмоларності контрастної речовини [4, 22].

У цьому експериментальному дослідженні оцінювали ефективність декскетопрофену трометамолу після введення контрастної речовини щодо запобігання розвитку панкреатиту після проведення ЕРХПГ. У III групі показники пошкодження, біохімічні маркери та кількість лейкоцитів були значно вищими. Аналогічні показники пошкодження, біохімічні дані та кількість лейкоцитів у II та IV групах можуть свідчити про сприятливу дію декскетопрофену трометамолу на зменшення пошкодження підшлункової залози.

СРБ, який використовується для оцінки тяжкості гострого панкреатиту разом з такими системами оцінки, як критерії Ренсона та шкала оцінки гострих фізіологічних розладів і хронічних функціональних змін (APACHE), є маркером гострого панкреатиту [23]. Було виявлено, що у III групі рівень амілази та СРБ був вірогідно вищим, ніж в інших групах. Подібним чином рівень амілази був вірогідно нижчим у II та IV групах, ніж у III групі. У IV групі інші прогностичні фактори, такі як рівень лейкоцитів, АсАТ та ЛДГ, були нижчими, ніж у I, II, III групах.

Біохімічні та гістопатологічні параметри пошкодження підшлункової залози корелювали з панкреатитом і виявились найвищими у III групі та схожими у II та IV групах. За цими результатами було виявлено, що декскетопрофену трометамол може бути ефективним у зменшенні руйнівних наслідків хімічної дії контрастної речовини.

Висновки

Встановлено позитивний ефект декскетопрофену трометамолу щодо профілактики панкреатиту після проведення ЕРХПГ. Існує необхідність проведення рандомізованих контрольованих досліджень на великих групах пацієнтів.

Список літератури

1. Senninger N., Moody F.G., Coelho J.C., Van Buren D.H. The role of biliary obstruction in the pathogenesis of acute pancreatitis in the opossum. *Surgery*. 1986. 99. 688–93.
2. Cheon Y.K., Cho K.B., Watkins J.L., McHenry L., Fogel E.L., Sherman S., et al. Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. *Gastrointest. Endosc.* 2007. 65. 385–93.
3. Freeman M.L., Guda N.M. Prevention of post-ERCP pancreatitis: A comprehensive review. *Gastrointest. Endosc.* 2004. 59. 845–64.
4. Kivisaari L. Contrast absorption and pancreatic inflammation following experimental ERCP. *Invest. Radiol.* 1979. 14. 493–7.
5. Borislow D. The etiology of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 1989. 35. 189–90.
6. Cheng C.L., Sherman S., Watkins J.L., Barnett J., Freeman M., Geenen J., et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 2006. 101. 139–47.
7. Barbanoj M.J., Antonijoan R.M., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin. Pharmacokinet.* 2001. 40. 245–62.
8. Morgaz J., Navarrete R., Muñoz-Rascón P., Domínguez J.M., Fernández-Sarmiento J.A., Gómez-Villamandos R.J., et al. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Res. Vet. Sci.* 2013. 95. 278–82.
9. Piparot P., Dupuis J., Grisneaux E., Cuvellier S., Plante J., Beauregard G., et al. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1997. 211. 438–44.
10. Streppa H.K., Jones C.J., Budberg S.C. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *Am. J. Vet. Res.* 2002. 63. 91–4.
11. Hacıahmetoglu T., Ertekin C., Dolay K., Yanar F., Yanar H., Kapran Y. The effects of contrast agent and intraductal pressure changes on the development of pancreatitis in an ERCP model in rats. *Langenbecks Arch. Surg.* 2008. 393. 367–72.
12. Dumonceau J.M., Andriulli A., Elmunzer B.J., Mariani A., Meister T., Deviere J., et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline — updated June 2014. *Endoscopy*. 2014. 46. 799–815.
13. Kochar B., Akshintala V.S., Afghani E., Elmunzer B.J., Kim K.J., Lennon A.M., et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: A systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastroint. Endosc.* 2015. 81. 143–9.e9.
14. Yeo C.J., Cameron J.L. The pancreas. In: Sabiston D.C. (Ed). *Sabiston textbook of surgery*, ed. 16th. Saunders, Philadelphia, 2001. P. 1116–25.
15. Mäkelä A., Kuusi T., Schröder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1997. 57. 401–7.
16. Sethi S., Sethi N., Wadhwa V., Garud S., Brown A. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas*. 2014. 43. 190–7.
17. Puig I., Calvet X., Baylina M., Isaya Á., Sort P., Llaó J., et al. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014. 9. e92922.

18. Elmunzer B.J., Waljee A.K., Elta G.H., Taylor J.R., Fehmi S.M., Higgins P.D. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut*. 2008. 57. 1262-7.

19. Rabenstein T., Schneider H.T., Bulling D., Nicklas M., Katalinic A., Hahn E.G., et al. Analysis of the risk factors associated with endoscopic sphincterotomy techniques: Preliminary results of a prospective study, with emphasis on the reduced risk of acute pancreatitis with lowdose anticoagulation treatment. *Endoscopy*. 2000. 32. 10-9.

20. Sherman S., Lehman G.A. ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Pancreas*. 1991. 6. 350-67.

21. Pezzilli R., Romboli E., Campana D., Corinaldesi R. Mechanisms involved in the onset of post-ERCP pancreatitis. *JOP*. 2002. 3. 162-8.

22. George S., Kulkarni A.A., Stevens G., Forsmark C.E., Draganov P. Role of osmolality of contrast media in the development of post-ERCP pancreatitis: A metanalysis. *Dig. Dis. Sci*. 2004. 49. 503-8.

23. Riché F.C., Cholley B.P., Laisné M.J., Vicaute E., Panis Y.H., Lajeunie E.J., et al. Inflammatory cytokines, C-reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2003. 133. 257-62.

Оригінал статті надрукований
в *Journal of the College of Physicians
and Surgeons Pakistan*.
2019. Vol. 29 (6). 511-515 ■

Aziz Ari, Bunyamin Gurbulak, Hasan Okmen, Cihad Tatar, Ufuk Oguz Idiz and Muhammed Zubeyr Ucuncu
Istanbul Training and Research Hospital, Fatih, Istanbul, Turkey

Effect of Dexketoprofene Trometamol on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis

Abstract. Background. The purpose was to evaluate the efficacy of dexketoprofene trometamol solution following the administration of contrast agent for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) in decreasing the rate of pancreatitis, in experimental rat model. Study Design: Experimental study. Place and Duration of Study: Faculty of Medicine, Research and Animal Laboratory of Bezmialem University, Istanbul, Turkey in January 2018. **Materials and methods.** Forty Wistar-Albino® male rats of 250–300 g were divided into 4 equal groups. Group I underwent cannulation; group II had cannulation with saline; group III had cannulation and contrast agent; group IV had cannulation with contrast agent and dexketoprofene trometamol intra-muscular (IM). Twenty four hours following the procedure, the rats were sacrificed and pancreatic tissues were examined histopathologically, with evaluation of blood levels of leukocyte, glucose, SGOT, LDH, amylase, and C-reactive protein (CRP) level. Histopathological

grading of acute pancreatitis was performed using haematoxylin and eosin staining. **Results.** Mean levels of amylase and leukocyte were found to be significantly higher in groups II, III, IV when compared to group I ($p = 0.001$). CRP level was found to be highest in group III ($p = 0.001$). Histopathological grade of pancreatitis was found to be significantly higher in groups II, III, IV than group I ($p: 0.001, 0.001, 0.028$, and 0.001 , respectively). Scores of edema, acinar necrosis, inflammation and perivascular infiltration of group III were higher than in group IV ($p = 0.001$). **Conclusions.** Intra-muscular administration of dexketoprofene trometamol during ERCP procedure may be beneficial in decreasing the rate of post-ERCP pancreatitis, as shown by histopathological and laboratory profile.

Keywords: endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP); pancreatitis; dexketoprofene trometamol; contrast-induced pancreatitis

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240709>

Şeref Emre Atış¹, Bora Çekmen², Asım Kalkan³, Öner Bozan³,
Mücahit Şentürk³, Edip Burak Karaaslan³

¹ Mersin Training Research City Hospital, Department of Emergency Medicine, Mersin, Turkey

² Karabuk University Medicine Faculty, Department of Emergency Medicine, Karabuk, Turkey

³ University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

Analgesic choice in patients presenting to emergency department with cancer pain: a prospective study

Abstract. *Background.* Acute onset pain is one of the common reasons for cancer patients to present to the emergency department. In our study, we compared painkillers used in cancer patients admitted to the emergency department with pain complaints and their effectiveness and the superiorities of these painkillers in pain relief and their superiorities over each other. **Materials and methods.** The pain scores of the patients were asked at the time of admission by showing a visual analogue scale. Before treatment, pain scores were recorded. The patients were divided into four different groups according to the type of given treatment: non-steroidal anti-inflammatory drugs; opioid painkillers; paracetamol; paracetamol and opioid therapy. After the treatment, we asked which painkiller written in the treatment form was administered to the patient and recorded the pain score. **Results.** It was observed that the median pain score before and after treatment of the patients in all painkiller groups differed statically. When the median scores before and after treatment were compared according to drug types, no difference was found between the decrease in pain scores ($p = 0.956$ and $p = 0.705$, respectively). It was concluded that the pre-treatment and post-treatment median pain scores of patients who are using non-steroid anti-inflammatory drugs and opioids at home did not differ statistically ($p = 0.063$). **Conclusions.** The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol or opioids was not found to be superior to each other in patients with acute severe cancer pain.

Keywords: analgesics; cancer pain; emergency care; opioid; paracetamol

Introduction

Cancer patients are referred to the Emergency Department with a range of oncological symptoms such as nausea, vomiting, dehydration, neutropenia, fever and acute pain and treated there. Acute onset pain causes 10 to 41 % of all emergency department visits among cancer patients [1]. The rate of referral to emergency services with pain complaints in cancer patients is up to 40 %, and this has been associated with the symptoms of the disease and treatment variability [2, 4]. However, cancer pain is affected by many factors such as treatment options and disease progression, as well as by side factors such as environmental change and comorbidity [5].

There are patients who are admitted to the hospital for chronic pain, as well as those who are admitted to the hospital due to newly developed pain. Their pain complaints fail to be noticed by doctors and it affected treatment variability [2]. Although opioid painkillers are used as the preferred pain relievers in this patient group, their use is controversial due to their additional effects and problems associated with the use of appropriate doses [6].

Purpose. In our study, we compared painkillers' effectiveness and superiorities of these painkillers in pain relief and their superiorities over each other in cancer patients admitted to the emergency department with pain.

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

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

For correspondence: Şeref Emre Atış, MD, Mersin Training Research City Hospital, Department of Emergency Medicine, Korukent Mahallesi 33400, Mersin, Turkey; e-mail: dremreatis@gmail.com; contact phone: +905069288186

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

Materials and methods
Study design

This study is a prospective, cross-sectional study. Our study was carried out in 2019 for four months in a tertiary emergency clinic, where 300,000 patients are admitted each year and where the region's oncology patients are also followed up, situated in the European side of Istanbul. The study was initiated after the approval of the local ethics committee in the hospital and written consent of all patients were obtained (06/11/2019-1342). The study followed the Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.

Patient Selection

Patients older than 18 years of age, who presented to our hospital with pain, but whose source of pain before or after treatment was not attributed to a cause other than cancer pain, who had given written consent, whose general condition did not deteriorate at any stage of the treatment, and who were diagnosed pathologically were included in our study.

Patients under the age of 18 who could not be diagnosed pathologically with biopsy, who left the hospital without permission before or after treatment, whose pain score could not be reached at any time, whose general condition worsened during treatment or whose consciousness was impaired, and whose cause of pain was attributed to an organic reason other than cancer, and who were younger than 18 years, were not included.

Collection of Data

After asking their demographic data (age, gender), localization of pain (where the pain is felt predominantly), additional diseases, medications that the patient routinely used for pain at home, and how many presentations they made to emergency department within a week at the time of admission to the hospital, they were shown a visual analogue scale from 1 to 10 and asked for their current score of his pain. The patient was told that '0' meant that he had no pain and '10' corresponded to the worst pain he had experienced in his/her life so far. 0–3 was accepted as mild, 4–7 as moderate, 8 and above as severe pain. Before treatment, patients' pain scores were recorded, patients received treatment without interfering with which painkiller the attending physician would administer. After the treatment, we asked which painkiller was administered to the patient and his/her pain score after the treatment. One more question was asked to the patient about whether he needed a rescue analgesic medication (additional treatment). The patients were divided into four different groups according to the type of given treatment: patients who took non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (diclofenac 75 mg), patients who took opioid painkillers (tramadol hydrochloride 100 mg), patients who took paracetamol (paracetamol 1000 g), and those who received paracetamol and opioid therapy along with it.

Primary Outcome

Our primary endpoint was to compare the effectiveness of these four pain relief groups administered to patients in reducing pain. Our secondary endpoint was to investigate

whether any painkillers used routinely at home and their types affected the treatment administered in the emergency department or not.

Statistical Reviews

In summarizing the data obtained from the study, descriptive statistics were tabulated for continuous variables as mean ± standard deviation or median and quartile width, depending on the distribution. Categorical variables were summarized as numbers and percentages. The normality test of numerical variables was checked with the Kolmogorov-Smirnov test. While the Kruskal-Wallis test was used for the comparison of the median pain scores before and after the treatment according to the used drugs. The Wilcoxon test was used to evaluate the effects of each drug separately.

Statistical analysis was performed using Jamovi (Version 1.2.22) and JASP Team (2018). JASP (Version 0.12.2) software, and 0.05 (p-value) was considered statistically significant in statistical analyses; Bonferroni correction was used to evaluate the effectiveness of each drug.

Table 1. Some demographic and clinical characteristics of patients presenting with cancer pain

	n (%) / Avg. ± SS
Gender (%)	
Male	44 (53.0)
Female	39 (47.0)
Age	61.2 ± 13.3
Comorbidities	
HT (%)	22 (26.5)
DM (%)	15 (18.1)
Coronary Artery Disease (%)	8 (9.6)
Stroke (%)	2 (2.4)
COPD (%)	2 (2.4)
Asthma (%)	1 (1.2)
Chronic Kidney Disease (%)	1 (1.2)
Chief Complaint (%)	
Common body pain	34 (41.0)
Abdominal pain	26 (31.3)
Back pain	14 (16.9)
Chest pain	7 (8.4)
Extremity pain	1 (1.2)
Headache	1 (1.2)
Number of presentations made in a week	
First presentation	51 (61.4)
Second	20 (24.1)
Third	7 (8.4)
Fifth	2 (2.4)
Sixth	1 (1.2)
Seventh	2 (2.4)
Rescue analgesic medication (%)	32 (38.6)

Results

A total of 90 patients were included in our study at the beginning. 4 of these patients were excluded from the study because their post-treatment pain score could not be determined, and 3 of them were excluded because the diagnosis of the disease could not be confirmed by biopsy.

44 males (53 %) and 39 females (47 %) were included in the study. The mean age of the patients was 61.2 ± 13.3 years. When the comorbid diseases of the patients included in the study were examined, it was seen that the highest rates were hypertension (HT) 26.5 % and diabetes mellitus (DM) 18.1 %. It was observed that the patients commonly presented to the emergency service with complaints of body pain (41 %), followed by abdominal pain (31.3 %) and back pain (16.9 %). When the number of presentations patients made to the emergency department in a week was investigated, it was observed that 51 patients (61.4 %) presented for the first time, while 20 patients (24.1 %) presented for the second time. On the other hand, 32 (38.6 %) of the patients were using rescue analgesic medication (Table 1).

The results of the evaluation of pre- and post-treatment pain scores according to drug types were given separately. When the pre and posttreatment scores were evaluated separately to determine the efficacy of each drug, it was observed that the median pain score before and after treatment of the patients given diclofenac differed statistically ($*p = 0.017$), and that the median pain scores of patients given paracetamol before and after treatment differed statistically ($*p < 0.001$). It was shown that the median pain scores of the patients treated with tramadol before and after treatment differed statistically ($*p < 0.001$), and finally the median pain scores of patients using paracetamol + tramadol combination before and after treatment differed statistically ($*p < 0.001$) (Figure 1). When the median scores before and after treatment were compared according to drug types, the differences between the medians were not statistically significant ($p = 0.956$ and $p = 0.705$, respectively). In other words, the efficacy of each drug in reducing pain was similar. It can be said that the pain scores of the patients decreased for each drug after treatment (Table 2).

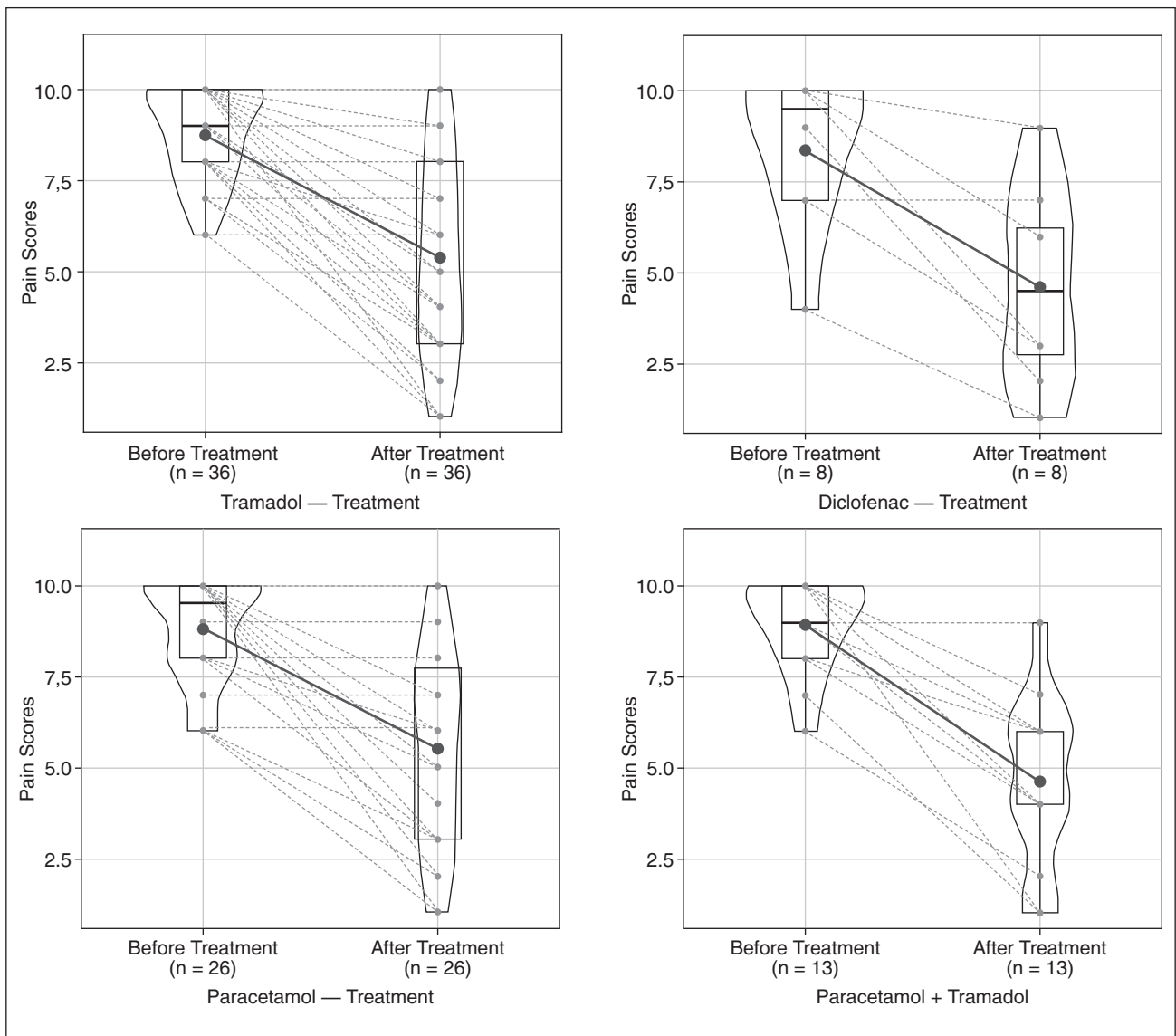


Figure 1. Pain scores of 4 different painkiller groups before and after administration as measured by visual analogue scale

When median scores before and after treatment were compared according to using routine painkiller types, the differences between medians were not statistically significant ($p = 0.289$ and $p = 0.536$, respectively). On the other hand, when the pre- and post-treatment scores are evaluated separately to determine the efficacy of each drug:

It was observed that the median pain scores of patients using NSAIDs routinely before and after treatment differed statistically ($*p < 0.001$), and that the pain scores of the patients using NSAIDs after treatment decreased. When the median pain scores of patients using opioid routinely before and after treatment were compared, the differences between scores were statistically significant ($*p < 0.001$). It was found that the pain scores of the patients using opioids after treatment decreased. When the pre-treatment and post-treatment pain scores of patients not using routine painkillers were compared, the differences between the median scores were statistically significant ($*p < 0.001$).

However, it was concluded that the pre-treatment and post-treatment median pain scores of patients using NSAIDs and opioids at home did not differ statistically ($p = 0.063$) (Table 3).

