

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 6, 2021

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



# МЕДИЦИНА<sup>®</sup> НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 17, № 6, 2021

КОМПЛЕКСНИЙ ПРОТОКОЛ  
ПРОВЕДЕННЯ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ  
ПРИ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ

ВЕНТИЛЯЦІЯ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ  
З ТЯЖКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ:  
ОГЛЯД СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

ОТРУЄННЯ ТЕЛУРОМ ТА ЙОГО СПОЛУКАМИ  
У ПРОМИСЛОВОСТІ

ЛИХОМАНКА ТА ГІПЕРПІРЕКСІЯ У ДІТЕЙ.  
ТАКТИКА НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ  
ТА СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ

МУЛЬТИСИСТЕМНИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНИЙ  
СИНДРОМ У ДІТЕЙ,  
СВ'ЯЗАНИЙ С COVID-19

  
**ZASLAVSKY<sup>®</sup>**  
Publishing house

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРА:  
ВИБРАНІ ПИТАННЯ  
НЕВІДКЛАДНОЇ  
МЕДИЦИНИ**

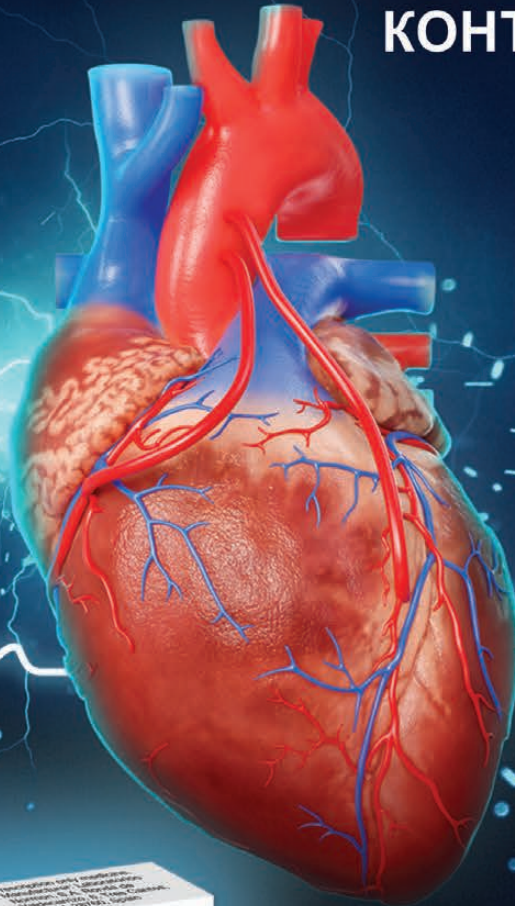
**6**

# Ліксарит

ЕФЕКТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ

ТА СТАБІЛЬНИЙ

КОНТРОЛЬ РИТМУ



## СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ лікарського засобу ЛІКСАРИТ

**Склад:** діюча речовина: flecainide acetate, 1 таблетка містить 100 мг флекаїнду ацетату. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антиаритмічні засоби класу IC. Флекаїнд. Код АТХ C01B C04. **Фармакологічні властивості.** Флекаїнду ацетат – антиаритмічний засіб класу IC, призначений для лікування зарозуміло для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик амідного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїнаїду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнд має три основні властивості: виражене пригнічення швидких натрієвих каналів серця; повільний початок дії та зміщені кінетичні характеристики гальмування натрієвих каналів; диференційований вплив засобу на тривалість зміни біоелектричного потенціалу м'язів шлуночків та волокна Пуркінє, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. За значними спектральнофізіологічними властивостями флекаїнду ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнд викликає слабе пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним інотропним ефектом. **Показання.** – АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування). – Симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія тяжкого ступеня, що загрожує життя пацієнта, при відсутності відповідей на інші види терапії. Також застосовується при непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії. – Пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії, за умови наявності безумовної потреби у терапії, що підтверджується тяжкістю клінічної симптоматики, якщо інші види лікування неефективні. Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночка, оскільки в такому випадку зростає ризик небаланого підсилення аритмії. **Протипоказання.** – Реакція підвищеної чутливості до флекаїнду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. – Серцева недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі із безсимптомною вентрикулярною екстропією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією. – Кардіогенний шок. – Довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальвулярні серцеві захворювання зі значущими порушеннями гемодинамічних показників. – Знижений або порушений вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардії тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонії тяжкого ступеня. – Застосування у комбінації з протипаритмічними засобами класу I (блокатори натрієвих каналів). – Синдром Бругада. – Якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнд не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушенням провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді нижки пучка Гіса або блокаді дистальних відділів. – Безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. **Побічні реакції.** Запаморочення, порушення зору, такі як диплопія та нечіткість зору, проаритмічний вплив, задишка, астенія, втомлюваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Лабораторіос Нормон, С.А. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників.** Для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення НЧУ/17741/01/01. UA-LKS-IMI-042021-015

ТОВ «Асіно Україна» | Бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)



---

**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 neotložnyh sostoânij**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал**

**Заснований у серпні 2005 року**

**Періодичність виходу: 8 разів на рік**

# **Том 17, № 6, 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, № 6, 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 № 10 від 10.09.2021

Українською та англійською мовами

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

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 10,70  
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

alexfeskov1963@gmail.com

(Тема: До редакції журналу «МНС»)

www.mif-ua.com

http://emergency.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

**Ніконов В.В.**

Науковий редактор

**Бойко В.В.** (Харків, Україна)

Редакційна колегія

**Авдосьєв Ю.В.** (Харків, Україна)

**Більченко О.В.** (Харків, Україна)

**Воротинцев С.І.** (Запоріжжя, Україна)

**Георгіянц М.А.** (Харків, Україна)

**Голдовський Б.С.** (Запоріжжя, Україна)

**Долженко М.М.** (Київ, Україна)

**Зозуля І.С.** (Київ, Україна)

**Іванов Д.Д.** (Київ, Україна)

**Іванова Ю.В.** (Харків, Україна)

**Клигуненко О.М.** (Дніпро, Україна)

**Климовицький В.Г.** (Лиман, Україна)

**Кобеляцький Ю.Ю.** (Дніпро, Україна)

**Курділь Н.В.** (Київ, Україна)

**Курсов С.В.** (Харків, Україна)

**Лاخно І.В.** (Харків, Україна)

**Лоскутов О.А.** (Київ, Україна)

**Михайлузов Р.М.** (Харків, Україна)

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

**Павлов О.О.** (Харків, Україна)

**Підгірний Я.М.** (Львів, Україна)

**Постернак Г.І.** (Рубіжне, Україна)

**Ринденко В.Г.** (Харків, Україна)

**Сушков С.В.** (Харків, Україна)

**Тарабан І.А.** (Харків, Україна)

**Федак Б.С.** (Харків, Україна)

**Феськов О.Е.** (Харків, Україна)

**Целуйко В.Й.** (Харків, Україна)

**Шейман Б.С.** (Київ, Україна)

**Черній В.І.** (Лиман, Україна)

**Мионов Л.Л.** (Мінськ, Білорусь)

**Вашадзе Шорена** (Батумі, Грузія)

**Macas Andrius** (Каунас, Литва)

**Stefan De Hert** (Гент, Бельгія)

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

## Зміст

## Contents

## Сторінка редактора

## Editor's Page

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

## Науковий огляд

## Scientific Review

<i>Алексійчук О.Ю., Ткачишин В.С., Кондратюк В.Є., Арустамян О.М., Думка І.В.</i> Отруєння телуром та його сполуками у промисловості .....	9	<i>O. Yu. Aleksiihuk, V.S. Tkachishin, V. Ye. Kondratyuk, O.M. Arustamyan, I.V. Dumka</i> Poisoning from tellurium and its toxic compounds in industry .....	9
<i>Георгіяниці М.А., Корсунов В.А.</i> Лихоманка та гіперпірексія у дітей. Тактика невідкладної допомоги та сучасні можливості лікування .....	15	<i>M.A. Heorhiant, V.A. Korsunov</i> Fever and hyperpyrexia in children. Emergency care and modern treatment options.....	15
<i>Курсов С.В., Никонов В.В., Белецький А.В., Феськов А.Э., Скороплет С.Н.</i> Физиология обмена магния и применение магнезии в интенсивной терапии (часть 2).....	20	<i>S.V. Kursov, V.V. Nikonov, O.V. Biletskyi, O.E. Feskov, S.M. Skoroplit</i> Physiology of magnesium metabolism and the use of magnesium in intensive care (part 2).....	20