Discussion

In our study, the mean age of the patients who presented to the emergency department with cancer pain was 61.2 ± 13.3 years. In a study on cancer pain, mean ages were similar with our results [7]. Studies have shown that cancer patients most frequently present to the emergency room with abdominal pain [2, 3, 7]. In our study, the most common complaints were found to be widespread body pain and abdominal pain.

According to the World Health Organization’s cancer pain management guideline, paracetamol and NSAIDs are not recommended as initial treatment for moderate and severe cancer pain. Strong opioids are recommended for the treatment of moderate and severe oncological pain. Other drugs can be combined with opioid analgesics depending on the severity of pain [8, 9]. In our study, no significant difference was observed between four treatment groups: paracetamol, diclofenac, tramadol, and paracetamol plus tramadol therapy. Decrease in median pain scores in these four groups was detected statistically significant and similar (Figure 1). In one study, despite the guideline recommendations, there was no consensus on initial pain treatment, and it was stated that the use of NSAIDs alone or in combination with opioids was beneficial [10].

In the pathogenesis of cancer pain, apart from the organic causes of the disease, environmental factors such as comorbidities, complications of treatment, emotional stress, depression or anxiety caused by the intensity of the emergency department are involved [5, 11]. Therefore, it may be useful to evaluate different analgesic strategies in the initial treatment in the emergency department, instead of the stepped care recommended by the World Health Organization.

In our study, while 47 patients were using routine pain medication (20 patients used only NSAIDs, 18 patients only opioids, 9 patients used NSAIDs and opioids together), and 36 patients did not use any painkillers routinely. In a study, similar to our study, 47.4 % of patients with acute cancer pain were found to have opioid prescriptions at home [7]. In a study conducted in Europe, while the rate of patients who did not use any analgesic drugs at home was 21 %, the rate of those using non-opioid analgesic drugs was 56 %; in our

Table 2. Evaluation of the pain scores before and after treatment according to the drugs used and the effects of each drug

	Used Medication					
	All Patients	Diclofenac (n = 8)	Paracetamol (n = 26)	Tramadol (n = 36)	Paracetamol + Tramadol (n = 13)	p^*
Initial score (median [IQR])	9.0 [8.0–10.0]	9.5 [7.0–10.0]	9.5 [8.0–10.0]	9.0 [8.0–10.0]	9.0 [8.0– 10.0]	0.956
Final score (median [IQR])	5.0 [3.0–7.0]	4.5 [2.8–6.2]	6.0 [3.0–7.8]	5.0 [3.0–8.0]	4.0 [4.0– 6.0]	0,705
p^{**}		0.017	< 0.001	< 0.001	0.002	

* — Kruskal-Wallis test was used; ** — The Wilcoxon test was used. Descriptive statistics were summarized as median [Q1-Q3]. p values indicated in bold were considered statistically significant ($p < 0.05$). Q1 — First quartile, Q3 — Third quartile.

Table 3. Evaluation of pre-treatment and post-treatment pain scores according to routine pain medication types and the effects of each drug

	Routine Pain Relief				
	NSAID (n = 20)	Opioid (n = 18)	NSAID + Opioid (n = 9)	None (n = 36)	p^*
Initial score (median [IQR])	10.0 [7.8–10.0]	9.0 [8.0–9.0]	9.0 [7.0–9.0]	10.0 [8.0–10.0]	0,289
Final score (median [IQR])	4.0 [3.0–6.0]	6.0 [3.0–8.0]	6.0 [4.0–6.0]	6.0 [3.8–7.2]	0.536
p^{**}	< 0.001	0.001	0.063	0.001	

* — Kruskal-Wallis test was used; ** — The Wilcoxon test was used. Descriptive statistics were summarized as median [Q1-Q3]. p values indicated in bold were considered statistically significant ($p < 0.05$). Q1 — First quartile, Q3 — Third quartile.

study these rates were 43.3 and 24 %, respectively [12]. In our study, the decrease in pain scores was statistically significant and similar in patients who used only NSAIDs, only opioids or who did not use drugs in their daily life, regardless of the drugs we gave in our emergency department. However, no statistically significant decrease was observed in the median pain scores of the patients who used NSAIDs and opioids together in their daily life after the treatment. In some studies, the causes of failure in the treatment of acute cancer pain in patients using opioids include advanced disease, development of intolerance to opioid drugs, or patient's non-compliance with treatment [1, 11]. In addition, opioid abuse and the use of drugs for psychological and physiological pleasure are among the reasons affecting the treatment [6, 13].

Conclusions

NSAID, paracetamol or opioid use was not found to be superior to each other in patients admitted to the emergency department with acute severe cancer pain. The efficacy of paracetamol, NSAID or opioid drug treatments given in emergency treatment decreases in patients who use opioids and NSAIDs in their daily life. Further research is needed to determine whether the decrease between pre- and post-treatment median pain scores in patients, who routinely use opioids and those who do not, is significant or not.

Limitations

Being a single-center study is the biggest limitation of our study. Future studies with many centers and larger patient groups may yield better results. Another limitation is that the cancer types of the patients included in the study and the current mental state of the patients were not differentiated. In future studies, it may be shown that the pain threshold between cancer types and psychological variables in patients will be effective in feeling pain and reducing it after treatment.

References

1. Patel P.M., Goodman L.F., Knepel S.A. et al. Evaluation of Emergency Department Management of Opioid-Tolerant Cancer Patients With Acute Pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2017. 54(4). 501-507. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.07.013.
2. Tsai S.C., Liu L.N., Tang S.T., Chen J.C., Chen M.L. Cancer pain as the presenting problem in emergency departments: Incidence and related factors. *Support Care Cancer.* 2010. 18(1). 57-65. doi:10.1007/s00520-009-0630-6.
3. Vandyk A.D., Harrison M.B., MacArtney G., Ross-White A., Stacey D. Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients: A systematic review. *Support Care Cancer.* 2012. 20(8). 1589-1599. doi:10.1007/s00520-012-1459-y.
4. Rivera D.R., Gallicchio L., Brown J., Liu B., Kyriacou D.N., Shelburne N. Trends in adult cancer-related emergency department utilization: An analysis of data from the nationwide emergency department sample. *JAMA Oncol.* 2017. 3(10). 172450. doi:10.1001/jama-oncol.2017.2450.
5. Burnod A., Maindet C., George B., Minello C., Allano G., Lemaire A. A clinical approach to the management of cancer-related pain in emergency situations. *Support Care Cancer.* 2019. 27(8). 3147-3157. doi:10.1007/s00520-019-04830-0.
6. Reyes-Gibby C.C., Anderson K.O., Todd K.H. Risk for Opioid Misuse among Emergency Department Cancer Patients. *Acad. Emerg. Med.* 2016. 23(2). 151-158. doi:10.1111/acem.12861.
7. Caterino J.M., Adler D., Durham D.D. et al. Analysis of Diagnoses, Symptoms, Medications, and Admissions Among Patients With Cancer Presenting to Emergency Departments. *JAMA Netw open.* 2019;2(3):e190979. doi:10.1001/jamanet-workopen.2019.0979.
8. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Accessed June 19, 2021. www.who.int.
9. Fallon M., Giusti R., Aielli F. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2018. 29. iv166-iv191. doi:10.1093/annonc/mdy152.
10. Varrassi G., De Conno F., Orsi L. et al. Cancer pain management: An Italian delphi survey from the rational use of analgesics (RUA) group. *J. Pain Res.* 2020. 13. 979-986. doi:10.2147/JPR.S243222.
11. Reyes C.C., Anderson K.O., Gonzalez C.E. et al. Depression and survival outcomes after emergency department cancer pain visits. *BMJ Support. Palliat. Care.* 2018. 9(4). e36-e36. doi:10.1136/bmjspcare-2018-001533.
12. Valeberg B.T., Rustøen T., Bjordal K., Hanestad B.R., Paul S., Miaskowski C. Self-reported prevalence, etiology, and characteristics of pain in oncology outpatients. *Eur. J. Pain.* 2008. 12(5). 582-590. doi:10.1016/j.ejpain.2007.09.004.
13. Koob G.F., Stinus L., Moal M. Le, Bloom F.E. Opponent process theory of motivation: Neurobiological evidence from studies of opiate dependence. *Neurosci Biobehav. Rev.* 1989. 13(2-3). 135-140. doi:10.1016/S0149-7634(89)80022-3.

Отримано/Received 15.06.2021

Рецензовано/Revised 30.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.07.2021 ■

Information about authors

Şeref Emre Atış, MD, Mersin Training Research City Hospital, Department of Emergency Medicine, Mersin, Turkey; e-mail: dremreatis@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5094-6000
Bora Çekmen, MD, Asist. Prof., Karabük University Medicine Faculty, Department of Emergency Medicine, Karabük, Turkey; e-mail: ebrosrian@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3348-8375
Asım Kalkan, MD, Assoc. Prof., University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey; e-mail: drasimkalkan@hotmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5800-0201
Öner Bozan, MD, University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey; e-mail: onerbozan@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4195-2601
Mücahit Şentürk, MD, University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey; e-mail: drmucahitsenturk@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5504-273X
Edip Burak Karaaslan, MD, University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey; e-mail: ebkaraaslan@aol.com; https://orcid.org/0000-0002-0127-7744

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. Authors declare that they have no funding.

Şeref Emre Atış¹, Bora Çekmen², Asım Kalkan³, Öner Bozan³, Mücahit Şentürk³, Edip Burak Karaaslan³

¹ Mersin Training Research City Hospital, Department of Emergency Medicine, Mersin, Turkey

² Karabuk University Medicine Faculty, Department of Emergency Medicine, Karabuk, Turkey

³ University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

Вибір знеболювання в пацієнтів, які надходять до відділення невідкладної допомоги з раковими болями: проспективне дослідження

Резюме. *Актуальність.* Гострий біль є однією з найпоширеніших причин, через які пацієнти з раком можуть потрапляти до відділення невідкладної допомоги. У нашому дослідженні ми порівняли ефективність знеболювальних препаратів, що застосовуються в онкохворих, які надійшли до відділення невідкладної допомоги зі скаргами на біль, а також переваги цих засобів одного над одним. *Матеріали та методи.* Біль у пацієнтів оцінювали під час надходження за допомогою візуальної аналогової шкали. Перед лікуванням реєстрували оцінку болю в балах. Хворих розподілили на чотири різні групи за типом проведеного лікування: нестероїдні протизапальні препарати; опіоїдні знеболювальні; парацетамол; парацетамол з опіоїдною терапією. Після лікування ми запитували, яке знеболювальне отримував пацієнт, і реєстрували оцінку болю.

Результати. Було відзначено, що середній показник болю до і після лікування хворих у всіх групах знеболювальних препаратів статистично відрізнявся. Коли середні показники до і після лікування порівнювали за типами препаратів, не було виявлено різниці в зменшенні показників болю ($p = 0,956$ і $p = 0,705$, відповідно). Зроблено висновок, що середній показник болю до і після лікування пацієнтів, які вдома використовують нестероїдні протизапальні препарати й опіоїди, статистично не відрізнявся ($p = 0,063$). *Висновки.* При використанні нестероїдних протизапальних препаратів, парацетамолу або опіоїдів не встановлено переваги жодного засобу над іншими в онкохворих із сильними гострими болями.

Ключові слова: анальгетики; біль при раку; невідкладна допомога; опіоїд; парацетамол

Дорофєєва Г.С.

КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», м. Дніпро, Україна

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Аналіз впливу комбінації дексмететомідину з регіонарною анестезією на когнітивний стан у постнаркозному періоді в офтальмохірургії

Резюме. Актуальність. Враховуючи знижений початковий когнітивний резерв у пацієнтів в офтальмохірургії, лікарю-анестезіологу потрібно звернути особливу увагу при виборі методу анестезії на запобігання розвитку післяопераційних когнітивних дисфункцій (ПОКД). Концепція мультимодального знеболювання дає змогу знизити загальну кількість використаних під час оперативного втручання наркотичних анальгетиків та атарактиків зі збереженням адекватного рівня анестезії та седації як інтраопераційно, так і в післяопераційному періоді. В офтальмохірургії використовується регіонарна анестезія (блокада крилопіднебінної ямки) в поєднанні з інфузією дексмететомідину до оперативного втручання. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на базі КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», обстежено 61 пацієнт після операції з наскрізної кератопластики. Вік обстежених коливався від 18 до 60 років (середній вік — $52,1 \pm 2,0$ року). Пацієнти були рандомізовані на дві групи. Група d ($n = 30$) — це пацієнти, яким анестезіологічне забезпечення було виконано за такою схемою: премедикація за 40 хв — інфузією дексмететомідину, ондансетрон 4 мг, дексаметазон 4 мг, кеторолак 30 мг внутрішньовенно; індукція — пропофол 2–2,5 мг/кг фракційно до досягнення клінічних симптомів наркозу, фентаніл 0,005% 0,1 мг; релаксації на тлі атракурію безилату 0,3–0,6 мг/кг, інтубація трахеї; підтримка анестезії — киснево-севофлуранова суміш FiO₂ 50–55 %, севофлуран 1,4–1,8 об. % на видиху (1–1,5 MAC), використання методики низьких потоків. У другій групі (db, $n = 31$) анестезіологічне забезпечення було виконано, як і в групі d, з додаванням блокади крилопіднебінної ямки. У групі d було 18 (60 %) чоловіків і 12 (40 %) жінок, середній вік — $49,5 \pm 2,5$ року; у групі db — 16 (51,6 %) чоловіків і 15 (48,38 %) жінок ($p = 0,583$ за критерієм χ^2), середній вік — $55,5 \pm 3,2$ року ($p = 0,142$ за t-критерієм). **Результати.** При проведенні порівняльного аналізу змін когнітивного стану між групами db та d за шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) та за короткою шкалою оцінювання лобної дисфункції (FAB) отримали результат без суттєвих відмінностей ($p < 0,05$) на різних етапах нейропсихологічного тестування. При розгляді результатів тестування для оцінювання короткострокової вербальної пам'яті в групах db та d відмічається зниження показників на 25 % в перші 6 годин після оперативного втручання. У групі d показники залишалися зниженими порівняно з вихідним рівнем до 7-ї доби післяопераційного періоду. У той час як у групі db відновлення показників короткострокової пам'яті відбулося через 1 добу після перенесеного оперативного втручання. В обох групах результат тесту Лурія на 21-шу добу перевищує вихідний рівень на 12,5 %. При оцінюванні за візуально-аналоговою шкалою пацієнти групи db почували себе краще, ніж в групі d. **Висновки.** Таким чином, бачимо, що поєднання дексмететомідину з регіонарним знеболюванням, окрім меншого впливу на когнітивний стан пацієнтів, покращує суб'єктивне самопочуття в післяопераційному періоді у пацієнтів в офтальмохірургії, завдяки чому утворюється ще одна ланка впливу на етіологічні фактори формування ПОКД.

Ключові слова: післяопераційна когнітивна дисфункція; дексмететомідин; MMSE; FAB; блокада крилопіднебінної ямки

Вступ

Післяопераційні когнітивні порушення привернули до себе увагу багатьох. Ще в 2001 році L.S. Rasmussen позначив когнітивні порушення в післяопераційному періоді, що мають можливість клінічно проявлятися у порушенні пам'яті та інших вищих коркових функцій, а також підтверджені даними нейропсихологічного тестування у вигляді зниження його результатів порівняно з доопераційним рівнем не менш як на 10 %, що чинить перепони для навчання, зниження розумової активності та порушення настрою, терміном «післяопераційні когнітивні дисфункції» (ПОКД) [1]. З багатьох етіологічних факторів розглянемо вплив компонентів загальної анестезії на стан ПОКД. L. Peng et al. (2013) вважають, що на частоту констатації ПОКД впливає рівень інтраопераційної седації. Так само як фактор ризику враховується використання препаратів бензодіазепінового ряду, опіоїдів. Неможливо нехтувати і тим, що інколи рівень аналгезії та седації невідповідно високий. Метод мультимодальної анестезії (ММА) передбачає можливість зниження загальної кількості наркотичних анальгетиків зі збереженням рівня адекватної аналгезії [2]. Для седації та потенціювання анальгетичного ефекту препаратів у даному дослідженні використаний дексметомідин — агоніст центральних α_2 -адренорецепторів. Цей препарат сприяє виділенню норадреналіну та гіперполяризації збуджених нейронів, що викликає седативний ефект. Цей каскад пояснює, чому седативний ефект дексметомідину близький до фізіологічного сну. Дексметомідин невимусно долає гематоенцефалічний бар'єр, має анальгетичний ефект, особливо в поєднанні з низькими дозами опіоїдів або місцевих анестетиків. Симпатолітичний ефект дексметомідину пов'язаний зі зменшенням вивільнення норадреналіну симпатичних нервових закінчень [3], а також зниженням збудження у блакитній плямі [3, 4]. Дексметомідин знижує прояви гістамінопосередкованої активації кори [5, 6]. Через цю систему здійснюється механізм природного повільного сну. А, як відомо, порушення фізіологічного сну також є фактором розвитку ПОКД. Дексметомідин потенціює анальгетичний ефект опіатів [4, 7]. Крім фармакологічного впливу препаратів бензодіазепінового ряду інтраопераційно, опіоїдів інтра- та постопераційно, психоемоційне напруження та незвична, некомфортна обстановка сприяють порушенню сну. Приймаючи до уваги здатність дексметомідину зберігати фізіологічну структуру сну, потенціювати ефект наркотичних анальгетиків, даючи тим самим можливість зменшити кількість використаних препаратів, цей препарат використовується як компонент мультимодальної анестезії. За даними X. Chen et al. (2001), севофлуран, препарат, який ми також використовуємо при проведенні анестезії, призводить до короткочасного зниження з повним відновленням до початкового рівня когнітивних функцій протягом 6 годин. Одним із пунктів ММА є використання регіонарної анестезії, ми запровадили використання блокади крилопіднебінної ямки. Таким чином, у даному дослідженні проведено втілення методики мультимодального знеболювання у

пацієнтів офтальмохірургічного профілю з метою спостереження змін когнітивного стану залежно від обраного методу знеболювання.

Мета: висвітлити тему порівняння стану когнітивних функцій у пацієнтів після офтальмохірургічних оперативних втручань при використанні загальної анестезії на фоні передопераційної інфузії дексметомідину з виконанням регіонарної блокади та без неї.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено на базі КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня». Обстежені 61 пацієнт після операції з наскрізної кератопластики. Вік обстежених коливався від 18 до 60 років (середній вік — $52,1 \pm 2,0$ року). Критерії виключення з груп: наявність супутньої патології, неврологічних захворювань, вживання психотропних речовин та алкоголю менш ніж за 6 місяців до проведення дослідження.

Когнітивний статус аналізувався за допомогою нейропсихологічного тестування: шкала оцінки психічного статусу (MMSE), шкала лобної дисфункції (FAB), тест Лурія, візуально-аналогова шкала (ВАШ) [8]. Тестування проводилось за такими етапами:

- напередодні операції (1-й етап);
- через 6 годин після оперативного втручання (2-й етап);
- 24 години після оперативного втручання (3-й етап);
- 7 діб після оперативного втручання (4-й етап);
- 21 доба після оперативного втручання (5-й етап).

Пацієнти були рандомізовані на дві групи. До першої групи, групи d ($n = 30$), увійшли пацієнти, яким анестезіологічне забезпечення було виконано за такою схемою:

- премедикація за 40 хв: інфузійно дексметомідин, ондансетрон 4 мг, дексаметазон 4 мг, кеторолак 30 мг внутрішньовенно (в/в);
- індукція: пропофол 2–2,5 мг/кг фракційно до досягнення клінічних симптомів наркозу, фентаніл 0,005% 0,1 мг;
- релаксації на тлі атракурію безилату 0,3–0,6 мг/кг, інтубація трахеї;
- підтримка анестезії: киснево-севофлуранова суміш FiO_2 50–55 %, севофлуран 1,4–1,8 об.% на видиху (1–1,5 MAC), використання методики низьких потоків.

Показники BIS утримувалися на рівні 30–40, упродовж оперативного втручання використовувалось болюсне введення фентанілу по 0,1 мг в/в при появі гемодинамічних реакцій.

У другій групі, групі db ($n = 31$), анестезіологічне забезпечення було виконано, як і в групі d, з додаванням блокади крилопіднебінної ямки [9]. Блокада була проведена за такою методикою: положення пацієнта лежачи на спині, шляхом пальпації визначаємо передній край Coronoid process of the mandible та нижній край виличної кістки. Пункція здійснюється по нижньому краю виличної кістки. Направлення руху голки спочат-

ку перпендикулярне шкірі, коли голка доторкнулася до кістки, вона зісковзує та потрапляє у крилопіднебінну ямку, це супроводжується відчуттям «провалу». Після проведення аспіраційної проби введеній анестетик (лідокаїн 2% 2 мл та бупівакаїн 5 мг). Індукція, виконання релаксації та підтримка анестезії виконувалися, як і в попередній групі.

Обидві клінічні групи були статистично співставними ($p > 0,05$) за віко-статевими характеристиками. У групі d було 18 (60 %) чоловіків і 12 (40 %) жінок, середній вік — $49,5 \pm 2,5$ року; у групі db — 16 (51,6 %) чоловіків і 15 (48,38 %) жінок ($p = 0,583$ за критерієм χ^2), середній вік — $55,5 \pm 3,2$ року ($p = 0,142$ за t-критерієм).

До інтраопераційного моніторингу включено: неінвазивне вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, пульсоксиметрію, визначення газів крові: кисню, вуглекислого газу та інгалаційного анестетика на виході і виходу.

Контролювання глибини наркозу та рівня анагезії проводилося на підставі даних BIS- та ANI-моніторингування [10].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою ліцензійного пакета Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США) № AGAR909E415822FA; аналіз кількісних даних — з урахуванням закону розподілу, оціненого за критеріями Ліллієфорса та Шапіро — Уїлка. У випадках нормального закону застосовували

середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m), критерій Стюдента для незалежних вибірок (t), в інших випадках використовували медіану (Me), міжквартильний розмах (25 %; 75 %), критерії Манна — Уїтні (U) та Вілкоксона (W). Вірогідність відмінностей відносних показників оцінювалась за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для оцінки взаємозв'язку між різними факторами проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Статистично значимим вважалось значення $p < 0,05$ (5 %) [11].

Результати та обговорення

При розгляді результатів дослідження (табл. 1) відмічаємо, що при застосуванні комбінації загальної анестезії з дексмететомідіном та виконанням блокади крилопіднебінної ямки отримали змогу знизити загальну кількість використаного фентанілу на 15,48 % ($p < 0,001$).

При проведенні порівняльного аналізу зміни когнітивного стану на різних етапах дослідження відзначаємо, що показники за даними тестування суттєво не відрізнялись ($p < 0,05$).

При проведенні порівняльного аналізу змін короткострокової вербальної пам'яті між групами d та db ($p < 0,001$), за даними табл. 3, можна побачити більш тривале зниження показників у групі з використанням

Таблиця 1. Порівняння кількості використаного фентанілу, рівня інтраопераційної ноцицепції та седації

Група	Кількість наркотичного анальгетика, мл	Показник BIS, ум.од.	Показник ANI, ум.од.
d	4,52 ± 0,26*	35,4 ± 1,1	56,2 ± 3,2
db	3,82 ± 0,24*	36,2 ± 1,7	58,0 ± 4,7

Примітка: * — $p < 0,001$ між групами, в інших випадках $p > 0,05$ (t-критерій).

Таблиця 2. Порівняльний аналіз зміни когнітивного стану за показниками MMSE на різних етапах дослідження, Me (25 %; 75 %)

Етап	MMSE, бали		FAB, бали	
	Група d	Група db	Група d	Група db
Напередодні	25 (24; 25)	25 (23; 25)	16 (15; 16)	16 (15; 16)
Через 6 год	22 (22; 23)**.#	22 (21; 23)**.#	14 (12; 15)**.#	14 (13; 14)**.#
Через 1 добу	24 (23; 25)**.#	24 (23; 25)#	16 (15; 17)**.#	16 (15; 17)#
Через 7 діб	25 (24; 25)**.#	25 (24; 25)*.#	17 (16; 18)**.#	16 (16; 17)*.#
Через 21 добу	25 (24; 25)#	25 (25; 25)*	17 (16; 18)#	17 (16; 18)**.#

Примітки: вірогідні відмінності порівняно з початковим рівнем: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; вірогідні відмінності порівняно з попереднім етапом: # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,001$ (за W-критерієм Вілкоксона).

Таблиця 3. Динаміка короткострокової вербальної пам'яті, Me (25 %; 75 %)

Етап	Тест Лурія, бали	
	Група d	Група db
Напередодні	8 (7; 9)	8 (7; 10)
Через 6 год	6 (5; 6)**.#	6 (5; 8)**.#
Через 1 добу	7 (6; 7)**.#	8 (7; 9)#
Через 7 діб	8 (7; 9)**.#	8 (8; 9)*.#
Через 21 добу	9 (8; 10)#	9 (8; 10)*

Примітки: вірогідні відмінності порівняно з початковим рівнем: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; вірогідні відмінності порівняно з попереднім етапом: # — $p < 0,001$ (за W-критерієм Вілкоксона).

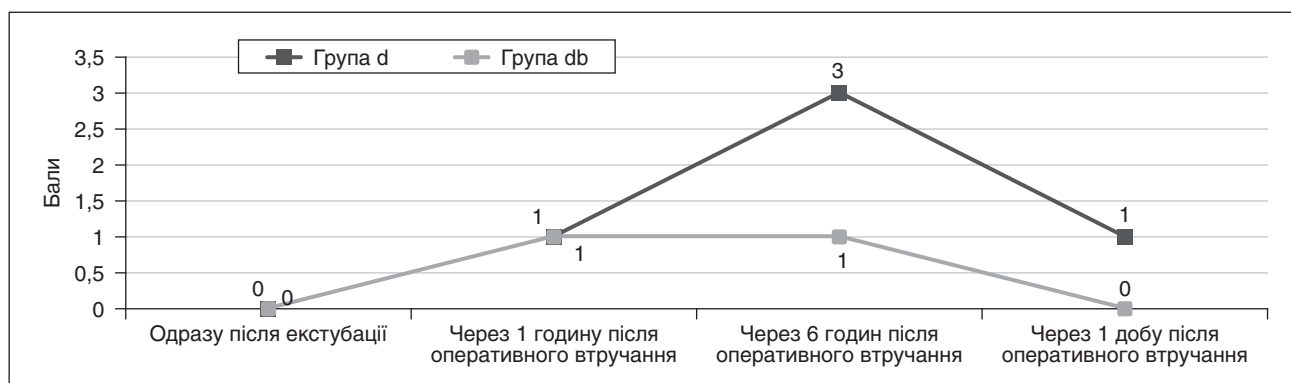


Рисунок 1. Оцінювання за ВАШ пацієнтів груп db та d ($M \pm m, p < 0,01$)

виключно дексметомідину. Відновлення стану короткострокової пам'яті відбулось в групі d на 7-му добу спостереження, а в групі db — через 1 добу після оперативного втручання ($p < 0,001$).

Порівнюючи зміни стану когнітивних функцій згідно з різними методиками тестування, відмічаємо, що найбільш уразливими є функції короткострокової вербальної пам'яті в групі d у ранньому післяопераційному періоді. На 7-му добу спостереження показники в обох групах були подібні.

Узагальнення результатів проведення оцінювання суб'єктивного сприйняття пацієнтами свого загального стану в післяопераційному періоді за ВАШ відображено на рис. 1.

У групі з поєднанням дексметомідину та блокади крилопіднебінної ямки (db) стан за ВАШ отримав менше коливань порівняно із суб'єктивним оцінюванням пацієнтами свого стану в групі d ($p < 0,01$). Таким чином, у групі d відмічаємо на тлі зниження показників за оцінюванням за ВАШ також зниження показників короткострокової вербальної пам'яті на 2 бали (25 %) через 6 годин після оперативного втручання, зі збереженням рівня, нижчого за початковий на 1 бал (12,5 %), наприкінці першої доби. У групі db при зниженні цього показника на 6-му етапі спостереження також відмічається зниження показників за тестом Лурія, але вже при проведенні тестування через 1 добу когнітивний стан відповідає початковому рівню ($p < 0,01$). Показники ВАШ в групі db зазнали менших змін.

Висновки

1. При проведенні порівняльного аналізу змін когнітивного стану між групами db та d за шкалою MMSE та за короткою шкалою оцінювання лобної дисфункції отримали результат без суттєвих відмінностей ($p < 0,05$) на різних етапах нейропсихологічного тестування. При розгляді результатів тестування для оцінювання короткострокової вербальної пам'яті в групах db та d відмічається зниження показників на 25 % в перші 6 годин після оперативного втручання. У групі без використання блокади крилопіднебінної ямки показники залишалися зниженими порівняно з вихідним рівнем до 7-ї доби післяопераційного періоду. У той час як у групі з додаванням регіонарної анестезії відновлення показників короткострокової пам'яті відбулося через

1 добу після перенесеного оперативного втручання. В обох групах результат тесту Лурія на 21-шу добу перевищив вихідний рівень на 12,5 %.

При оцінюванні за ВАШ пацієнти групи db почували себе краще, ніж у групі d.

2. Поєднання дексметомідину з регіонарним знеболюванням менше впливає на когнітивний стан пацієнтів в офтальмохірургії, причому покращуючи суб'єктивне самопочуття в післяопераційному періоді.

Використання блокади крилопіднебінної ямки як компонента мультимодального знеболювання дає змогу знизити загальну кількість використаних інтраопераційно наркотичних анальгетиків зі збереженням адекватного рівня анальгезії як інтраопераційно, так і в післяопераційному періоді.

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

Список літератури

1. Новицкая-Усенко Л.В., Криштафор А.А., Тютюнник А.Г. Послеоперационные когнитивные расстройства как осложнение общей анестезии. Значение ранней фармакологической нейпропротекции. Медицина неотложных состояний. 2017. 2(65). 24-31.
2. Новицкая-Усенко Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача анестезиолога. Медицина неотложных состояний. 2017. 4(83).
3. Шнайдер Н.А., Шпрах В.В., Салмина А.Б. Послеоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение). Методическое пособие для врачей. Красноярск, 2005. 95 с.
4. Ray T., Tobias J.D. Dexmedetomidine for sedation during electroencephalographic analysis in children with autism, pervasive developmental disorders, and seizure disorders. J. Clin. Anesth. 2008 Aug. 20(5). 364-368.
5. Hu J., Vacas S., Feng X., Lutrin D., Uchida Y., Lai I.K., Maze M. Dexmedetomidine Prevents Cognitive Decline by Enhancing Resolution of High Mobility Group Box 1 Protein-induced Inflammation through a Vagomimetic Action in Mice. Anesthesiology. 2018 May. 128(5). 921-931.
6. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В. и др. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профи-

лактике и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016. 8(3). 101-105.

7. Онегин М.А., Махлай А.В., Теплякова А.Н., Липин И.Е., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р. Комплексный нейромониторинг как фактор минимизации потерь времени при проведении анестезиологического пособия. *Материалы XIV сессии МНОАР. М., 2013. С. 34.*

8. Шуко А.Г., Юрьева Т.Н., Олещенко И.Г. Роль крылонебной блокады в программе ранней реабилитации детей после хирургии врожденной катаракты. *Офтальмологические ведомости*. 2017. 10(4). 18-23. doi: 10.17816/OV10418-23.

9. Ayvargi A.A., Kobeliatsky Yu. Yu. ANI-monitoring in assessing the effectiveness of the anesthetic management for plastic surgery

of the nose. *Emergency medicine*. 2018. 1(88). 103-107. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.1.88.2018.124975>.

10. Криштафор А.А., Йовенко И.А., Черненко В.Г., Клименко К.А., Криштафор Д.А. Особенности когнитивных нарушений при ранениях, полученных в условиях боевых действий. *Медицина неотложных состояний*. 2018. 2(81). <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.2.81.2017.99701>.

11. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. К., 2017. 578 с.

Отримано/Received 16.05.2021

Рецензовано/Revised 23.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.06.2021 ■

Information about author

Dorofeeva G.S., Dnipro State Medical University, Dnepropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: das1977@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8418-3243>

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

G.S. Dorofeeva

Dnepropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital, Dnipro, Ukraine

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Analysis of the effect of dexmedetomidine combination with regional anesthesia on the cognitive state in the post-anesthesia period in ophthalmic surgery

Abstract. Given a reduced cognitive reserve in patients in ophthalmic surgery, an anesthesiologist should pay special attention when choosing a method of anesthesia to prevent the development of postoperative cognitive dysfunction. The concept of multimodal anesthesia makes it possible to reduce the total number of narcotic analgesics and ataractics used intraoperatively while maintaining an adequate level of anesthesia and sedation, both intraoperatively and in the postoperative period. In ophthalmic surgery, regional anesthesia (pterygopalatine fossa blockade) is used before surgery in combination with infusion of dexmedetomidine. **Materials and methods.** The study was conducted at the premises of Dnepropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital, 61 patients were examined after penetrating keratoplasty. The age of the subjects ranged from 18 to 60 years (mean age of 52.1 ± 2.0 years). Patients were randomized into two groups. Group d ($n = 30$) are patients who received anesthesia according to the following scheme: pre-medication for 40 min — infusion of dexmedetomidine, ondansetron 4 mg, dexamethasone 4 mg, ketorolac 30 mg intravenously; induction — propofol 2–2.5 mg/kg fractionally until the onset of the clinical signs of anesthesia, fentanyl 0.005–0.1 mg; relaxation on the background of atracurium besylate 0.3–0.6 mg/kg, tracheal intubation; maintenance of anesthesia: oxygen — sevoflurane mixture with FiO_2 50–55 %, end-expired sevoflurane 1.4–1.8 vol.% (1–1.5 minimum alveolar concentration), use of low-flow technique. In the second group (db, $n = 31$), anesthesia was performed

as in group d with the addition of pterygopalatine fossa blockade. Group d included 18 (60 %) men and 12 (40 %) women, mean age of 49.5 ± 2.5 years; db group — 16 (51.61 %) men and 15 (48.39 %) women ($p = 0.583$ according to the chi-square), mean age of 55.5 ± 3.2 years ($p = 0.142$ according to the t-test). **Results.** A comparative analysis of changes in cognitive status between db and d groups has shown no significant changes ($p < 0.05$) at different stages of neuropsychological testing. When considering the results of testing to assess short-term verbal memory in db and d groups, there was a 25 % decrease in the first 6 hours after surgery. After all, in d group, the indicators remained low compared to baseline until the 7th day of the postoperative period, while in the db group the recovery of short-term memory occurred one day after surgery. In both groups, the result of the Luria test on day 21 exceeded the baseline by 12.5 % in both groups. Examination using visual analogue scale has demonstrated that patients in db group felt better than those in d group. **Conclusions.** Thus, we see that the combination of dexmedetomidine with regional anesthesia in addition to less impact on the cognitive state improves the subjective well-being in the postoperative period in patients in ophthalmic surgery. Due to this, another link of influence on the etiologic factors of postoperative cognitive dysfunction formation seems to appear.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction; dexmedetomidine; Mini-Mental State Examination; Frontal Assessment Battery; pterygopalatine fossa blockade

Особливості моніторингу біспектрального індексу у дітей раннього віку з гідроцефалією

Резюме. *Актуальність.* Щорічно мільйони дітей з неврологічними захворюваннями піддаються загальній анестезії. Умови, при яких здійснюються операції у таких дітей, залежать від низки взаємопов'язаних факторів, що виникають в умовах неврологічного дефіциту та є нерідко причиною анестезіологічних ускладнень. Певний інтерес викликає можливість використання моніторингу біспектрального індексу у педіатричних пацієнтів з неврологічними порушеннями, а саме в дітей з гідроцефалією на фоні вентрикуломегалії. **Мета:** оцінка динаміки показників BIS-моніторингу (від англ. Bispectral index — біспектральний індекс) у дітей раннього віку з гідроцефалією при проведенні вентрикулоперитонеального шунтування. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 109 дітей. Дітям з набutoю формою гідроцефалії ($n = 59$) проводилося вентрикулоперитонеальне шунтування, а у дітей без неврологічних ($n = 50$) порушень здійснювалися реконструктивні операції. Дослідження проводилося у 5 етапів: вихідний, індукція в анестезію, інтубація трахеї, травматичний етап операції, пробудження. **Результати.** Аналіз електроенцефалографічного дослідження у хворих дітей з гідроцефалією показав однорідність перестроєв біоелектричного патерну, які відображали широке і стійке залучення в патологічний процес різних мозкових систем із дисфункцією мезенцефально-діенцефальних, зокрема гіпоталамічних утворень, в поєднанні з порушенням корково-підкорково-стовбурових взаємовідносин. При аналізі початкових показників біспектрального індексу в дітей з гідроцефалією були виявлені значно менші значення порівняно з неврологічно здоровими дітьми ($89,25 \pm 2,52$ та $94,80 \pm 1,55$ відповідно). Аналіз змін інтраопераційного BIS-індексу показав, що в групі пацієнтів із гідроцефалією з використанням пропофолу під час індукції при досягненні першої хірургічної стадії анестезії за клінічними показниками значення BIS значно зменшувалися до $36,00 \pm 2,74$, що на 30 % менше порівняно з дітьми без неврологічних порушень та на 29 % при використанні севофлюрану. В групах, де використовувався пропофол, була виявлена вірогідна різниця показників BIS між дітьми з гідроцефалією та неврологічно здоровими дітьми під час усіх етапів операції. Це вказувало на те, що патерн інтраопераційного сну в дітей з гідроцефалією знаходиться на аномально низьких рівнях. **Висновки.** Гіперперфузія мозкової речовини разом з порушеннями корково-підкоркових взаємовідносин впливають на значення BIS-індексу. Використання пропофолу в дітей з гідроцефалією може призводити до розвитку церебральної ішемії зі зниженням електричної активності головного мозку.

Ключові слова: гідроцефалія; діти; BIS; анестезія

Вступ

Щорічно мільйони дітей з неврологічними захворюваннями піддаються загальній анестезії. Гідроцефалія є одним із найбільш поширених захворювань нервової системи у дітей раннього віку. Її виявляють у 0,1–2,5 % новонароджених та у 30–40 % дітей з перинатальними ураженнями центральної нервової сис-

теми [1]. Одним із провідних методів хірургічного лікування є вентрикулоперитонеальне шунтування [2]. Умови, при яких здійснюються ці операції, залежать від низки взаємопов'язаних факторів, тому необхідно знати про численні особливості в соматичному стані пацієнтів, а також про вплив різних варіантів анестезії на показники церебрального гомеостазу,

що виникають в умовах неврологічного дефіциту і є нерідко причиною анестезіологічних ускладнень, і зважати на них. Кваліфікація анестезіолога проявляється, насамперед, в умінні попереджати і долати ці ускладнення. Досягнення в галузі нейрофізіології та вдосконалення електрофізіологічних методів дослідження функцій центральної нервової системи сприяли розвитку нового напрямку в анестезіології та створенню інструментальних методів для кількісного виміру ефекту анестезії, таких як нативна енцефалограма, ентропія, біспектральний моніторинг, метод викликаних потенціалів.

Біспектральний індекс (BIS) являє собою комплексний параметр, що складається з комбінації спектральних підпараметрів високого порядку. Монітор опрацьовує в режимі реального часу дані електроенцефалограми (ЕЕГ) і розраховує числовий показник (від 0 до 100), що відображає ступінь пригнічення функції головного мозку. Сьогодні BIS-моніторинг використовується для оцінки стану центральної нервової системи, фармакодинамічного ефекту анестетика [3] та є стандартом контролю інтраопераційного рівня сну. Проспективні дослідження показали, що BIS у межах від 40 до 60 забезпечує адекватний гіпнотичний стан під час анестезії [4].

Дослідження щодо використання BIS у дітей відносно нечисленні. Якоюсь мірою дитячі анестезіологи покладаються на дані, отримані у дорослих пацієнтів. Однак їх екстраполяція на дітей не може бути достатньо обґрунтованою через відмінні методики анестезії в педіатрії, змінену фармакологію анестетиків, особливості дозрівання мозку і психологію дітей [5]. Як відомо, ЕЕГ відображає функціональну активність головного мозку, що залежить від ступеня зрілості мозкових структур [6]. Очевидно, що в міру дозрівання різних відділів центральної нервової системи змінюється біоелектрична активність головного мозку, тому картина ЕЕГ значно змінюється з віком дитини. Таким чином, у педіатричних пацієнтів віковій зміни активності ЕЕГ можуть ускладнити інтерпретацію вимірювань BIS. Також є мало інформації і про використання моніторингу біспектрального індексу в педіатричних пацієнтів з неврологічними порушеннями. У літературі цьому питанню приділено небагато уваги, і переважно воно стосується дорослих хворих. Певний інтерес викликає і можливість використання біспектрального індексу для діагностики ступеня порушення мозкового кровотоку, що виникає у дітей з гідроцефалією на фоні вентрикуломегалії. Хоча значення BIS можуть залежати від низки факторів, обу-

мовлених самим пацієнтом, анестезуючим агентом, медичними пристроями, однак у світлі наявних доказів BIS є досить надійним і раннім маркером гіперфузії головного мозку [7] і може стати індикатором адекватності мозкового кровотоку.

Отже, неврологічні стани впливають на показники BIS. Однак при деяких захворюваннях, таких як епілепсія та інших, спостерігалися суперечливі показники BIS. Тому ще до кінця не ясно, чи може у пацієнтів з неврологічною патологією BIS відображати глибину інтраопераційного сну та порушення мозкового кровотоку на додаток до стандартних клінічних показників.

Мета: оцінка динаміки показників BIS-моніторингу у дітей раннього віку з гідроцефалією на тлі тотальної внутрішньовенної анестезії з використанням пропофолу та інгалаційної анестезії на основі севофлюрану при проведенні вентрикулоперитонеального шунтування.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 109 дітей віком $2,0 \pm 1,4$ року. Дітям з набутою формою гідроцефалії ($n = 59$) проводилося вентрикулоперитонеальне шунтування, а в дітей без неврологічних порушень ($n = 50$, група контролю) здійснювалися реконструктивні операції на базі КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» за 2018–2020 роки (табл. 1). Залежно від виду анестезіологічного забезпечення кожна група була розподілена на дві підгрупи (А, Б).