<i>Криштафор Д.А., Клигуненко О.М., Кравець О.В., Єхалов В.В., Лященко О.В.</i> Вентиляція легень у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою: огляд сучасних рекомендацій .....	31	<i>D.A. Krishtafor, O.M. Klygunenko, O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, O.V. Liashchenko</i> Mechanical ventilation in patients with severe traumatic brain injury: modern guidelines review .....	31
<i>Сорокіна О.Ю., Теплова І.В., Ісак М.М.</i> Вибір методу забезпечення прохідності дихальних шляхів для тривалих терапевтичних стоматологічних втручань у дітей в умовах амбулаторної практики.....	38	<i>O. Yu. Sorokina, I.V. Teplova, M.M. Isak</i> Airway patency in children for dental therapeutic procedures in ambulatory practice .....	38
<i>Мальцева Л.А., Новицька-Усенко Л.В., Никонов В.В., Канчура Т.В.</i> Синдром острого пошкодження почек сепсис-асоційованного генеза .....	47	<i>L.A. Maltseva, L.V. Novytska-Usenko, V.V. Nykonov, T.V. Kanchura</i> Sepsis-associated acute kidney injury .....	47

## Лікаряю, що практикує

## Practicing Physician

<i>Демецька Олександра</i> Порушення ритму: Ліксарит у запитаннях та відповідях.....	54	<i>Demetska Oleksandra</i> Rhythm disorders: Lixarit in questions and answers .....	54
--	----	---	----

## Оригінальні дослідження

<i>Behcet Al, Mehmet Mustafa Sunar, Suat Zengin, Mustafa Sabak, Mustafa Bogan, Basri Can, Seval Kul, M. Murat Oktay, Sevki Hakan Eren</i>	
Порівняння ефективності й профілю безпеки внутрішньовенного введення декскетопрофену трометамолу, фентанілу й парацетамолу при лікуванні ниркової кольки у відділенні невідкладної допомоги: рандомізоване контрольоване дослідження.....	57
<i>Черній В.І., Собанська Л.О.</i>	
Комплексний протокол проведення штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях.....	65
<i>Кузьменко Т.С., Воротицьєв С.І.</i>	
Оцінка впливу індивідуалізованої протективної вентиляції на механічні властивості легень.....	72
<i>Григор'єв С.В.</i>	
Інвазивне лікування хронічного вертебрального болювого синдрому.....	78

## Клінічний випадок

<i>Горелкин И.И., Капуста В.Н., Буйный И.А., Бахтина Е.В., Жмыхова С.А.</i>	
Мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с COVID-19.....	81

## Інтернет-огляд

Тиреоидный шторм: японская перспектива.....	85
Щедрая терапия кислородом повышает смертность.....	86

<b>Вимоги до оформлення статей</b> .....	87
<b>Медицина книга</b> .....	89

## Original Researches

<i>Behcet Al, Mehmet Mustafa Sunar, Suat Zengina, Mustafa Sabak, Mustafa Bogan, Basri Can, Seval Kul, M. Murat Oktay, Sevki Hakan Eren</i>	
Comparison of IV dexketoprofen trometamol, fentanyl, and paracetamol in the treatment of renal colic in the ED: A randomized controlled trial.....	57
<i>V.I. Cherniy, L.O. Sobanska</i>	
Complex protocol of cardiopulmonary bypass.....	65
<i>T.S. Kuzmenko, S.I. Vorotyntsev</i>	
Evaluation of the influence of individualized protective ventilation on the lung mechanical properties.....	72
<i>S.V. Grigoriev</i>	
Invasive treatment of chronic vertebral pain.....	78