Отже, остаточний розподіл дітей по групах та підгрупах мав такий вигляд:

— 1-ша група хворих ($n = 59$) — діти з набутою формою гідроцефалії, яким проводилося вентрикулоперитонеальне шунтування: підгрупа 1А ($n = 34$) — діти, яким застосовувалась інгалаційна анестезія з використанням севофлюрану; підгрупа 1Б ($n = 25$) — діти, яким проводилася тотальна внутрішньовенна анестезія з використанням пропофолу.

— 2-га група хворих ($n = 50$) — діти без неврологічних порушень, яким проводилися реконструктивні операції: підгрупа 2А ($n = 25$) — діти, яким застосовувалась інгалаційна анестезія з використанням севофлюрану; підгрупа 2Б ($n = 25$) — діти, яким проводилася тотальна внутрішньовенна анестезія з використанням пропофолу.

В нашому дослідженні пропофол використовувався у стандартній дозі (індукція 3–5 мг/кг з подальшою інфузією 8–12 мг/кг/год). Інгалаційна анестезія севофлюраном проводилася за методикою low flow anesthesia

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів (M ± SD)

Антропометричні дані	Діти з гідроцефалією	Неврологічно здорові діти
Хлопчики/дівчатка, n	26/30	27/23
Вік, роки	$2,0 \pm 1,4$	$2,2 \pm 0,8$
Маса тіла, кг	$12,7 \pm 6,2$	$13,4 \pm 5,4$
Зріст, см	$81,9 \pm 17,3$	$90,3 \pm 13,8$

[8]. Індукція починалася від 1,5 мінімальної альвелярної концентрації (МАК) з подальшим переходом на низький потік киснево-повітряної суміші 1,0 л/хв (FiO_2 — 40–50 %) і вмістом анестетика 0,6–0,8 МАК. Тривалість оперативного втручання в середньому становила $56 \pm 10,72$ хв та вірогідно не відрізнялася між групами. В усіх групах штучна вентиляція легень проводилася в режимі нормовентиляції, з підтримкою EtCO_2 в межах 34–38 мм рт.ст. Глибина анестезії контролювалася за клінічними показниками, показники біспектрального індексу (BIS, Aspect Medical Systems, Natick, MA) реєструвалися та не бралися до уваги при проведенні анестезії. У дітей з гідроцефалією для визначення змін функціонального стану кори та корково-підкоркових взаємовідносин проводили електроенцефалографію за допомогою електроенцефалографа фірми Nihon Kohden. Інтраопераційно здійснювався безперервний контроль життєво важливих функцій пацієнта (сistolічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску, середнього артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, регіонарної сатурації, рівня вуглекислого газу на видиху (FiCO_2) і видиху (EtCO_2), концентрації севофлюрану на вдиху (Fisev) і видиху (Eteev) за допомогою монітора «ЮТАС-300»). Дослідження включали 5 етапів: вихідний (1), індукція (2), інтубація трахеї (3), травматичний етап операції (4), пробудження (5).

Статистична обробка даних проведена з використанням пакетів прикладних програм Statistica® 10.0 (StatSoft Inc., license no. STA999K347156-W). Статистичні дані наведено у вигляді середнього значення ($M \pm SD$) для покращення сприйняття. Однак відмінність кількісних показників у групах, де розподіл показників відрізнявся від нормального, визначалася з використанням непараметричних критеріїв Манна — Уїтні (для двох груп) і Краскела — Уолліса (для трьох і більше груп). Аналіз динаміки кількісних показників проводився на основі непараметричних методів Вілкоксона (для двох періодів) та Фрідмана (для трьох і більше періодів), а моделювання впливу якісних факторів на їх динаміку здійснювалося за допомогою багатоваріантного дисперсійного аналізу (MANOVA).

Результати та обговорення

Аналіз біоелектричної активності головного мозку у дітей з гідроцефалією показав, що для переважної більшості хворих (97 %) характерним був високоамплітудний дезорганізований патерн ЕЕГ, представлений поліморфною нерегулярною активністю, що включає високоамплітудні коливання альфа-діапазо-

ну в поєднанні зі швидкими загостреними коливаннями й розрядними формами. Така активність мала виражений загально мозковий характер. Передусім виявилось, що притаманні дитячій ЕЕГ в нормі вікові частотні закономірності у досліджуваних хворих були нівельовані. Повільна біоелектрична активність дельта-діапазону, що є в ЕЕГ дітей молодшої вікової групи, була представлена мінімально. З найбільшою ймовірністю можна вважати, що зазначений феномен пов'язаний з ранніми морфофункціональними динамічними перебудовами в формуванні мозкових систем і корково-підкоркових взаємовідносин, зокрема з раннім становленням таламо-кортикальних циклічних зв'язків, які в нормі формуються повністю лише до 7–8 років [9].

В цілому проведене ЕЕГ-дослідження у хворих дітей з гідроцефалією показало однорідність перебудов біоелектричного патерну, що відображали широке та стійке залучення в патологічний процес різних мозкових систем з дисфункцією мезенцефально-діенцефальних, зокрема гіпоталамічних утворень, в поєднанні з порушенням корково-підкорково-стовбурових взаємовідносин.

Під час аналізу початкових показників біспектрального індексу у дітей з гідроцефалією (табл. 2) були виявлені значно менші показники порівняно з неврологічно здоровими дітьми ($89,25 \pm 2,52$ та $94,80 \pm 1,55$ відповідно) ($p < 0,05$). Ми припускаємо, що тривала гіпоперфузія мозкової речовини, викликана судинним спазмом і компресією розтягнутими шлуночками мозку, призводить до порушення мембранного транспорту кисню [10], що разом з порушеннями корково-підкоркових взаємовідносин таким чином впливають на значення BIS. Важливо відзначити, що діти в нашому дослідженні не приймали протисудомних та інших препаратів, які впливають на рецептори γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), а також бензодіазепінів у премедикації, що можуть впливати на показники ЕЕГ та BIS.

Аналіз змін інтраопераційного BIS-індексу показав, що в групі пацієнтів із гідроцефалією з використанням пропофолу під час індукції при досягненні першої хірургічної стадії анестезії за клінічними показниками дані BIS значно знижувалися — до $36,00 \pm 2,74$ (рис. 1), що на 30 % менше порівняно з показниками в дітей без неврологічних порушень ($p < 0,05$) та на 29 % — при використанні севофлюрану ($p < 0,05$). Під час підтримки анестезії в межах 0,6–0,8 МАК у групах 1А та 2А спостерігалися стабільні значення BIS в межах 50–60, при цьому больові реакції під час інтубації

Таблиця 2. Початкові показники BIS-індексу ($M \pm SD$)

	Діти з гідроцефалією		Неврологічно здорові діти	
BIS-індекс	$89,25 \pm 2,52^*$		$94,80 \pm 1,55^*$	
	Група 1А	Група 1Б	Група 2А	Група 2Б
BIS-індекс	$89,28 \pm 2,68$	$89,23 \pm 2,45$	$94,76 \pm 1,64$	$94,84 \pm 1,49$

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні між групами.

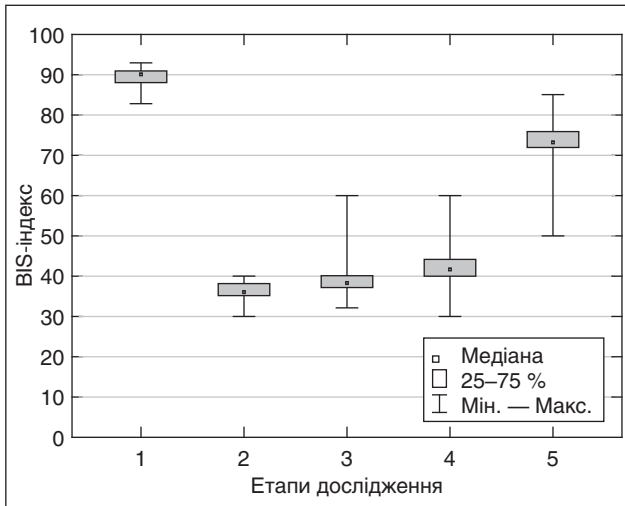


Рисунок 1. Динаміка BIS-індексу в дітей з гідроцефалією при використанні пропофолу

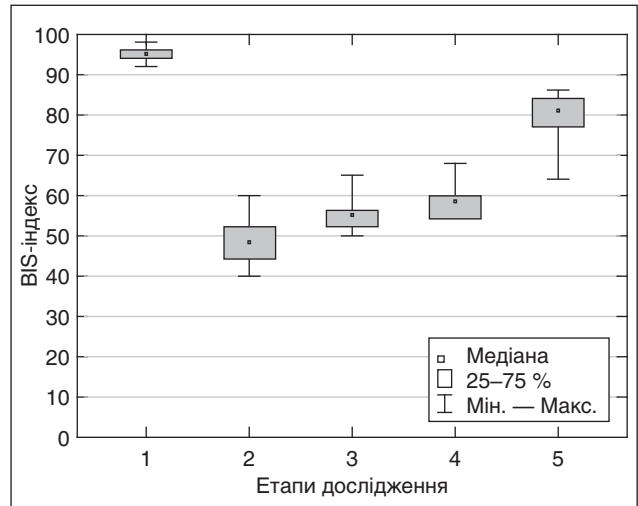


Рисунок 2. Динаміка BIS-індексу у неврологічно здорових дітей при використанні севофлюрану

трахеї і травматичних етапів оперативного втручання не викликали значних змін BIS (рис. 2). Вірогідних відмінностей між цими групами виявлено не було. Схожі результати були в багатьох дослідженнях, де показана обернена лінійна залежність Etsev та BIS, хоча і з великою міжіндивідуальною варіабельністю порівняно з дорослими [11–13].

У групах, де використовувався пропофол, була виявлена вірогідна різниця між показниками BIS у дітей з гідроцефалією та неврологічно здоровими дітьми. Так, на 3–4-му етапах у групі 1Б BIS був на 29 % менше, ніж у групі 2Б ($p < 0,05$). Це вказувало на те, що патерн інтраопераційного сну у дітей з гідроцефалією знаходиться на аномально низьких рівнях, що, в свою чергу, може свідчити про розвиток церебральної ішемії зі зниженням електричної активності головного мозку [14]. Кількість використовуваного пропофолу не відрізнялася між групами та становила $10,30 \pm 1,04$ мг/кг/год.

На 5-му етапі пробудження дітей до 8 балів за шкалою Aldrete показники BIS-індексу в групах 1А та 2Б становили $76,16 \pm 4,52$ та $72,76 \pm 6,69$ відповідно. Аналогічні показники були зареєстровані в групах 2А та 2Б — $75,08 \pm 2,89$ та $77,16 \pm 7,41$. Вірогідної різниці між групами виявлено не було. У дітей з гідроцефалією після проведення вентрикулоперитонеального шунтування етап закінчення операції відбувається на фоні ліквідації компресії мозкових судин і зменшення гіперперфузії мозкової тканини [15]. Тому можливо, що саме відновлення перфузії впливає на відсутність різниці на етапі пробудження між неврологічно здоровими дітьми та дітьми з гідроцефалією.

Висновки

Особливості біоелектричної активності головного мозку у дітей з гідроцефалією полягають в однорідності перебудов біоелектричного патерну, які відображають широке і стійке залучення в патологічний процес різних мозкових систем з дисфункцією мезенцефально-дienceфальних, зокрема гіпоталамічних утворень, в

поєднанні з порушенням корково-підкорково-стовбурових взаємовідносин.

Гіперперфузія мозкової речовини, викликана су-динним спазмом та компресією розтягнутими шлуночками мозку, призводить до порушення мембранного транспорту кисню, що разом з порушеннями корково-підкоркових взаємовідносин впливають на значення BIS-індексу.

Використання пропофолу у дітей з гідроцефалією може призводити до розвитку церебральної ішемії зі зниженням електричної активності головного мозку, на що вказують аномально низькі рівні інтраопераційного BIS-індексу порівняно з неврологічно здоровими дітьми.

Пробудження дітей з гідроцефалією відбувається на фоні відновлення перфузії мозкової тканини та підвищення електричної активності головного мозку.

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

Список літератури

1. Dewan M.C., Rattani A., Mekary R., Glancz L.G., Yunusa I., Baticulon R.E. et al. Global hydrocephalus epidemiology and incidence: systematic review and meta-analysis. *J. Neurosurg.* 2018. 1. 1–15. doi: 10.3171/2017.10.JNS17439.
2. Limbrick D. Jr., Baird L.C., Klimo P. Jr., Riva-Cambrin J., Flannery A.M. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 4: Cerebrospinal fluid shunt or endoscopic third ventriculostomy for the treatment of hydrocephalus in children. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2014. 14(1). 30–4. doi: 10.3171/2014.7.PEDS14324.
3. Stein E.J. Advances in awareness monitoring technologies. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2016. 29(6). 711–716. doi: 10.1097/ACO.0000000000000387.
4. Park S.W., Lee H., Ahn H. Bispectral Index Versus Standard Monitoring in Sedation for Endoscopic Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2016. 61(3). 814–24. doi: 10.1007/s10620-015-3945-9.

5. Cortínez L.I., Anderson B.J. Modeling the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sevoflurane using compartment models in children and adults. *Paediatr. Anaesth.* 2018. 28(10). 834-840. doi: 10.1111/pan.13465.
6. Constant I., Sabourdin N. The EEG signal: a window on the cortical brain activity. 2012. 22(6). 539-52. doi: 10.1111/j.1460-9592.2012.03883.x.
7. Gunter A., Ruskin J.K. Intraoperative neurophysiologic monitoring: utility and anesthetic implications. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2016. 29(5). 539-543. doi: 10.1097/ACO.0000000000000374.
8. Kennedy R.R., Hendrickx J.F., Feldman J.M. There are no dragons: Low-flow anaesthesia with sevoflurane is safe. *Anaesth Intensive Care.* 2019. 47(3). 223-225. doi: 10.1177/0310057X19843304.
9. Kaminska A., Eisermann M., Plouin P. Child EEG (and maturation). *Handb. Clin. Neurol.* 2019. 160. 125-142. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00008-4.
10. Chen S., Luo J., Reis C., Manaenko A., Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed. Res. Int.* 2017. 2017. 8584753. doi: 10.1155/2017/8584753.
11. Sullivan A.C., Egbuta C., Park S.R., Lukovits K., Cavanaugh D., Mason K.P. The Use of Bispectral Index Monitoring Does Not Change Intraoperative Exposure to Volatile Anesthetics in Children. *J. Clin. Med.* 2020. 9(8). 2437. doi: 10.3390/jcm9082437.
12. Hesse S., Kreuzer M., Hight D., Gaskell A., Devari P., Singh D., Taylor N.B., Whalin M.K., Lee S., Sleigh J.W., García P.S. Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. *Br. J. Anaesth.* 2019. 122(5). 622-634. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.016.
13. Gruenewald M., Harju J., Preckel B., Molnár Z., Yli-Hankala A., Roskopf F., Koers L., Orban A., Bein B.; Study Group AoA. Comparison of adequacy of anaesthesia monitoring with standard clinical practice monitoring during routine general anaesthesia: An international, multicentre, single-blinded randomised controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2021. 38(1). 73-81. doi: 10.1097/EJA.0000000000001357.
14. Siddharthan Y.P.S., Bata A., Anetakis K., Crammond D.J., Balzer J.R., Snyderman K., Gardner P., Thirumala P.D. Role of Intraoperative Neurophysiologic Monitoring in Internal Carotid Artery Injury During Endoscopic Endonasal Skull Base Surgery. *World Neurosurg.* 2021. 148. e43-e57. Epub 2020 Dec 7. doi: 10.1016/j.wneu.2020.11.154.
15. Lalou A.D., Czosnyka M., Donnelly J., Pickard J.D., Nabbanja E., Keong N.C., Garnett M., Czosnyka Z.H. Cerebral autoregulation, cerebrospinal fluid outflow resistance, and outcome following cerebrospinal fluid diversion in normal pressure hydrocephalus. *J. Neurosurg.* 2018. 130(1). 154-162. doi: 10.3171/2017.7.JNS17216.

Отримано/Received 31.03.2021

Рецензовано/Revised 10.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.04.2021 ■

Information about authors.

O.S. Pavlysh, Assistant the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: pavlishaleksandr@gmail.com; contact phone: +38(098)8279645; <https://orcid.org/0000-0002-3391-4218>
 V.I. Snisar, MD, PhD, Professor the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: visnisar@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1304-4665>

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.S. Pavlysh, V.I. Snisar
 Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Features of monitoring the bispectral index in young children with hydrocephalus

Abstract. Background. Millions of children with neurological diseases are subjected to general anesthesia every year. The conditions under which surgeries are done in these patients depend on a number of interrelated factors that arise in conditions of neurological deficiency and are often the cause of anesthetic complications. The possibility of using the monitoring of bispectral index in pediatric patients with neurological disorders is of particular interest, specifically in those with hydrocephalus against the background of ventriculomegaly. The purpose was to evaluate the dynamics of bispectral index monitoring in young children with hydrocephalus during ventriculoperitoneal shunting. **Materials and methods.** The study included 109 children: 59 with acquired form of hydrocephalus who underwent ventriculoperitoneal shunting and 50 without neurological disorders who underwent reconstructive surgery. The study had 5 stages: initial, induction into anesthesia, tracheal intubation, traumatic stage of the operation, awakening. **Results.** Electroencephalographic analysis in children with hydrocephalus showed the homogeneity of the rearrangements of the bioelectric pattern, which reflected the wide and stable involvement in the pathological process of various cerebral systems with dysfunction of mesencephalic-diencephalic formations, includ-

ing hypothalamic ones, in combination with impaired cortical-subcortical-brainstem interrelations. When analyzing the baseline bispectral index in patients with hydrocephalus, significantly lower values were found compared to neurologically healthy children (89.25 ± 2.52 and 94.80 ± 1.55 , respectively). Analysis of changes in the intraoperative bispectral index showed that in the group with hydrocephalus using propofol, during induction upon reaching the first surgical stage of anesthesia according to clinical indications, the bispectral index significantly decreased to 36.00 ± 2.74 , which is 30 % less than in children without neurological disorders and 29 % less when using sevoflurane. The groups where propofol was used showed a significant difference in bispectral index between patients with hydrocephalus and neurologically healthy children at all stages of the operation. This indicated that the intraoperative sleep pattern in individuals with hydrocephalus is at abnormal low levels. **Conclusions.** Hypoperfusion of the medulla, together with impaired cortical-subcortical relationships, affect the value of the bispectral index. The use of propofol in children with hydrocephalus can lead to the development of cerebral ischemia with a decrease in the electrical activity of the brain.

Keywords: hydrocephalus; children; bispectral index; anesthesia

УДК 616.98-036-07-08:578.834.11

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240713>

Мокіна М.В., Мельник О.Д.

Комунальне некомерційне підприємство «Ізяславська центральна районна лікарня»,
м. Ізяслав Хмельницької обл., Україна

Вплив внутрішньовенного імуноглобуліну на перебіг гострої респіраторної хвороби COVID-19. Власні спостереження

Резюме. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) заразила людей у багатьох країнах світу. Виявлення ефективного лікування цієї хвороби, особливо у тяжких випадках, стало предметом інтенсивних наукових досліджень. Отже, метою цього дослідження було оцінити ефективність внутрішньовенного введення імуноглобуліну (ВВІГ) у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19. Проведено спостереження хворих з гострою респіраторною хворобою COVID-19, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін у відділенні інтенсивної терапії. Усім пацієнтам проводилась неінвазивна вентиляція легень (НІВЛ), усі пацієнти мали супутню патологію. У дослідженні брали участь 20 хворих, 10 хворим була проведена інфузія внутрішньовенного імуноглобуліну. Хворі, які отримували ВВІГ, знаходились на НІВЛ в середньому 7 діб, стан хворих покращувався на 2-гу — 3-тю добу. На момент переводу в суміжні відділення (у середньому 14-та доба) динаміка захворювання покращувалася. Частота дихання — 23 за 1 хв. SpO_2 без O_2 — 92 %. У всіх хворих спостерігались лімфопенія та підвищення трансаміназ, показники яких нормалізувалися до 2–3-ї доби. У хворих при ультразвуковому обстеженні легень були відсутні консолидації легень. Смертність у групі пацієнтів, які отримували ВВІГ, була нижче, ніж у хворих, які не отримували ВВІГ.

Ключові слова: коронавірус; COVID-19; імуноглобуліни

Вступ

Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ), об'єднаний нормальний IgG від декількох тисяч здорових донорів та одна з часто використовуваних імунотерапевтичних молекул для лікування аутоімунних і запальних захворювань, досліджений для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). Хоча плацебо-контрольованих подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень бракує, поточні дані ретроспективних, серійних випадків або відкритих рандомізованих контрольованих досліджень вказують на те, що імуноterapia ВВІГ могла б бути корисною тяжким і критично хворим пацієнтам із COVID-19.

Пандемія COVID-19, спричинена новим тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), спричинила широко захворюваність та

смертність у всьому світі. Більшість постраждалих пацієнтів залежать від штучної вентиляції легень (ШВЛ). Інфекція SARS-CoV-2 викликає масовий приплив активованих імунних клітин до легень, викликаючи цитокінову бурю та тяжкі ураження легень.

Механізм дії вірусу та взаємодія з клітинами-мішенями

SARS-CoV-2 пов'язується з ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (АПФ-2), рецептором клітини-мішені господаря. Активна реплікація та вивільнення вірусу в легеневих клітинах призводить до виникнення неспецифічних симптомів, таких як лихоманка, міалгія, головний біль та симптоми дихання. На експериментальній моделі хом'яка вірус спричиняє тимчасові пошкодження клітин нюхового епітелію, що призво-

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

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

Для кореспонденції: Мокіна Маргарита Вікторівна, лікар-анестезіолог, комунальне некомерційне підприємство «Ізяславська центральна районна лікарня», вул. Б. Хмельницького, 47, м. Ізяслав Хмельницької обл., Україна; контактний телефон: +38 (068) 529-89-87.

For correspondence: Margaryta Mokina, Municipal non-profit enterprise "Iziaslav Central District Hospital", Kmelnitskogo st., 47, Iziaslav, Khmelnytsky region, Ukraine; contact phone: +38 (068) 529-89-87.

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

дить до порушення нюху, що може пояснити тимчасову втрату смаку та запаху, яка часто спостерігається у хворих на COVID-19. Розподіл рецепторів АПФ-2 у різних тканинах може пояснити місця зараження та симптоми пацієнта. Наприклад, рецептор АПФ-2 міститься в епітелії інших органів, таких як кишечник та ендотеліальні клітини нирок і судин, що може пояснити шлунково-кишкові симптоми та серцево-судинні ускладнення. Лімфоцитарний ендотеліт спостерігався при патологоанатомічному дослідженні легень, серця, нирок і печінки, а також при некрозі клітин печінки та інфаркті міокарда у пацієнтів, які померли від COVID-19. Ці дані вказують на те, що вірус безпосередньо вражає багато органів, як це було при SARS-CoV-1 та грипі.

Багато чого залишається невідомим. Патологічні зміни в дихальних шляхах або дисфункція ендотелію є наслідком прямої вірусної інфекції, порушення регуляції цитокінів, коагулопатії чи вони багатофакторні? І чи безпосередня вірусна інвазія чи коагулопатія безпосередньо сприяють деяким ішемічним ускладненням, таким як ішемічні інфаркти? Ці та багато інших питань потребуватимуть подальшої роботи для з'ясування.

Імунна відповідь і спектр захворювань

Після потрапляння вірусу початкова запальна реакція привертає специфічні для вірусу Т-клітини до місця зараження, де заражені клітини елімінуються до поширення вірусу, що призводить до одужання у більшості людей. У пацієнтів, у яких розвивається тяжке захворювання, ГРВІ-CoV-2 викликає аберантну імунну відповідь господаря. Наприклад, посмертна гістологія ле-

генових тканин пацієнтів, які померли від COVID-19, підтвердила запальний характер пошкодження з особливостями двобічного дифузного пошкодження альвеол, утворення гіалін-мембрани, інтерстиціальних одноядерних запальних інфільтратів і десквамації, що відповідає гострому респіраторному дистрес-синдрому (ARDS), і подібний до патології легень, який спостерігається при тяжкому респіраторному синдромі Близького Сходу (MERS) та тяжкому гострому респіраторному синдромі (SARS). Відмінною рисою COVID-19 є наявність слизових пробок із фібринозним ексудатом у дихальних шляхах, що може пояснити тяжкість COVID-19 навіть у молодих людей. Це потенційно спричинено надмірною продукцією прозапальних цитокінів, які накопичуються в легенях, врешті-решт пошкоджуючи легеневу паренхіму.

Деякі пацієнти також відчувають септичний шок та дисфункцію багатьох органів. Наприклад, серцево-судинна система часто бере участь в початку захворювання на COVID-19 і знаходить своє відображення у випуску високочутливого тропоніну і натрійуретичного пептиду. Відповідно до клінічного контексту коагулопатії спостерігаються також вогнищевий внутрішньо-альвеолярний крововилив і наявність тромбоцитарно-фібринових тромбів у дрібних артеріальних судинах. Цитокіни, як правило, опосередковують та регулюють імунітет, запалення та кровотворення; однак подальше загострення імунної реакції та накопичення цитокінів в інших органах у деяких пацієнтів може спричинити значне пошкодження тканин або синдром вивільнення цитокінів (бура цитокінів), що призведе до витоку капілярів, утворення тромбів і порушення функції органів.

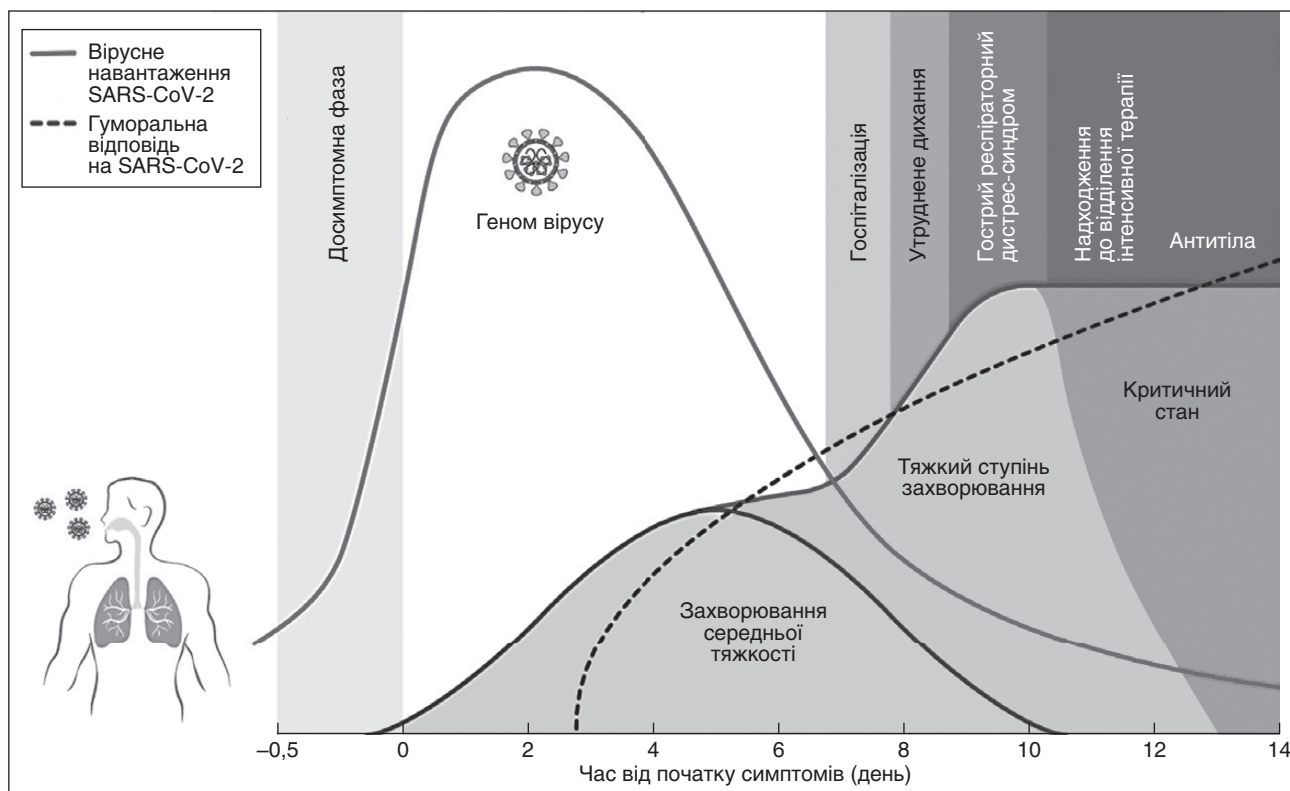


Рисунок 1. Імунна відповідь і спектр захворювань

Таблиця 1

Показник	1-й день	2-й день	3-й день	5-й день	7-й день	9-й день
ШВЛ	+	+	+	+	-	-
FiO ₂ , %	60	50	40	35	30	30
ЧД, уд/хв	41	36	30	28	28	23
SpO ₂ без O ₂ , %	64	84	90	90	92	92
SpO ₂ з O ₂ , %	88	90	92	96	96	96
УЗ-обстеження легень	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому та субплевральних консолидацій (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому та субплевральних консолидацій (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх частках обох легень і субплевральні консолидації (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх частках обох легень і субплевральні консолидації (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх частках обох легень і субплевральні консолидації (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх частках обох легень і субплевральні консолидації (симптом матового скла)
Лімфоцити	Лімфопенія	Лімфопенія	Норма	Норма	Норма	Норма
Нейтрофіли, %: — паличкоядерні — сегментоядерні	22 72	15 70	10 68	8 67	5 65	5 60
АлАТ, од/л АсАТ, од/л	42 522	12 22	Норма	Норма	Норма	Норма

Таблиця 2

Показник	1-й день	2-й день	3-й день	5-й день	7-й день	9-й день
ШВЛ	+	+	+	+	+	+
FiO ₂ , %	60	55	50	45	40	40
ЧД, уд/хв	41	36	30	28	28	23
SpO ₂ без O ₂ , %	63	64	68	70	82	84
SpO ₂ з O ₂ , %	89	89	90	90	91	93
УЗ-обстеження легень	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому та субплевральних консолидацій (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому та субплевральних консолидацій (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому легень і консолидації у нижніх відділах обох легень (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому легень і консолидації у нижніх відділах обох легень (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх і середніх частках обох легень і консолидації у нижніх відділах легень (симптом матового скла)	УЗ-ознаки двобічного інтерстиційного синдрому у нижніх та середніх частках обох легень і субплевральні консолидації (симптом матового скла)
Лімфоцити	Лімфопенія	Лімфопенія	Лімфопенія	Лімфопенія	Норма	Норма
Нейтрофіли, %: — паличкоядерні — сегментоядерні	25 76	22 75	21 72	15 71	11 71	9 70
АлАТ, од/л АсАТ, од/л	67 83	62 80	62 82	54 68	Норма	Норма

Мета дослідження: оцінити ефективність внутрішньовенного введення імуноглобуліну у тяжких пацієнтів із COVID-19.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось як порівняння методів лікування внутрішньовенними імуноглобулінами та стандартними методами лікування. Десять пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19, які не реагували на початкове лікування, були випадковим чином розподілені на дві групи. Одна група отримувала ВВІГ — по 0,8 г/кг маси тіла, що розділені на 2 дні (на додаток до початкового лікування), тоді як інша група отримувала стандартне лікування. Були зафіксовані демографічні, клінічні та окремі результати лабораторних досліджень, а також випадки внутрішньолікарняної смертності. Вікова група пацієнтів від 35 до 70 років. У всіх пацієнтів діагностовано позагоспітальну двобічну полісегментарну пневмонію. Позитивний ПЛР-тест на SARS-CoV-2.

Результати та обговорення

Десять пацієнтів, які отримували ВВІГ, були обстежені та на початок введення ВВІГ знаходились у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) і мали дихальну недостатність. Були підключені до неінвазивної ШВЛ. Вікова група пацієнтів від 35 до 70 років. У всіх пацієнтів діагностовано позагоспітальну двобічну полісегментарну пневмонію. Наявний позитивний ПЛР-тест на SARS-CoV-2 (табл. 1). Дата надходження пацієнтів у ВАІТ — 7-й та 14-й дні з моменту появи симптомів захворювання. У всіх хворих були супутні патології: гіпертонічна хвороба; у 4 із 10 хворих — цукровий діабет 2-го типу; у 2 із 10 хворих — ожиріння. У табл. 1 наведені усереднені значення показників. Усі пацієнти отримували лікування згідно з протоколом та отримували ВВІГ. За період лікування в 1 хворої був діагностований двобічний спонтанний пневмоторакс, в 1 хворого — одnobічний пневмоторакс, 1 хворий помер унаслідок прогресуючої дихальної та серцево-судинної недостатності. Хворі знаходились на неінвазивній вентиляції легень (НІВЛ) у середньому 7 діб. Стан хворих покращувався на 2-гу — 3-тю добу після введення внутрішньовенного імуноглобуліну. На момент переводу в суміжні відділення (у середньому 14-та доба) динаміка захворювання покращувалася. Частота дихання (ЧД) — 23 за 1 хв. SpO₂ без O₂ — 92 %.

Десять пацієнтів, які не отримували ВВІГ, знаходились на лікуванні у ВАІТ та мали дихальну недостатність. Були підключені до неінвазивної ШВЛ. Вікова група пацієнтів від 55 до 79 років. У всіх пацієнтів діагностовано позагоспітальну двобічну полісегментарну пневмонію. Наявний негативний ПЛР-тест на SARS-CoV-2 (табл. 2). Дата надходження пацієнтів у ВАІТ — 7-й і 14-й дні з моменту появи симптомів захворювання. У всіх хворих були супутні патології: гіпертонічна хвороба; у 4 із 10 хворих — цукровий діабет 2-го типу; у 3 із 10 хворих — ожиріння; у 2 із 10 хворих — порушення серцевого ритму. У табл. 2 наведені усереднені значення показників. Усі пацієнти отримували лікування згідно з протоколом, окрім ВВІГ. За період лікування у 3 хворих

був діагностований двобічний спонтанний пневмоторакс, 4 хворих померло внаслідок прогресуючої дихальної та серцево-судинної недостатності. Хворі тривало знаходились на НІВЛ — у середньому більше 10 діб. Стан хворих покращувався на 7–8-му добу. Від'єднували від НІВЛ на 10-ту добу. На момент переводу в суміжні відділення (у середньому 14-та доба) динаміка захворювання покращувалася. ЧД — 23 за 1 хв. SpO₂ без O₂ — 88 %.

Висновки

Вищенаведені результати свідчать про позитивний ефект ВВІГ у комплексному лікуванні хворих на COVID-19, які знаходились на НІВЛ. Хворі, які отримували ВВІГ, знаходились на НІВЛ в середньому 7 діб. Стан хворих, рівень лімфоцитів та трансаміназ у хворих, які отримували ВВІГ, покращувалися на 2-гу — 3-тю добу. Перебування на НІВЛ було більш тривалим у хворих, які не отримували ВВІГ. Смертність у групі пацієнтів, які не отримували ВВІГ, була вище, ніж у хворих, які отримували ВВІГ.

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

Список літератури

1. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».
2. Наказ МОЗ України від 20.11.2020 № 2693 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».
3. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19).
4. Caroline Galeotti, Srinu V. Kaveri, Jagadeesh Bayry. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19). Clin. Transl. Immunology. 2020 Oct 16. 9(10). e1198. doi: 10.1002/cti.1198.
5. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ. 2020. 371. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862> (Published 23 October 2020).
6. Kunzmann K. Intravenous Immunoglobulin Beneficial for Severe COVID-19. October 22, 2020.
7. COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new>.
8. Payam Tabarsi, Saghar Barat, Hamidreza Jamaati, Sara Haseli, Majid Marjani. Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial. International Immunopharmacology. Jan. 2021. 90. 107205.
9. Chenlu Huang. Efficacy Evaluation of Intravenous Immunoglobulin in Non-severe Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study Based on Propensity Score Matching. International Journal of Infectious Diseases. April 2021. 105. 525-531.
10. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. International journal of biological sciences. 2020. 16(10). 1678-1685.
11. Cao W. et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. Open forum infectious diseases. 2020. 7(3).

12. Verity R. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2020. 20(6). 669-677.

13. Nguyen A.A. et al. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clinical Immunology.* 2020. 216. Article 108459.

14. Lai C.-C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. 55 (3). Article 105924.

15. Hartung H.P. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. *J. Neurol.* 2008. 255(Suppl. 3). 3-6.

16. Potekhin T. Immunomodulatory therapy COVID-19: focus on intravenous immunoglobulins.

17. Khanna N., Widmer A.F., Decker M. et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 2008. 46. 402-412.

18. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 71. 762-768.

Отримано/Received 21.05.2021

Рецензовано/Revised 02.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2021 ■

Information about authors

M.V. Mokina, anesthesiologist at the Department of AIT, Municipal non-profit enterprise "Izyaslav CRH", Izyaslav, Khmelnytsk region, Ukraine

O.D. Melnyk, doctor-anesthesiologist of VAIT of the Municipal non-profit enterprise "Izyaslav CRH", Izyaslav, Khmelnytsk region, Ukraine

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.

M.V. Mokina, O.D. Melnyk

Municipal non-profit enterprise "Izyaslav CRH", Izyaslav, Ukraine

The effect of intravenous immunoglobulin on the course of acute respiratory disease COVID-19. Own observations

Abstract. The 2019 coronavirus disease (COVID-19) has infected people in many countries around the world. The discovery of an effective treatment for this disease, especially in severe cases, has been the subject of intensive scientific research. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effectiveness of intravenous immunoglobulin (IVIg) administration in patients with severe COVID-19 infection. Patients with acute respiratory disease COVID-19 who received intravenous immunoglobulin in the intensive care unit were examined. All patients underwent non-invasive ventilation and all patients had concomitant pathology. Twenty patients participated in the study, 10 patients received an infusion of intravenous immunoglobu-

lin. Patients who received IVIg were on invasive pulmonary ventilation for an average of 7 days, the condition of patients improved by days 2–3. At the time of transfer to adjacent departments (on average, day 14), the dynamics of the disease improved. Respiration rate was 23 per 1 min. SpO₂ without O₂ was 92 %. All patients presented with lymphopenia and increased transaminases level, the values of which normalized by days 2–3. When ultrasound examination of the lungs, there were no pulmonary consolidations in patients. Mortality in the group of patients who received IVIg was lower compared to patients who did not receive IVIg.

Keywords: coronavirus; COVID-19; immunoglobulins

Максимець Т.О.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна
Медичний центр «Мати та дитина» ТОВ «Неомед 2007», м. Київ, Україна

Фактори ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнток із підвищеним індексом маси тіла в періопераційному періоді лапароскопічної міомектомії

Резюме. *Актуальність.* Міома матки — одне з найпоширеніших захворювань у гінекологічній практиці та становить, за даними різних авторів, від 32 до 70 %. У 80 % випадків міома спостерігається у жінок репродуктивного віку. Одним з основних методів хірургічного лікування міоми матки у жінок репродуктивного віку є лапароскопічна міомектомія. Велика кількість переваг даного методу хірургічного лікування призводить в багатьох випадках до недооцінки наявного ризику, такого як тромбонебезпеку у жінок із підвищеним індексом маси тіла (ІМТ). *Мета даного дослідження* — виявлення стану тромбонебезпеки для проведення адекватної комплексної тромбoproфілактики пацієнток із підвищеним індексом маси тіла в періопераційному періоді при лапароскопічній міомектомії, використовуючи інструментальний метод діагностики — низькочастотний п'єзоелектричний гемовіскозиметр. *Матеріали та методи.* Пацієнтки 30–45 років, які підлягають лапароскопічній міомектомії ($n = 60$). Пацієнтки були розподілені на 3 групи залежно від величини індексу маси тіла та вибору методу тромбoproфілактики. До 1-ї групи (16 пацієнток) увійшли хворі з $ІМТ < 30 \text{ кг/м}^2$, яким медикаментозна тромбoproфілактика не проводилась. До 2-ї групи (18 пацієнток) увійшли хворі з $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$, які з метою тромбoproфілактики отримували еноксапарин в дозі 2000 анти-Ха МО/0,2 мл підшкірно (при $ІМТ 30\text{--}40 \text{ кг/м}^2$) та 4000 анти-Ха МО/0,4 мл підшкірно (при $ІМТ > 40 \text{ кг/м}^2$). До 3-ї групи (26 пацієнток) увійшли хворі з $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$, які з метою тромбoproфілактики отримували еноксапарин та пентоксифілін. *Результати.* За даними низькочастотного вібраційного п'єзоелектричного гемовіскозиметра були виявлені статистично вірогідні ($p < 0,05$) відхилення від референтних величин показників гемостазіограми в бік структурної (збільшення показника максимальної щільності згустка (МА)) та хронометричної (прискорення часу утворення фібрин-тромбоцитарної структури згустка (Т5), зміщення точки желування (Т3) вліво, підвищення показника інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) гіперкоагуляції, підвищення тромбінової активності (підйом показника константи тромбінової активності (КТА), скорочення часу досягнення константи тромбіну (Т2)), активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу (скорочення періоду початку реакції (Т1), збільшення показника інтенсивності контактної коагуляції (ІКК)), пригнічення літичної активності (зниження показника інтенсивності лізису та ретракції згустка) крові в 2-й і 3-й групах пацієнтів. На першу добу після оперативного втручання в 2-й і 3-й групах відмічається вірогідне збільшення (порівняно з доопераційними показниками) таких хронометричних показників, як Т1, Т2, Т5; зниження структурного показника МА, а також вірогідне зниження КТА, ІКД, що підтверджує ефективність антитромботичної терапії. Однак у 2-й групі спостерігається підвищена активність судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу порівняно з 3-ю групою, вищий показник ІКК, коротший час Т1, Т2, а також вищий показник КТА. На 5-ту добу після оперативного втручання в усіх групах пацієнтів відмічався нормокоагуляційний тренд гемостатичного потенціалу. *Висновки.* Використання низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії дозволяє вірогідно та швидко оцінити кінетику тромбоутворення.