## Clinical Case

<i>I.I. Gorelkin, V.N. Kapusta, I.A. Buinyi, E.V. Bachtina, S.A. Zhmychova</i>	
Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19.....	81

## Internet Review

Thyroid storm: a Japanese perspective .....	85
Liberal oxygen therapy increases mortality .....	86

<b>Article submission guidelines</b> .....	87
<b>Medical book</b> .....	89

*Від мрії до надії*

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

## **ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:**

- ✿ **Хронічних нейроінфекцій**
- ✿ **Розсіяного склерозу**
- ✿ **Епілепсій**
- ✿ **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

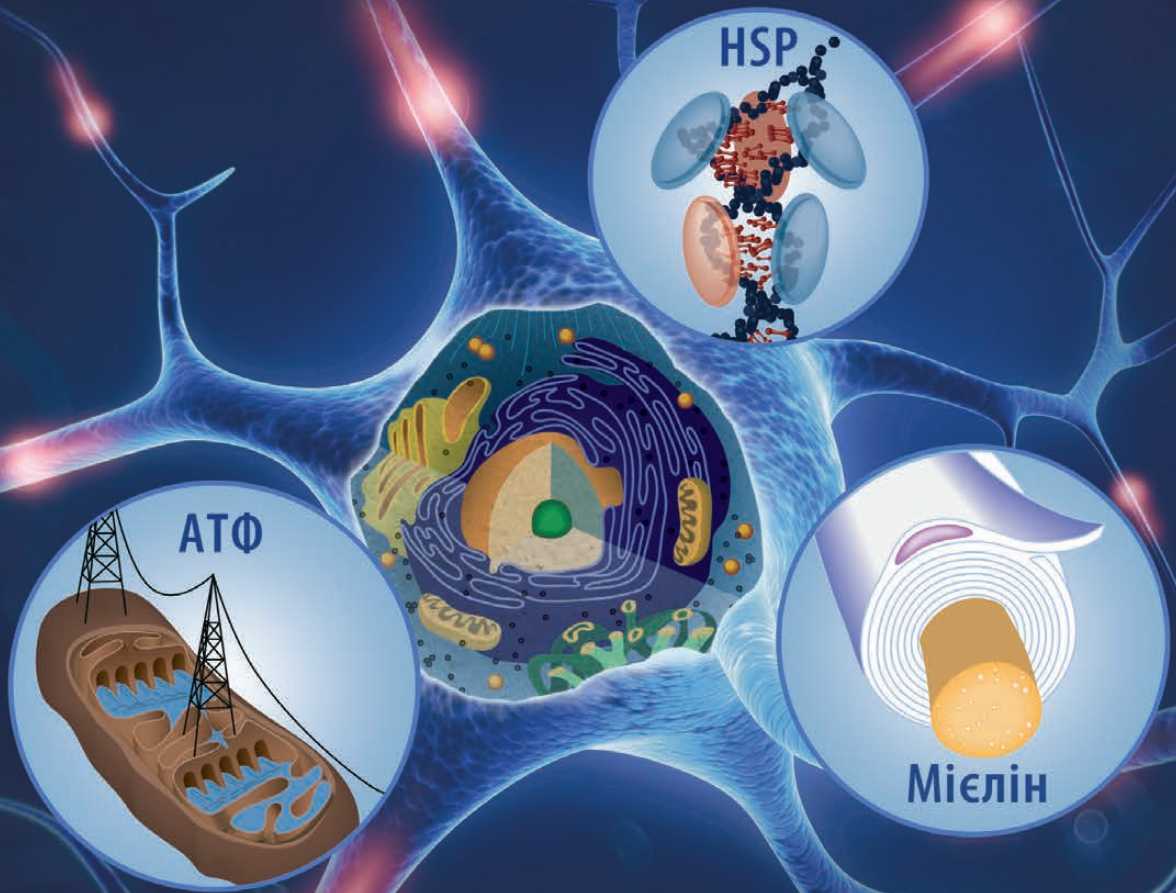
🌐 [www.vivereclinic.com](http://www.vivereclinic.com)

📍 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) Nitroline 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 Цереброкуруну: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакогепареватична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби.

**Код АТХ N06B X. Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурун® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та блокування захисної функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурун® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозаїчній руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, збільшує регулюючий вплив на біосинтезну активність мозку. Цереброкурун® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропізм, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованій і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурун® 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 Бісвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабоумстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромі Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з афазією, церебральному паралічі з психомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апарічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгіях, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сіпінельна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна 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 дозу.** 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. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурун® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перебібульбарно, 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](http://www.cerebrocurin.com.ua)

IGP  
pharm



Регістраційне посвідчення: NUA75160101 від 17.01.2016



DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242320>

## Уважаемые коллеги!

Надеюсь, вам понравилась страничка редактора, опубликованная в 5-м номере нашего с вами журнала.

Сейчас вы держите в руках 6-й номер, который создан стараниями наших известных ученых. Он посвящен решению различных проблем неотложных состояний, встречающихся в нашей практической работе.

В этом номере опубликованы лекции, оригинальные исследования и очень интересное, на наш взгляд, интернет-обозрение. Некоторые материалы, по нашему мнению, спорны, но они заслуживают нашего с вами внимания и обсуждения.

В целом этот выпуск журнала получился очень интересным.

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

Подобное притягивает подобное.  
Будь самим собой —  
спокойным, ясным, ярким.  
Спрашивай себя каждую минуту,  
то ли это, чего ты действительно хочешь,  
и делай это, только когда услышишь  
утвердительный ответ.

Это отведит от тебя тех,  
с которыми ты ничего о себе не узнаешь,  
и привлечет других,  
у которых тебе стоит поучиться...

**Ваш главный редактор  
проф. В.В. Никонов ■**



«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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

УДК 613.62:616.099

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242321>

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

## Отруєння телуром та його сполуками у промисловості

**Резюме.** Телур в основному використовувався в сталеливарній промисловості протягом останніх 40 років. Цей матеріал використовують для виготовлення сонячних батарей, лазерів, фотоопорів, лічильників радіоактивних випромінювань. Кадмієво-телуриєві батареї є другою за популярністю технологією у сфері сонячної енергетики. Іншим важливим застосуванням телуру є виготовлення термоелектрогенераторів. У металургійній промисловості телур використовують як добавку до металів і сплавів. Телур і його сполуки надходять в організм головним чином через органи дихання, меншою мірою — через органи травлення та шкіру. Потрапляння в організм через дихальні шляхи викликає нудоту, бронхіти і пневмонії. В організмі сполуки телуру відновлюються до елементарного телуру або зазнають метилування (телуристий метил має характерний часниковий запах, він менш токсичний, ніж телур). Виділяється телур через нирки, меншою мірою — через шлунково-кишковий тракт. Телуристий метил виділяється частково з повітрям, що видихається, та з потом. Для діагностики гострого отруєння телуром переважно використовується кров. Використання актуалізованих нормативними документами Міністерства охорони здоров'я алгоритм-критеріїв оцінки ступеня тяжкості клінічних проявів системно-органної токсичності отруту забезпечує належний рівень діагностики порушень життєво важливих функцій організму. Лікування таких пацієнтів має включати антидотну та симптоматичну терапію залежно від ступеня клінічних проявів. З метою запобігання розвитку телурової інтоксикації перш за все необхідно застосовувати максимальну герметизацію та автоматизацію виробничих процесів, активно впроваджувати вентиляцію виробничих приміщень і обов'язково проводити попередні та періодичні медичні огляди. Необхідне також використання індивідуальних засобів захисту (гумові рукавички, протипилові респіратори).

**Ключові слова:** телур; отруєння телуром; діагностика; лікування; профілактика; огляд

### Вступ

На сучасному етапі важливе значення має антропогенне забруднення навколишнього середовища хімічними речовинами, важкими металами та іншими токсичними мікроелементами. На сьогодні техногенні мікроелементози набувають все більшого поширення. Одним із таких мікроелементів є телур [1].

Телур — хімічний елемент із атомним номером 52, сріблясто-білий металоїд, схожий на олово. Як елемент 16-ї групи за хімічними властивостями близький до селену та сульфору, позначається символом  $Te$  (від лат. *Tellurium*). При кімнатній температурі знаходиться у твердому стані [2–5].