Ключові слова: міома матки; індекс маси тіла; фактори ризику; лапароскопія; тромбонебезпеку; тромбoproфілактика

Вступ

Міома матки — одне з найпоширеніших захворювань у гінекологічній практиці та становить, за даними різних авторів, від 32 до 70 %. У 80 % випадків міома спостерігається у жінок репродуктивного віку. Лікуються оперативно 80–90 % жінок з міомою матки.

Одним з основних методів хірургічного лікування міоми матки у жінок репродуктивного віку є лапароскопічна міомектомія. Серед переваг даного методу можна відмітити відносно низьку больову та раньову травматичність, швидку післяопераційну реабілітацію, короткий період перебування пацієнтки в стаціонарі (1 доба), низький рівень розвитку післяопераційних ускладнень (гнійно-септичні ускладнення, кровотечі в ранній післяопераційний період).

Однак велика кількість переваг даного методу хірургічного лікування призводить в багатьох випадках до недооцінки наявного ризику, такого як тромбонебезпе́ка, особливо у жінок із підвищеним індексом маси тіла (ІМТ).

Актуальність проблеми тромбонебезпе́ки у пацієнтів обумовлена їх значимістю як ускладнення, яке може стати безпосередньою причиною смерті. Однак статистика клінічно підтверджених тромбоемболічних ускладнень не висвітлює всю сутність даної проблеми. На сьогодні, із стрімким розвитком малоінвазивних методів хірургічного втручання (таких як лапароскопія), хірургії одного дня (Day surgery) та Fasttrack Surgery, випадки венозних тромбозів діагностуються вже після виписки пацієнта зі стаціонара. Рівень тромбонебезпе́ки у таких пацієнтів залежить від багатьох факторів. Ці фактори можна умовно розподілити на 3 групи:

1. Фактори, пов'язані з хірургічним втручанням.
2. Фактори, пов'язані з основним захворюванням.
3. Фактори, пов'язані з преморбідним станом пацієнтки.

Фактори, пов'язані з хірургічним втручанням. До цієї групи можна віднести такі фактори, як карбоперитонеум, системна абсорбція вуглекислого газу (CO_2), вимушене положення тіла, тривалість оперативного втручання більше 40 хв.

Оперативні втручання активують систему гемостазу, підвищують ризик розвитку тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді. Операційна травма стимулює реакцію симпатoadреналової системи, порушення цілісності судинної стінки, вивільнення тромбопластину, активаторів плазміногену; порушується баланс між утворенням фібрину та фібринолізом. Дослідженнями низки авторів доведено, що при оперативному втручанні зростає кількість та підвищується функціональна активність тромбоцитів, підвищується активність плазмових факторів згортання крові, підвищується рівень фібриногену.

Необхідність інсуфляції CO_2 призводить до підвищення внутрішньочеревного (ВЧТ) тиску. Деякі автори вважають, що помірне підвищення ВЧТ 10 мм рт.ст. (13,6 см вод.ст.) справляє суттєвий системний вплив на функцію внутрішніх органів (Barnes G.E., Laine G.A., Bloomfield G.L., Ridings P.C., Cullen D.J., Coyle J.P.). Найбільш суттєвим визнається тиск на нижню порож-

нисту вену та аорту. Підвищений ВЧТ уповільнює кровотік по нижній порожнистій вені та зменшує венозне повернення крові. Крім того, підвищений ВЧТ зміщує діафрагму вгору та підвищує внутрішньогрудний тиск (Robotham J.L., Wise R.A., Bromberger-Barnea B.), в результаті чого підвищується тиск у легеневих капілярах, зменшується серцевий викид, підвищується загальний периферичний опір; активуються вазоактивні субстанції — катехоламіни, система «ренін — ангіотензин»; кортизол. Це стимулює викид в кровотік факторів протромбінового ряду та тромбопластину, які прискорюють початкові фази гемокоагуляції.

Вимушене положення тіла, положення Тренделенбурга, є додатковим та підсилюючим чинником в розвитку вищевказаних порушень, що підвищують тромбонебезпе́ку при лапароскопічних оперативних втручаннях.

Ще одним чинником підвищеної тромбонебезпе́ки при лапароскопічних оперативних втручаннях є абсорбція вуглекислого газу з операційного простору. Висока розчинна здатність CO_2 сприяє його швидкому проникненню через очеревину в кровотік, що призводить до зниження рН крові. Кількість абсорбованого газу залежить від дифузійної здатності очеревини; рівня робочого тиску інсуфляції; тривалості карбоперитонеуму. Дані багатьох досліджень свідчать, що зсув рН в кислу сторону має виражений вплив на судинно-тромбоцитарну ланку гемокоагуляції, активуючи її значною мірою, підсилює кінетику тромбіноутворення та тромбінову активність крові, знижує загальну антитромбінову активність (Альфонсова О.В., Кузнік Б.І.).

Таким чином, можна зробити висновок, що в основі формування підвищеної тромбонебезпе́ки при карбоперитонеумі лежать всі складові триади Вірхова: стаз, ендотеліальна травма (дисфункція), гіперкоагуляція.

Фактори, пов'язані з основним захворюванням. Міома матки — одна з найбільш поширених доброякісних гормонозалежних пухлин у жінок. Тромбонебезпе́ка у пацієнток з міомою матки пояснюється в першу чергу гіперестрогенемією. Естрогени стимулюють синтез фібриногену, а також синтез вітамін-К-залежних факторів згортання крові (II, IV, IX, X), знижують концентрацію антитромбіну III.

За даними деяких авторів, гіперестрогенемія призводить до росту фібринового осаду на ендотелії судин. Раннє осідання фібрину на ендотелії при відносній та абсолютній гіперестрогенії не дає діяти великій кількості активаторів фібринолізу, блокуючи процес розчинення фібрину. Це призводить до активації судинно-тромбоцитарної та протеолітичної ланки гемостазу.

Довготривалий прийом естроген-гестагенних препаратів при консервативній терапії міоми матки, який передую оперативному втручанням, підвищує вміст плазмових факторів згортання, фібриногену, розчинного фібрину; знижує концентрацію антитромбіну III й активатора плазміногену.

Іншою причиною порушення гемокоагуляції при міомі матки є хронічна крововтрата внаслідок порушення скоротливої активності міометрію. На фоні подальшої активації судинно-тромбоцитарної ланки

гемостазу, підвищення генерації тромбіну відбувається підвищення фібринолітичної активності, що може призводити до коагулопатичних кровотеч.

Фактори, пов'язані з преморбідним станом пацієнтів. До цієї групи можна віднести набуту або генетично обумовлену схильність до розвитку венозних тромбозів (тромбофілії), наявність супутньої патології (артеріальна гіпертензія, захворювання периферичних судин, колагенози). Але провідне місце займає підвищений індекс маси тіла.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, надмірною вагою вважається ІМТ 25 кг/м^2 та вище, ІМТ 30 кг/м^2 та вище — ожиріння. Ожиріння характеризується більш вираженим, ніж в нормі, розвитком жирової тканини, її доля становить $\geq 30\%$ загальної маси тіла.

Зв'язок ожиріння з внутрішньосудинними тромботичними ускладненнями (ВТУ) підтверджується клінічними даними. За результатами кількох метааналізів, частота первинних ВТУ серед пацієнтів з ожирінням в 2 рази вище, ніж серед пацієнтів з нормальним ІМТ (Fontaine G.V. et al., 2016). Частота повторних ВТУ становила $16,7\%$ за ІМТ $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$, $17,5\%$ — за ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ порівняно з $9,3\%$ у пацієнтів з нормальною масою тіла (Streiff M.B., 2015). У небаріатричній хірургії ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ є незалежним фактором ризику ВТУ (Henry M.L. et al., 2019; Nicolay R.W. et al., 2019).

Жирова тканина є не тільки енергетичним депо, але й функціонує як активний паракринний орган, що виробляє цитокіни та інші біологічно активні медіатори — адипокіни. Адипоцити виробляють прозапальні цитокіни, які сприяють заселенню жирової тканини макрофагами (Tchernof A., Despres J.P., 2013). Активовані макрофаги підвищують секрецію й системну циркуляцію прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor — TNF- α), інтерлейкін (interleukin — IL) -6 і -1 β , викликаючи запалення в клітинах ендотелію (van Gaal L.F. et al., 2006). Стимуляція ендотелію судин, тромбоцитів та інших циркулюючих клітин прозапальних цитокінів сприяє активації прокоагулянтних факторів і молекул адгезії, пригніченню антикоагулянтних регуляторних білків, підвищенню генерації тромбіну й активації тромбоцитів (Levi M. et al., 2012). Прозапальні цитокіни адипоцитів, такі як TNF- α та IL-6, стимулюють викид тканинного фактора з ендотеліальних клітин і моноцитів (Levi M. et al., 2006). Запалення також асоціюється з дизрегуляцією ендогенних антикоагулянтних механізмів, включаючи інгібітор тканинного фактора, антитромбін і систему протеїну С (Levi M. et al., 2012). Вплив прозапальних цитокінів на клітини ендотелію провокує підвищення таких факторів згортання, як фібриноген, фактор Вільбранда та фактор VIII (Tichelaar Y.I. et al., 2012).

Жирова тканина синтезує інгібітор активатора плазміногену, який пригнічує як тканинний активатор плазміногену, так й активатор плазміногену урокіназного типу, що значно пригнічує процес фібринолізу.

Мета даного дослідження — виявлення стану тромбонебезпеки для проведення адекватної комплексної тромбопрофілактики у пацієток із підвищеним індексом маси тіла в періопераційному періоді при ла-

пароскопічній міомектомії, використовуючи інструментальний метод діагностики — низькочастотний п'єзоелектричний гемовіскозиметр.

Матеріали та методи

Досліджені результати хірургічного лікування 60 хворих з міомою матки, які перенесли лапароскопічну міомектомію в медичному центрі «Мати та дитина» ТОВ «Неомед 2007» у м. Києві в 2019–2020 роках.

Основними критеріями включення пацієток у дослідження стали: вік пацієток 30–45 років; наявність показань до планової лапароскопічної міомектомії. Критерії виключення: наявність загостреної хронічної супутньої патології; прийом препаратів, використання яких може вплинути на результати гемокоагуляційних тестів.

Пацієнтки були розподілені на 3 групи залежно від ІМТ та вибору методу тромбопрофілактики (табл. 1).

До 1-ї групи (16 пацієток) увійшли хворі з ІМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$, яким медикаментозна тромбопрофілактика не проводилась. До 2-ї групи (18 пацієток) увійшли хворі з ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, які з метою тромбопрофілактики отримували еноксапарин. Перше введення препарату було за 12 год до оперативного втручання в дозі 2000 анти-Ха МО/0,2 мл підшкірно (при ІМТ $30\text{--}40 \text{ кг/м}^2$) та 4000 анти-Ха МО/0,4 мл підшкірно (при ІМТ $> 40 \text{ кг/м}^2$). Подальше введення препарату проводилось через 6 годин після оперативного втручання у відповідних дозах 2 рази на добу. До 3-ї групи (26 пацієток) увійшли хворі з ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, які з метою тромбопрофілактики отримували еноксапарин та пентоксифілін. Перше введення еноксапарину було за 12 год до оперативного втручання в дозі 2000 анти-Ха МО/0,2 мл підшкірно (при ІМТ $30\text{--}40 \text{ кг/м}^2$) та 4000 анти-Ха МО/0,4 мл підшкірно (при ІМТ $> 40 \text{ кг/м}^2$). Подальше введення препарату проводилось через 6 годин після оперативного втручання у відповідних дозах 2 рази на добу. Пентоксифілін після оперативного втручання 200 мг внутрішньовенно в першу добу, далі 200 мг 1 раз на добу.

Стан системи гемостазу до операції, а також на 1-шу та 5-ту добу після оперативного втручання контролювався стандартними біохімічними тестами, а також інструментальним методом оцінки функціонального стану компонентів системи гемостазу та фібринолізу — низькочастотним вібраційним п'єзоелектричним гемовіскозиметром (НВПГ).

Портативний апаратно-програмний комплекс АРП-01М «Меднорд» призначений для дослідження процесу гемокоагуляції цільної крові, оцінки змін в'язкопружних властивостей згустка в ході полімеризації фібрину й утворення поперечних міжмолекулярних зв'язків, його ретракції та подальшого лізису (Тютрін І.І., Удот В.В., Шпісман М.Н., 2013). Він дозволяє здійснювати контроль навіть незначних змін агрегатного стану крові в процесі її згортання; обчислювати амплітудні та хронометричні константи, що характеризують основні етапи гемокоагуляції та фібринолізу; виявляти патологічні зміни цих характеристик з метою ранньої діагностики порушень функціонального стану системи гемостазу (табл. 1). Графічне відображення

всіх етапів гемокоагуляції дозволяє візуально оцінити динаміку тромбоутворення — від початкових етапів до лізису згустка (рис. 1).

Результати та обговорення

За стандартними біохімічними тестами з оцінки гемостазу до оперативного втручання, на 1-шу та 5-ту добу після операції в обох групах пацієнтів наявних і суттєвих патологічних змін не виявлено. У табл. 2 на-

ведені лабораторні показники груп хворих перед оперативним втручанням.

При оцінці функціонального стану компонентів системи гемостазу та фібринолізу за допомогою НВПГ «Меднорд» перед оперативним втручанням у 1-й групі пацієнтів не відмічалось вірогідних відмінностей у межах нормальних показників, незважаючи на певне посилення агрегаційної активності формених елементів крові, посилення активності протеолітичного етапу

Таблиця 1. Норми показників функціонального стану гемостазу АРП-01М «Меднорд»

Показник	Назва	Референтні величини	Характеристика процесу тромбоутворення
T1, хв	Період реакції	0,6–1,3	Час від початку дослідження до стягнення мінімальної амплітуди (початку реакції). Характеризує суспензійну стабільність крові
ІКК, в.о.	Інтенсивність контактної коагуляції	16–36	Характеризує агрегаційну активність тромбоцитів та інших формених елементів крові
T2, хв	Час досягнення константи тромбіну	2,8–4,2	Час формування активного тромбіну
КТА, в.о.	Константа тромбінової активності	25–40	Характеризує інтенсивність фаз пропагації та ампліфікації фібриногену
T3, хв	Точка желювання (час згортання)	5,9–9,0	Час утворення первинного згустка, пік активності тромбіну, завершення протеолітичного етапу фібриногенезу
ІКД, в.о.	Інтенсивність коагуляційного драйву	28–46	Характеризує протеолітичний етап III фази гемокоагуляції
A3, в.о.	Амплітуда в точці желювання	300–450	Характеризує в'язкопружні властивості первинного згустка на протеолітичному етапі фібриногенезу
ІПЗ, в.о.	Інтенсивність полімеризації згустка	15,4–22,5	Характеризує полімеризаційний етап III фази гемокоагуляції, латеральну збірку фібрину
T5, хв	Час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустка	23–39	Характеризує загальний час коагуляції
МА, в.о.	Максимальна амплітуда	400–650	Характеризує максимальну щільність згустка (фібрин-тромбоцитарної структури)
КСПА, в.о.	Коефіцієнт сумарної протизгортальної активності	1,8–2,5	Характеризує антикоагулянтну активність крові
ІРЛЗ, %	Інтенсивність лізису та ретракції згустка	0,27–2,3	Характеризує літичну активність крові

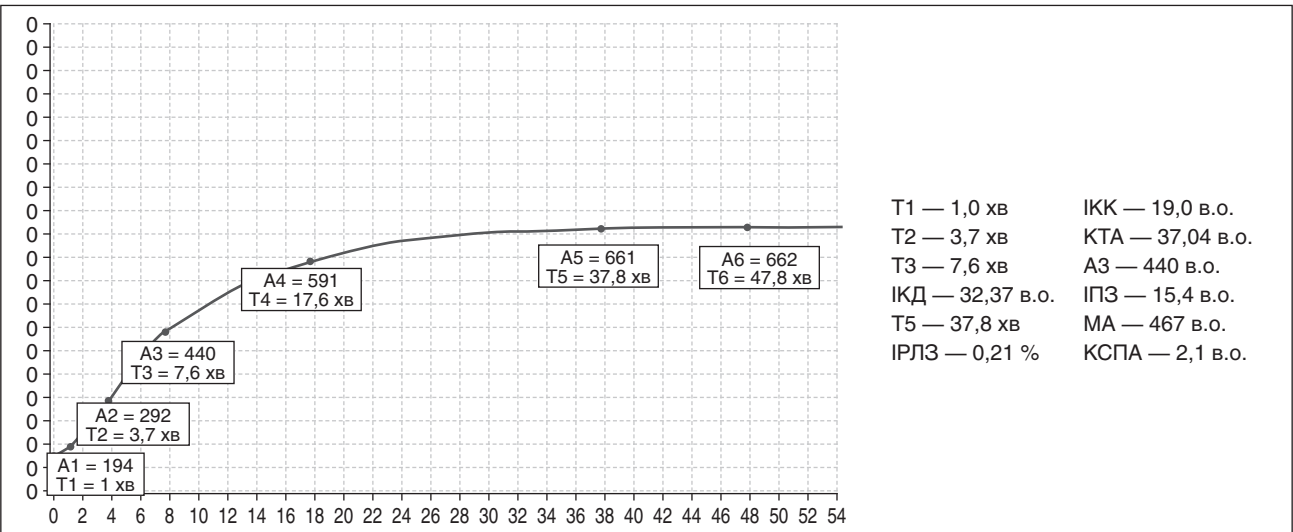


Рисунок 1. Графік результату низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії у здорових осіб

фібриногенезу, зниження сумарної антикоагулянтної активності крові.

За даними низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ) були виявлені статистично вірогідні ($p < 0,05$) відхилення від референтних величин показників гемостазіограми в бік структурної (збільшення показника максимальної щільності згустка) та хронометричної (прискорення часу утворення фібрин-тромбоцитарної структури, зміщення точки желювання вліво, підвищення показника ІКД) гіперкоагуляції, підвищення тромбінової активності (підйом показника КТА, скорочення часу Т2), активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу (скорочення періоду початку реакції, збільшення показника ІКК), пригнічення літичної активності (зниження показника ІРЛЗ) крові в 2-й і 3-й групах пацієнтів.

На першу добу після оперативного втручання в усіх групах пацієнтів спостерігались зміни в ланках системи гемостазу, однак вони мали різноспрямований характер.

У 2-й та 3-й групах відмічається вірогідне збільшення (порівняно з доопераційними показниками) таких хронометричних показників, як Т1, Т2, Т5; зниження структурного показника МА, а також вірогідне зниження КТА, ІКД на першу добу після оперативного втручання, що підтверджує ефективність антитромботичної терапії. Однак, незважаючи на зсув гемостатичного потенціалу в бік нормокоагуляції в усіх групах пацієнтів, у 2-й групі спостерігається підвищена активність судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу порівняно з 1-ю групою, вищий показник ІКК, коротший час Т1, Т2, а також вищий показник КТА. На етапі утворення поперечно-зшитого фібрину значних відмінностей на гемостазіограмі між 2-ю та 3-ю групами не виявлено.

На 5-ту добу після оперативного втручання в усіх групах пацієнтів відмічався нормокоагуляційний тренд гемостатичного потенціалу: показники ІКД, Т5, МА були в межах референтних величин. При порівнянні показників судинно-тромбоцитарної ланки

Таблиця 2. Лабораторні показники груп хворих перед оперативним втручанням

Група	Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /мкл	Протромбін-новий час, с	Тромбіновий час, с	Протромбін за Квіком, %	Активованний частковий тромбопластиновий час, с	Фібриноген, г/л	Міжнародне нормалізоване відношення
Референтні значення	180–320	11,5–14,5	14–21	70–120	21–36,5	2,0–4,0	0,87–1,4
Хворі з ІМТ < 30 кг/м ²	235,0 ± 23,8	13,10 ± 0,69	20,02 ± 1,33	89,02 ± 8,00	26,47 ± 1,59	3,30 ± 0,52	1,05 ± 0,05
Хворі з ІМТ > 30 кг/м ²	280,0 ± 19,1	11,80 ± 0,71	14,10 ± 1,15	1068,00 ± 0,31	23,41 ± 0,08	3,80 ± 0,22	0,90 ± 0,06

Таблиця 3. Стан системи гемостазу хворих на міому матки до лапароскопічної міомектомії

Показник	1-ша група	2-га, 3-тя група
Т1, хв	1,05 ± 0,09	0,84 ± 0,15
КТА, в.о.	21,80 ± 2,56	43,10 ± 2,86
Т3, хв	5,71 ± 1,06	4,15 ± 1,01
ІКД, в.о.	32,36 ± 2,91	36,45 ± 3,26
ІПЗ, в.о.	20,64 ± 1,19	21,26 ± 1,25
МА, в.о.	688,0 ± 13,8	721,0 ± 30,6
Т5, хв	43,9 ± 1,1	39,13 ± 0,80
ІРЛЗ, %	0,88 ± 0,06	0,23 ± 0,03

Таблиця 4. Стан системи гемостазу хворих на міому матки на 1-шу добу після лапароскопічної міомектомії

Показник	Контрольна група	Група 1	Група 2
Т1, хв	1,27 ± 0,26	2,36 ± 0,14	3,7 ± 0,1
КТА, в.о.	15,22 ± 0,32	18,713 ± 440	14,67 ± 3,18
Т3, хв	8,42 ± 0,18	7,54 ± 1,04	8,88 ± 1,09
ІКД, в.о.	21,15 ± 0,60	24,82 ± 3,21	21,79 ± 2,98
ІПЗ, в.о.	14,45 ± 0,42	17,89 ± 1,12	15,02 ± 1,09
МА, в.о.	525,45 ± 30,50	679,84 ± 62,37	601,29 ± 64,47
Т5, хв	39,1 ± 3,8	43,9 ± 1,1	49,5 ± 33,0
ІРЛЗ, %	0,97 ± 0,14	1,00 ± 0,14	1,35 ± 0,26

гемокоагуляції серед хворих 2-ї та 3-ї груп слід звернути увагу на вірогідне зниження активності останньої в 2-й групі.

Оцінюючи фібринолітичну активність крові в усіх групах пацієнтів, слід відмітити, що перед оперативним втручанням ІРЛЗ в контрольній групі знаходиться в межах нижніх референтних величин, а в 2-й, 3-й групах він знижений, що свідчить про пригнічення літичної активності крові у пацієток з ІМТ > 30 кг/м² та міомою матки. Через добу після оперативного втручання, на фоні антитромботичної терапії літична активність крові нормалізується, про що свідчить ріст коефіцієнта ІРЛЗ, причому у 2-й групі цей ріст найоптимальніший.

Висновки

1. У пацієток з міомою матки, які мають ІМТ > 30 кг/м², за допомогою апаратно-програмного комплексу АРП-01М «Меднорд» виявлена наявна тромбонебезпеку на періопераційному етапі лапароскопічної міомектомії, про що свідчать вірогідно значущі ($p < 0,05$) зміни основних показників гемовіскозиметрії.

2. Використання низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії дозволяє вірогідно та швидко оцінити кінетику тромбоутворення, починаючи від початкової в'язкості та агрегації до утворення згустка та фібринолізу, а також виявити гемокоагуляційні розлади у пацієнтів з міомою матки на ранніх етапах порушень в періопераційному періоді лапароскопічної міомектомії. Це дає змогу своєчасно та ефективно проводити профілактику та лікування тромбоембологічних порушень у даної групи пацієнтів.

3. Комплексна корекція порушень системи гемостазу, які виявляються за допомогою НПТЕГ у хворих з ІМТ > 30 кг/м² на періопераційному етапі лапароскопічної міомектомії, з використанням запропонованої схеми (еноксапарин 2000–4000 анти-Ха МО підшкірно за 12 год до операції та 2000–4000 анти-Ха МО підшкірно починаючи через 6 год після закінчення операції 2 рази/добу 5 днів, пентоксифілін 200 мг/добу після операції 5 днів) у пацієнтів 2-ї групи є вірогідно ефективною та впливає як на судинно-тромбоцитарну, так і на коагуляційну ланку гемостазу. Дана схема дозволила знизити вираженість порушень на всіх етапах гемокоагуляції порівняно як з показниками до початку тромбопрофілактики ($p < 0,05$), так і з показниками хворих контрольної групи ($p < 0,001$).

4. У хворих 2-ї групи, які отримували з метою тромбопрофілактики лише еноксапарин, корекція змін в системі гемостазу є менш ефективною та характеризується більш високою активністю судинно-тромбоцитарної ланки, помірними позитивними змінами коагуляційного потенціалу та фібринолітичної активності порівняно з хворими 3-ї групи.

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

Список літератури

1. Адамян Л.В., Зарубиани З.Р., Киселев С.И. Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 3. С. 40–44.
2. Parker W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 87. P. 725–736.
3. Cullen D.J., Coyle J.P., Teplick R., Long M.C. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 1989. Vol. 17(2). P. 118–121. doi: 10.1097/00003246-198902000-00002.
4. Jamal M.H., Corcelles R., Shimizu H. et al. Thromboembolic events in bariatric surgery: a large multiinstitutional referral center experience. *Surg. Endosc.* 2015. Vol. 29. P. 376–380.
5. Bartlett M.A., Mauck K.F., Daniels P.R. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing bariatric surgery. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2015. Vol. 11. P. 461–477. doi: 10.2147/VHRM.S73799.
6. Козаченко А.В. Особенности эстрогенного статуса и содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона у больных миомой матки. Тез. докл. форума «Пути развития современной гинекологии». 2015.
7. Спиридонова Н.В., Басина Е.И. Клинико-прогностические аспекты содержания аутоантител к TRM-03 у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста. *Практическая медицина*. 2016. № 1(93). С. 85–90.
8. Винокурова Е.А. Влияние оперативного лечения на гемокоагуляцию у больных раком и миомой тела матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008. Т. 8. № 1. С. 8–12.
9. Robertson D., Lefebvre G., Leyland N. et al. Adhesion prevention in gynaecological surgery. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2010. Vol. 32. № 6. P. 598–608.
10. Давыдов А.И., Чочаева Е.М., Пашков В.М., Лебедев В.А. и др. Предоперационная подготовка больных миомой матки: целесообразность и эффективность. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015. № 14(6). С. 54–60.
11. Буриков М.А., Сказкин И.В., Шульгин О.В., Княкин А.И., Сокиренко И.А., Волкова Н.В. Особенности профилактики интраоперационных тромбоземболических осложнений у пациенток с морбидным ожирением. *Клиническая практика*. 2018. Т. 9. № 3. С. 44–47.
12. Тарабрін О.О., Сажин Д.С., Сухонос Р.Є., Володичев Д.С., Потапчук Ю.О., Суслов О.С., Тарабрін П.О. Порівняння інструментальних методів дослідження гемостазу. *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2018. № 1. С. 23–28.
13. Тарабрін О.А. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных. *Онкогинекология*. 2015. № 3. С. 48–56.
14. Удот В.В., Тютрін І.І., Тарабрін О.О., Тарабрін П.О. Низькочастотна п'єзотромбеластографія цільної крові (алгоритми діагностики та корекції гемостазіологічних розладів). 2018. С. 9–58.
15. Хоробрых О.С. Проблемы оказания анестезиологических пособий у пациенток с ожирением в акушерстве. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2018. № 4. С. 41–45.
16. Клизуненко О.М., Кріштафор Д.А. Тромбопрофілактика при ожиренні: огляд сучасних рекомендацій. *Український медичний часопис*. 2019. № 3(2). С. 8–11. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.131.157638.

Отримано/Received 21.05.2021

Рецензовано/Revised 02.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.06.2021 ■

Information about author

Maksimets Tetiana, Head of the Department of Anesthesiology, "Mother and Child" medical center LLC "Neomed 2007", Makeyevskaya st., 8, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: mak-ta74@i.ua; phone: +38 (067) 139-02-07; <https://orcid.org/0000-0003-4530-7543>

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.

T.O. Maksymets

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Medical Center "Mother and Child" at the Neomed 2007 LLC, Kyiv, Ukraine

Risk factors for thromboembolic complications in patients with elevated body mass index during the perioperative period of laparoscopic myomectomy

Abstract. Background. Uterine fibroid is one of the most common diseases in gynaecological practice accounting from 32 to 70 % according to various authors. In 80 % of cases, fibroids are observed in women of reproductive age. Laparoscopic myomectomy is one of the main methods of surgical treatment for uterine fibroids in women of reproductive age. A large number of advantages of this method of surgical treatment in many cases lead to underestimation of the existing risks such as the risk of thrombosis in women with elevated body mass index (BMI). The purpose of this study is to detect the risk of thrombosis in adequate comprehensive thromboprophylaxis of patients with elevated BMI in the perioperative period of laparoscopic myomectomy using an instrumental method of diagnosis such as low-frequency piezoelectric blood viscometer. **Materials and methods.** Patients aged 30–45 years undergoing laparoscopic myomectomy ($n = 60$) were examined. They were divided into 3 groups depending on the BMI and thromboprophylaxis method. Group 1 ($n = 16$) included women with the BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$, who did not receive thromboprophylaxis. Group 2 ($n = 18$) consisted of patients with the BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, who were treated with enoxaparin thromboprophylaxis at a dose of 2,000 anti-Xa IU/0.2 ml subcutaneously (at the BMI of 30–40 kg/m^2) and 4,000 anti-Xa IU/0.4 ml subcutaneously (at the BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$). Third group ($n = 26$) included individuals with the BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ who received enoxaparin and pentoxifylline for thromboprophylaxis. **Results.** The low-frequency piezoelectric blood viscometry revealed statistically significant

($p < 0.05$) deviations from the reference values of the coagulogram towards structural (increased maximum clot density) and chronometric hypercoagulation (acceleration of the time of formation of fibrin-platelet structure T5, shift of the blood clotting time T3 to the left, an increase in the intensity of coagulation drive), elevated thrombin activity (an increase in the constant of thrombin activity, a decrease in T2 time), activation of vascular-platelet hemostasis (reduced period of T1 reaction onset, increased intensity of contact coagulation), inhibition of the lytic activity (a decrease in the intensity of retraction and lysis of the clot) in groups 2 and 3. On the first day after surgery in groups 2 and 3, there was a significant increase (compared to preoperative indicators) in the chronometric indicators such as T1, T2 and T5; a decrease in the structural indicator of maximum clot density, as well as a significant decrease in the constant of thrombin activity, intensity of contact coagulation, which confirms the effectiveness of antithrombotic therapy. However, group 2 reported an increase in the activity of vascular-platelet hemostasis, higher intensity of contact coagulation compared to group 3, shorter T1 and T2 time, and the constant of thrombin activity was higher. On the 5th day after surgery, a normocoagulation trend of hemostatic potential was observed in all groups of patients. **Conclusions.** The use of low-frequency piezoelectric blood viscometry allows reliably and quickly assessing the kinetics of thrombosis formation.

Keywords: uterine fibroid; body mass index; risk factors; laparoscopy; risk of thrombosis; thromboprophylaxis

Риски в периоперационном периоде

Увеличение рисков

Значение оценки рисков недопустимо недооценивается. «При оценке успеха лечения мы обращаем в первую очередь внимание на исход, а не на осложнение, которых можно было избежать», — дает пищу для размышления приват-доцент доктор Олаф Бем (Университет Бонна). «У менеджмента осложнений наших клиник появляются огромные вызовы, к которым мы недостаточно подготовлены», — признает анестезиолог из Бонна. Это связано с увеличением количества пациентов, попадающих под III или IV ступень классификации ASA. «Мы знаем, что до 70 % осложнений в этой группе пациентов можно предотвратить, если лечение этих пациентов будет проводиться строго по клиническим рекомендациям. Как-никак 12 % осложнений, которых можно было избежать, заканчиваются летальным исходом», — утверждает доктор Бем.

Премедикация (первичный осмотр анестезиолога)

Решающим моментом в минимизации периоперационных рисков является беседа с анестезиологом. При этой беседе можно распознать индивидуальные риски и при необходимости их оптимизировать. «Поэтому мы должны видеть пациента своевременно и планомерно», — озвучивает требование доктор Ян Менценбах (Бонн). Это облегчает структурирование алгоритмов индивидуальной классификации рисков. Определенную помощь может оказать информация и таблицы из интернета. При оценке кардиологического риска (к примеру, сердечная недостаточность) приобретает существенное значение лабораторный показатель BNP (brain natriuretic peptide — сердечный маркер; BNP > 100 pg/ml — патология). Критические показатели в Бонне могут в неотложном порядке определяться при помощи трансэзофагеальной эхокардиографии. Простые в пользовании когнитивные тесты позволяют выявить пациентов, имеющих высокий риск развития делирия.

Информационный поток

Однако идентификации начальных рисков недостаточно, должна быть доступна информация обо всем терапевтическом процессе. «Передача пациента из операционной в отделение интенсивной терапии является проблемным промежуток. Здесь речь прежде всего идет о таких вещах, как кровопотеря и течение операции. Сердечная недостаточность отступает на задний план», — говорит доктор Менценбах. Однако именно эти забытые риски продолжают жить своей жизнью и приводят к декомпенсации, не попадая под клинический радар. Сердечная недостаточность, которая не была под пристальным наблюдением, может закончиться реанимационными мероприятиями в периферическом отделении. Дефицит процесса является объектом интенсивного исследования и именуется невозможностью спасения.

Интервенционные команды

Показаны контрмеры: хорошо структурированная передача информации предупреждает информационный дефицит. Визиты к пациентам после их перевода в периферическое отделение в течение 2–3 дней позволяют выявлять больных, состояние которых ухудшается в этих отделениях. Медицинские интервенционные команды (MET) должны компенсировать недостатки врачебного наблюдения в периферических отделениях. Средний медперсонал должен информировать MET напрямую, если у них появилось подозрение о возникновении проблемы, а врач, курирующий отделение, недоступен. Неожиданный делирий или снижение бдительности пациентов являются типичной причиной для вызова MET. «Эти проявления нередко являются ранними симптомами начинающегося сепсиса», — говорит доктор Йенс-Кристиан Шевер, сотрудник MET университетской клиники Бонна.

Подготовлено по материалу:
<https://www.springermedizin.de/dac-2018/diagnostik-und-monitoring/20-000-patienten-koennten-noch-leben/15742108> ■

Дигоксин — «життєздатна альтернатива» при фібриляції передсердь та СН

Результати рандомізованого дослідження не продемонстрували значної різниці в первинній кінцевій точці якості життя через 6 місяців між лікуванням дигоксином і бета-блокатором бісопрололом у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) і симптомами серцевої недостатності (СН).

Однак через 12 місяців у 8 із 20 вторинних результатів дигоксин значно підвищував ефективність лікування, а побічні ефекти були рідше при прийомі дигоксину, ніж бісопрололу.

Дослідники зазначають, що ФП вважається постійною, коли пацієнти та лікарі спільно вирішують не слідувати плану відновлення синусового ритму. Вони відзначають, що на цих осіб припадає 50 % пацієнтів із ФП у глобальному реєстрі 2010 року.

Науковці відзначають, що таких пацієнтів зазвичай лікують бета-адреноблокаторами, дигоксином або їх комбінацією. Бета-адреноблокатори більш широко використовуються завдяки досвіду лікування серцево-судинних захворювань і серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду, зокрема тому, що прогноз поліпшується у пацієнтів із синусовим ритмом незалежно від віку і статі. Однак цей результат не був відтворений у підгрупі пацієнтів із ФП.

У рандомізованих клінічних випробуваннях пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка і синусовим ритмом дигоксин є варіантом другої лінії через нейтральні ефекти щодо смертності. Незважаючи на те, що оглядові дослідження викликали побоювання з приводу безпеки, дигоксин частіше використовується у пацієнтів із більш тяжкими супутніми захворюваннями, які потребують додаткової терапії; всі фактори пов'язані з більш високим ризиком побічних ефектів.

Дослідження RATE-AF являло собою рандомізоване відкрите сліпе дослідження з кінцевими точками, в яке увійшли 160 пацієнтів, набраних з трьох лікарень і практик первинної медико-санітарної допомоги в Англії з 2016 по 2018 рік. Відповідні пацієнти були віком 60 років і старше з постійною ФП і СН, класифікованою за NYHA, клас II або вище.

Вони отримували дигоксин у низьких дозах (діапазон доз 62,5–250 мкг/день; середня доза 161 мкг/день) або бісопролол (діапазон доз 1,25–15 мг/день; середня доза 3,2 мг/день) для контролю серцевого ритму.

Первинною кінцевою точкою була якість життя, з використанням короткої форми оцінки стану здоров'я, що складається з 36 пунктів, зведеної оцінки фізичного компонента (SF-36 PCS) через 6 місяців, при цьому чим вище бал, тим краще (діапазон 0–100), з мінімальним клінічним значенням.

Сімнадцять вторинних кінцевих точок були оцінені через 6 місяців, включаючи частоту серцевих скорочень у стані спокою, модифіковану класифікацію симптомів Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) і рівень NT-proBNP. Через 12 місяців було оцінено 20 вторинних кінцевих точок. Небажані явища збиралися при кожному відвідуванні; пацієнтів запитували, чи відчували вони будь-які з поширених небажаних явищ, перерахованих для кожного препарату; потім медичні записи переглядали.

Не було суттєвої різниці між групами лікування з первинного результату нормалізованого SF-36 PCS через 6 місяців із середнім балом 31,9 для дигоксину порівняно з 29,7 для бісопрололу (скоригована середня різниця — 1,4; 95% ДІ — від 1,1 до 3,8; $P = 0,28$).

Із 17 вторинних результатів, оцінених через 6 місяців, не було значної різниці між групами в 16 з них, включаючи частоту серцевих скорочень у спокої (середнє 76,9/хв для дигоксину проти 74,8/хв для бісопрололу; $P = 0,40$).

Тільки модифікований клас EHRA значно відрізнявся між групами через 6 місяців: 53 % пацієнтів, які отримували дигоксин, повідомили про поліпшення на II класі порівняно з 9 % в групі бісопрололу (скоригований відносний ризик (ВР) — 10,3; 95% ДІ 4,0–26,6; $P < 0,001$).

Через 12 місяців 8 із 20 випадків значно сприяли дигоксину, включаючи рівні NT-proBNP (середнє значення 960 пг/мл з дигоксином проти 1250 пг/мл з бісопрололом; співвідношення ВР — 0,77; 95% ДІ 0,64–0,92; $P = 0,005$). Решта 12 результатів були нульовими, без істотних відмінностей між видами лікування.

Побічні ефекти при прийомі дигоксину були менш поширені; 20 пацієнтів (25 %) в групі дигоксину мали принаймні 1 небажане явище порівняно з 51 пацієнтом (64 %) в групі бісопрололу ($P < 0,001$). Дослідники вказують на 29 небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням, і 16 серйозних небажаних явищ у групі дигоксину проти 142 і 37 відповідно в групі бісопрололу.

Науковці зазначають, що це перше рандомізоване дослідження, в якому порівнюються низькі дози дигоксину з бета-блокатором бісопрололом для контролю серцевого ритму у пацієнтів із постійною ФП. На підставі цих результатів дигоксин у низьких дозах можна розглядати як життєздатну альтернативу бета-блокаторам для безпечного контролю серцевого ритму у пацієнтів із постійною ФП. Відносно низька доза дигоксину (в середньому 161 мкг/день) виявилася достатньою для контролю серцевого ритму, при цьому загрози токсичності дигоксину не було.

Джерело: <https://www.webcardio.org> ■

Медикаментозно-асоційована міопатія

Медикаментозно-асоційована міопатія є однією з найпоширеніших причин розвитку захворювань м'язової тканини, але точна частота даного захворювання невідома. Медикаментозна міопатія може проявлятися легкою міалгією з невираженою слабкістю або без неї, хронічною міопатією з вираженою слабкістю, масивним рабдоміолізом із гострою нирковою недостатністю. Особливий акцент у даній публікації — на міопатію внаслідок вживання медикаментів та алкоголю (тому в період свят споживайте алкоголь обережно, у розумних кількостях!).

Алкоголь

Вживання алкоголю може призвести до гострої або хронічної міопатії, які відрізняються тривалістю вживання алкоголю в анамнезі, демографічними показниками та клінічними проявами.

Гостра алкогольна міопатія

Гостра алкогольна міопатія зазвичай виникає на тлі тривалого алкоголізму протягом декількох годин після прийому особливо значної кількості алкоголю (епізоди, що тривають декілька днів). Переважна кількість зареєстрованих випадків захворювання була серед чоловіків, які страждають від алкоголізму. Тяжкість нападів варіюється від безсимптомного підвищення рівня креатинкінази (КК) до тяжкої міопатії з рабдоміолізом; гостра алкогольна міопатія є однією з найпоширеніших причин нетравматичного рабдоміолізу та гострої ниркової недостатності. А повторні епізоди гострої міопатії можуть виникати й після нападів запою.

Механізм дії алкоголю при гострій міопатії

Патогенез гострої міопатії включає прямий вплив алкоголю або одного з його метаболітів на метаболізм м'язових клітин, а також на структуру та функції мембрани м'язових клітин, які впливають на трансмембранну проникність іонів та води. Гіпокаліємія та гіпофосфатемія, що часто спостерігаються в осіб, які страждають від хронічного алкоголізму, можуть, у свою чергу, посилити токсичний вплив на м'язи.

Незважаючи на те, що зазвичай існують інші причини рабдоміолізу в людей із алкоголізмом, включаючи судомні напади, марення, кому, гостра міопатія може виникати за відсутності будь-якого з цих факторів.

Чи пов'язана гостра міопатія з дозою алкоголю?

Так, гостра міопатія пов'язана з дозою спожитого алкоголю. Це пояснюється тим, що епізоди гострої міопатії частіше трапляються під час пияцтва, що супроводжується голодуванням. Голодування уповільнює

метаболізм алкоголю і призводить до підвищення рівня алкоголю в крові. Однак різке підвищення рівня КК у сироватці крові та гістологічні зміни були спрчинені у добровольців, які отримували великі дози алкоголю за відсутності недоїдання та голодування.

Прояви гострої алкогольної міопатії

У хворих пацієнтів спостерігаються судоми, болючість у м'язах і часто набряки. Залучення м'язів зазвичай є генералізованим, але частіше уражаються литкові м'язи. КК та інші м'язові ферменти можуть бути помітно підвищеними. Пік підвищення рівня КК може відбутися під час або через кілька днів після надходження до лікарні. Висловлювалося припущення, що зниження рівня фосфатів, пов'язане з надмірним вживанням алкоголю, може посилитися при повторному годуванні в лікарні без попереднього відновлення рівня фосфату в м'язах, що призводить до подальшого їх пошкодження. При біопсії м'язів виявляють некроз м'язових волокон із подальшою дегенерацією та регенерацією.

Наслідки гострої алкогольної міопатії

Типовим перебігом гострої алкогольної міопатії є повне відновлення функції м'язів і нирок після припинення прийому алкоголю й лікування будь-яких ускладнень рабдоміолізу, але за відсутності хронічної алкогольної міопатії. За наявності хронічної алкогольної міопатії відбувається повернення лише до попереднього рівня. Відновлення м'язової сили можна очікувати від декількох днів до тижнів, навіть в осіб із повторюваними нападами.

Хронічна алкогольна міопатія проявляється поступовим настанням дифузної, зазвичай у проксимальних відділах, м'язової слабкості протягом тижня чи місяця. Часто зустрічається дифузна атрофія м'язів. Біль у м'язах зазвичай відсутній. КК та інші м'язові ферменти є нормальними або лише незначно підвищеними, а ниркова недостатність не спостерігається.

Жінки, які страждають від алкоголізму, можуть мати підвищений ризик розвитку хронічної міопатії. Наприклад, в одному дослідженні у жінок розвинулася міопатія при менших кумулятивних дозах алкоголю, ніж у чоловіків, навіть із поправкою на масу тіла. Хронічна міопатія зазвичай виникає в осіб, які страждають від алкоголізму та недоїдають.

Механізм хронічної алкогольної міопатії незрозумілий до кінця. Сприяти появі слабкості та атрофії клітковини II типу можуть: прямий токсичний вплив алкоголю або одного з його метаболітів на скелетні та серцевий м'язи, хронічне недоїдання, хронічні електролітні порушення.

Часто спостерігаються такі наслідки хронічного алкоголізму, як периферична нейропатія, цироз та енцефалопатія Верніке. Існує також тісний клінічний і

гістологічний зв'язок між наявністю хронічної міопатії та розвитком алкогольної кардіоміопатії; обидва корелюють із загальним споживанням алкоголю протягом усього життя. У деяких пацієнтів із хронічною міопатією в анамнезі є гостра алкогольна міопатія, що повторюється, хоча остання не є передумовою для першої.

В одному дослідженні брали участь 50 амбулаторних осіб із хронічним алкоголізмом. Було підраховано, що у більше ніж половини серед тих, хто випив більше 13 кг на кілограм сукупної дози протягом життя, розвинулась симптоматична хронічна міопатія. Ця доза перетворюється на приблизно 12 унцій (350 мл) міцного віскі на день протягом 20 років у чоловіка вагою 70 кг. При менших кумулятивних дозах випадки міопатії не спостерігалися.

Біопсія м'язів в осіб із хронічним алкоголізмом майже універсально демонструє деякі ультраструктурні відхилення при електронній мікроскопії, навіть за відсутності клінічно очевидної слабкості або міопатичних змін при світловій мікроскопії. Типові гістологічні результати у хворих на хронічну міопатію включають збільшення накопичення жиру та атрофію волокон II типу, що неможливо відрізнити від змін, виявлених при міопатії, спричиненій глюкокортикоїдами. Некроз м'язових волокон або відсутній, або мінімальний, як і запальні зміни.

Наслідки хронічної алкогольної міопатії

Відмова від алкоголю може призвести до відновлення м'язової сили. Крім того, серійні біопсії пацієнтів, які утримуються від прийому алкоголю, продемонстрували значне покращення ступеня атрофії м'язових волокон II типу протягом періоду від 3 до 18 місяців; у тому ж звіті ті, хто продовжував пити, продемонстрували збільшення атрофії при повторній біопсії через 3–10 місяців.

Глюкокортикоїди

Глюкокортикоїди є частою причиною медикаментозної міопатії. М'язова слабкість, пов'язана із вживанням глюкокортикоїдів, може ускладнювати парентеральне болюсне введення та введення високих доз, особливо в умовах критичного стану захворювання. Тривалий прийом оральних глюкокортикоїдів у помірних або високих дозах може спричинити більш підступний початок м'язової слабкості. Міопатія при тяжких захворюваннях та індукована глюкокортикоїдами міопатія обговорюються окремо.

Гіполіпідемічні препарати

Гіполіпідемічні препарати, насамперед статини, є ще однією поширеною причиною міопатії. Ураження м'язів, спричинене статинами, фібратами та іншими гіполіпідемічними препаратами, описане в іншому джерелі.

Кокаїн

Існують дані про пошкодження м'язів, починаючи з безсимптомного підвищення рівня КК до масивного рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю, після вживання кокаїну. В одному звіті щонайменше 5 % споживачів кокаїну, які перебували в одному відділенні невідкладної допомоги, мали докази пошкодження м'язів на підставі підвищення рівня КК, а в іншому — у 24 % споживачів

кокаїну, які зверталися до відділу надзвичайних ситуацій, рівень підвищення КК був більше 1000 одиниць/л.

Механізм ураження м'язової тканини при вживанні кокаїну

Пряме пошкодження м'язів, спричинене кокаїном, може бути наслідком помітно підвищеної симпатоміметичної активності, викликаной кокаїном. Сильне звуження артеріальних судин може спричинити ішемію скелетних м'язів та інфаркт таким же чином, як індукований кокаїном спазм судин спричиняє інфаркт міокарда, головного мозку, шкіри або пальців. Альтернативним механізмом є інгібування зворотного захоплення катехоламінів у альфа-адренергічних рецепторах, що, в свою чергу, призводить до високого внутрішньоклітинного рівня кальцію в м'язових клітинах і до подальшого пошкодження клітин та рабдоміолізу.

Особи, які вживають кокаїн, із пошкодженням м'язів, як правило, звертаються до відділень невідкладної допомоги з іншими проблемами, такими як марення, лихоманка, судоми, серцево-судинний колапс або біль у грудях, і, як виявляється, вони мають пошкодження м'язової тканини. Однак у деяких випадках міалгії є першим важливим симптомом.

Пошкодження м'язів може статися як після перорального або інтраназального вживання кокаїну, так і після внутрішньовенного введення, або після куріння засобів, що не містять алкалоїдів (кокаїну), через більш швидкі та більш високі рівні препарату в крові. Пошкодження м'язів може статися після одноразового або багаторазового застосування препарату. А початок ураження м'язів, як правило, відбувається протягом годин після введення препарату.

Лабораторні показники

Рівень КК коливається від незначного підвищення до високих показників, що перевищують 50 000 одиниць/л. Наприклад, в одному звіті середнє максимальне підвищення КК у 39 пацієнтів із кокаїновим рабдоміолізом становило 12 187 одиниць/л. Чим вищий рівень КК у пацієнтів, тим ймовірніше ризик розвитку гострої міоглобінуричної ниркової недостатності. Ці особи, як правило, мають додаткові фактори ризику рабдоміолізу, спричинені вживанням кокаїну, включаючи виражену лихоманку, збудження, гіпотонію, судоми, кому або одночасне вживання героїну, амфетамінів або фенциклідину (препарати, що також пов'язані з рабдоміолізом).

Протималарійні препарати

Протималарійні препарати, що використовуються для лікування ревматоїдного артриту та системного червоного вовчака, викликають токсичну нейропатію, міопатію та кардіоміопатію. Більшість повідомлень про випадки стосувались хлорохіну, але гідроксихлорохін та (в одному випадку) амодаксін також були причетними.

Міопатія — рідкісне ускладнення цих препаратів; одне дослідження оцінило захворюваність як 1 випадок на 100 пацієнтів за рік, хоча це не підтверджено. Інше дослідження виявило 12 випадків нейроміотоксичності гідроксихлорохіну, про які повідомлялося в медичній літературі між 1965 і 1998 роками.

Тривалість антималярійної терапії до появи слабкості коливається в межах від менш ніж одного року до більш ніж 10 років. А розвиток міопатії не залежить від дози, оскільки майже всі випадки трапляються при застосуванні стандартних доз.

Вважається, що нейроміопатія виникає внаслідок накопичення хлорохіну або гідроксихлорохіну в лізосомах та подальшого пригнічення лізосомних ферментів, а згодом фосфоліпіди та глікоген також накопичуються в лізосомах, утворюючи характерні мієлоїдні тіла, які виявляються під час біопсії.

У пацієнтів із міопатією спостерігається проксимальна м'язова слабкість, та, як правило, без м'язових болів. Також можуть бути присутніми периферичні сенсорні порушення, включаючи зниження вібраційної чутливості й відсутність глибоких сухожильних рефлексів. Рівень м'язових ферментів нормальний або незначно підвищений (зазвичай не більше ніж у 3–4 рази більше від норми). Електроміографія (ЕМГ) показує як міопатичні, так і нейропатичні зміни. Біопсія м'язів виявляє атрофію волокон II типу, ознаки нейрогенної атрофії м'язових волокон та вакуолі при світловій мікроскопії; електронна мікроскопія демонструє специфічні криволінійні тіла та лізосомну проліферацію. При біопсії нерва знаходять ознаки токсичної нейропатії; криволінійні тіла в нервових перичитах.

Вплив протималярійних засобів на серцево-судинну систему

Кардіоміопатія, що виникає внаслідок прийому протималярійних препаратів, може проявлятися у вигляді порушення провідної системи або застійної серцевої недостатності. На електрокардіограмі видно неспецифічні зміни зубця Т, а ехокардіографія та катетеризація серця свідчать про обмежувальну кардіоміопатію з потовщеними стінками шлуночків та зі зменшеним розміром порожнини шлуночків. На магнітно-резонансній томографії (МРТ) виявляють неішемичну кардіоміопатію. Ендоміокардіальна біопсія демонструє зміни, подібні до скелетних м'язів, включаючи дегенерацію міоцитів, які здаються збільшеними та помітно вакуолізованими при світловій мікроскопії, із цитоплазматичними вакуолями та гранулами, і показує наявність на електронній мікроскопії численних великих, складних, вторинних лізосом із криволінійними тілами та мієлоїдними тілами.

Діагноз міопатії або кардіоміопатії, спричиненої протималярійними препаратами, базується на сукупності клінічних даних (міопатія, нейропатія, серцева недостатність або порушення провідності), гемодинамічних даних (обмежуюча серцева фізіологія) та гістологічних результатах (наявність лізосомних криволінійних тіл на електронній мікроскопії) в умовах, як правило, тривалого антималярійного лікування.

Клінічна реакція на припинення прийому протималярійного препарату є різною. У більшості пацієнтів прогресування слабкості зупиняється через декілька тижнів-місяців після припинення прийому, а також у деяких хворих поліпшується клінічний та гістологічний статус. Однак тривале прогресування може призвести також до погіршення слабкості, трансплантації серця та навіть смерті.

Антипсихотичні препарати

Фенотіазини, а також інші антипсихотичні препарати здатні викликати злоякісний нейролептичний синдром, який, в свою чергу, характеризується виникненням лихоманки, м'язової ригідності та підвищенням рівня КК, що свідчить про пошкодження м'язів. Злоякісний нейролептичний синдром обговорюється окремо.

Колхіцин

Нейроміопатія може виникати при гострому передозуванні або хронічному введенні колхіцину в терапевтичних дозах. Як правило, пацієнт з хронічною нейроміопатією приймав щоденні низькі дози колхіцину (від 0,5 до 1 мг/добу) протягом місяців-років; однак в одному задокументованому випадку міопатія виникла протягом двох тижнів від початку терапії колхіцином у дозі 0,6 мг тричі на день.

Механізм розвитку колхіцинової нейроміопатії

Патогенез колхіцинової нейроміопатії невідомий. Вважається, що це пов'язано з впливом колхіцину на функцію мікротрубочок, який призводить до порушення транспорту аксонів у периферичних нервах та до зміни м'язового цитоскелета, необхідного для нормального руху лізосом у клітині. Хронічна хвороба нирок, що призводить до підвищення рівня колхіцину в плазмі крові, видається головним фактором ризику нейроміопатії. Ризик також збільшується, коли одночасно з колхіцином застосовують інгібітори CYP3A4, включаючи антибіотики макролідів, циклоспорин, азоли та інгібітори протеази.

Характерні зміни при колхіцинової нейропатії

У постраждалих пацієнтів спостерігається слабкість проксимальних м'язів, часто більш виражена в нижніх кінцівках. Рівень КК майже завжди підвищений, як правило, в 10–20 разів вище від норми. При таких дослідженнях, як ЕМГ та визначення нервової провідності, фіксують міопатичні зміни та супутню аксональну полінейропатію, яка протікає безсимптомно або спричиняє слабкі сенсорні симптоми та зменшення глибоких сухожильних рефлексів. У деяких пацієнтів можуть відзначатися міотонічні розряди, що корелювали з клінічними даними міотонії. Біопсія м'язів демонструє вакуолярні зміни в м'язових клітинах, які найкраще видно на заморожених зрізах, оскільки вакуолі часто пошкоджуються парафіновою фіксацією. Показано, що вакуолі мають лізосомне походження, за допомогою спеціальних фарб та електронної мікроскопії.

Наслідки

М'язова слабкість зникає, і рівень КК нормалізується протягом декількох днів-тижнів після припинення прийому колхіцину. Невропатія зникає повільніше.

Диференційна діагностика колхіцинової нейропатії та поліміозиту

Колхіцинову нейроміопатію можна діагностично сплутати з поліміозитом. Відмінними рисами є наявність нейропатії при електродіагностичному тесту-

Таблиця 1. Препарати, що можуть викликати міопатію

Гіполіпідемічні засоби: — статини — фіbrates — нікотинова кислота — езетиміб	Глюкокортикоїди: — преднізолон — метилпреднізолон — дексаметазон — інгалаційні стероїди
Колхіцин Хлорохін Гідроксихлорохін Антипсихотичні препарати	Засоби, що впливають на серцево-судинну систему: — аміодарон — пергексилін
Інші препарати: — еметин — амінокапронова кислота — етретинат — зидовудин — альфа-інтерферон — D-пеніциламін — стрептокіназа	Інші препарати: — алкоголь — кокаїн — інгібітори фактора некрозу пухлини — альфа-інтерферон — імунні інгібітори контрольних точок
Варіанти клінічних проявів медикаментозно-асоційованих міопатій	
Безсимптомне підвищення креатинінази в крові Міалгія та судоми м'язів Міотонія Гострий рабдоміоліз Гостра квадриплегічна міопатія	Хронічна проксимальна міопатія Мітохондріальна міопатія Запальна міопатія Фокальні міопатії

ванні, а також виявлення вакуолей та відсутність запалення при м'язовій біопсії пацієнтів, які отримували колхіцин. Крім того, швидке покращення проявів міопатії після відміни колхіцину сильно підтримує діагноз і допомагає уникнути непотрібного вживання глюкокортикоїдів (як це було б показано при поліміозиті).

Антиретровірусні препарати

Антиретровірусні препарати, такі як зидовудин та інші інгібітори зворотної транскриптази нуклеозидів, можуть спричинити мітохондріальну міопатію з підвищенням рівня м'язових ферментів і м'язовою слабкістю. Міопатія, як правило, покращується при припиненні прийому препарату. Однак дані інгібітори нуклеозидної зворотної транскриптази використовуються рідко, особливо в розвинених країнах.

Іпекакуана

У пацієнтів, які страждають від булімії, спостерігається хронічне вживання іпекакуани (блювотний корінь) для спричинення блювання та втрати ваги. Даний препарат має вплив на скелетну мускулатуру та спричинює кардіотоксичну дію, що проявляється тахікардією, гіпотонією та порушенням провідності серця.

Хіміотерапевтичні засоби

Гостра міопатія може виникати в результаті застосування хіміотерапевтичних препаратів у ділянках, які раніше піддавалися опроміненню. При біопсії м'язів будуть виявлятися некроз та ознаки пошкодження судин м'язів. Цей феномен зазвичай обмежується шкірою, але деякі агенти, такі як гемцитабін, частіше ушкоджують м'язи. Але гемцитабін може також викликати гостру міопатію у пацієнтів, які не зазнавали радіаційного опромінення.

Імунологічно-індукована міопатія

Чи існують випадки міопатії внаслідок впливу інгібіторів фактора некрозу пухлини?

Так, існують. Нова запальна міопатія була описана у декількох пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами альфа-факторів некрозу пухлини (TNF).

Альфа-інтерферон

Існує декілька повідомлень про випадки виникнення міозиту, які ускладнили прийом альфа-інтерферону, включаючи альфа-інтерферон-2b.

Імунні інгібітори контрольних точок

Імунні інгібітори контрольних точок, включаючи антипрограмовану загибель клітин 1 (PD-1)/PD-ліганд 1 або антицитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований протеїн 4 (CTLA-4) (наприклад, іпілімумаб), здатні асоціюватися з агресивною формою запальної міопатії та часто супроводжуються міокардитом, призводять до значної смертності.

Статини

Застосування статинів може спричинити імуоопосередкований некротизуючий міозит, пов'язаний із наявністю антитіл проти 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коферменту А (HMG-CoA) редуктази. Дані зміни відбуваються у 2–3 з кожних 100 000 осіб, які отримували статини. Рівні КК помітно підвищені, однак гістологія м'язів демонструє некроз, але майже без запалення, на відміну від поліміозиту.

D-пеніциламін

Деякі автоімунні розлади були пов'язані з D-пеніциламіном, включаючи системний червоний вовчак, індукований лікарськими засобами, синдром Гудпасчера, міастенію та запальну міопатію, яка клінічно та гістологічно схожа з поліміозитом. Міопатія спостерігалася при застосуванні пеніциламіну в пацієнтів із ревматоїдним артритом, склеродермією, цистинурією та хворобою Вільсона. А розвиток міозиту не пов'язаний ні з добовою дозою, ні з тривалістю терапії пеніциламіном.

У постраждалих пацієнтів спостерігалась симетрична слабкість проксимальних м'язів. Також можуть бути наявні типові дерматоміозитні висипання та дисфагія. Рівень м'язових ферментів підвищений. ЕМГ показує міопатичні зміни, а біопсія м'язів виявляє перифасцикулярні клітинні інфільтрати, а також некроз і регенерацію м'язових волокон.

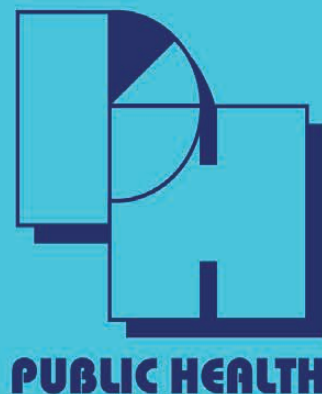
М'язова слабкість зникає, а м'язові ферменти нормалізуються протягом декількох тижнів-місяців після припинення прийому препарату та лікування глюкокортикоїдами у високих дозах (від 40 до 60 мг преднізолону на день). У деяких випадках клінічне одужання відбулося лише шляхом відміни пеніциламіну без додавання глюкокортикоїдів. Зазвичай нео бхідно застосовувати глюкокортикоїди, якщо м'язова слабкість сильна і немає протипоказань до їх застосування. На відміну від ідіопатичного дерматоміозиту та поліміозиту, міозит, спричинений пеніциламіном, повністю розсмоктується і не повторюється після припинення прийому препарату.

Джерело: <http://bit.ly/2KiE5Fv>;
<https://www.dokazovo.in.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

Тел.: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

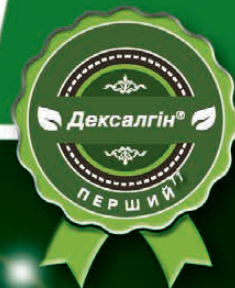
Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

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 25 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, вкриті плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Довода доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншим сполученням лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81.

Виробник. Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л., В'я Кампо ді Піве, 67108 Л'Аква (Італія). **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад:** 1 мл розчину для ін'єкції містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових 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.** Дорослим. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне лікування анальгетиком, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 15.10.2020 №2338.

Виробник. Альфафарма С.П.А., вул. Енріко Фермі, 1 - 65020 Аяно (Пескара), Італія. **ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад:** декскетопрофену трометамолу. 1 однократний пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю), та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Довода доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у скляній баночці 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 спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 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-Carpeta J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med 2001; 118:147-151. ⁸ Leman P et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Mepredine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandard», 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 до помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функцій нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію 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. ¹⁵ Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. ¹⁶ Дексалгін® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе. ¹⁷ 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 анальгетиком, якщо це можливо. ¹⁸ Дексалгін® САШЕ призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ІмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718