Уперше знайдений в 1782 році в золотоносних рудах Трансильванії (Румунія) гірським інспектором Фран-

цом Йозефом Мюллером (згодом — барон фон Райхенштайн), який був на той час керівником трансильванських гірських і монетних дворів. Пауль Китайбел, виділивши телур в 1786 році з мінералу верліти, згодом визнав першість за хіміком Францом Йозефом Мюллером. Символ  $Te$  запропонував Йонс Якоб Берцеліус в 1814 році [2, 4, 5].

Телур — це метал, який не взаємодіє з водою і соляною кислотою, але розчиняється в азотній кислоті. Число ізотопів телуру з урахуванням радіоактивних ізомерів — 39. Найбільш поширені у природі стабільний  $Te^{128}$  (31,73 %) і два радіонукліди —  $Te^{130}$  (33,97 %) з періодом напіврозпаду  $2,4 \times 10^{21}$  років і  $Te^{123}$  (0,89 %) з періодом напіврозпаду  $1,3 \times 10^{13}$  років [2–5].

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

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

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

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

Основна сполука телуру — телурит ( $\text{TeO}_2$ ) у природних умовах зустрічається рідко. Її отримують при очищенні міді з анодного шламу. Зустрічається у значних концентраціях в золоторудних родовищах. Телур видобувають як супутній продукт при переробці сульфідних мідних, частково свинцевих руд, а також золото-срібло-телурових руд. Більше 2/3 телуру в світі отримується при переробці з халькопириту. Відомо понад 110 мінералів телуру. Переважають телуриди і сульфотелуриди. Велика частина згаданих мінералів зустрічається в низькотемпературних золото-срібних родовищах, де вони зазвичай виділяються після основної маси сульфідів спільно з самородним золотом, сульфосолями срібла, свинцю, а також зі сполуками вісмуту. Незважаючи на наявність великого числа телурових мінералів, головна маса телуру, що застосовується для потреб промисловості, входить до складу сульфідів інших металів [4–6].

### Застосування у промисловості

Застосування телуру в промисловості багатогранне. Телур в основному використовується протягом останніх 40 років у металургійній промисловості як добавка до металів і сплавів. Сплав міді з вмістом 0,3–0,8 % телуру, майже не знижуючи електропровідність, значно полегшує її обробку. Схожим чином додавання 0,2 % телуру впливає на сталь [2, 7].

Телур застосовується у виробництві сплавів свинцю з підвищеною пластичністю і міцністю, які застосовуються, наприклад, при виробництві кабелів. При введенні 0,05 % телуру втрати свинцю на розчинення під впливом сірчаної кислоти знижуються в 10 разів, і це використовується при виробництві свинцево-кислотних акумуляторів. Також важливим є те, що легований телуром свинець зберігає пластичність і міцність, і це дозволяє вести технологію виготовлення струмовідводів акумуляторних пластин методом холодного висікання і значно збільшити термін служби і питомі характеристики акумулятора. Додавання 0,1 % телуру до свинцю збільшує його стійкість до вібрацій [2, 7].

Також велика роль телуру у виробництві напівпровідникових матеріалів і, зокрема, телуридів свинцю, вісмуту, сурми, цезію. Останніми роками великий інтерес становить ще одна хімічна сполука телуру, що має напівпровідникові властивості, — телурид кадмію ( $\text{CdTe}$ ). Цей матеріал використовують для виготовлення сонячних батарей, лазерів, фотоопорів, лічильників радіоактивних випромінювань. Кадмієво-телуриєві батареї є другою за популярністю технологією у сфері сонячної енергетики і займають близько 5 % ринку. У останні десятиліття цей сектор розвивається дуже швидко, а тому і частка телуру, що використовується для потреб сонячної енергетики, теж зростає — у 2017 році вона становила 42 %. Іншим важливим джерелом застосування телуру є виготовлення термоелектрогенераторів — близько 30 % телуру йде на ці потреби [2].

Абсолютно виняткове значення також отримали сплави кадмій-ртуть-телур, які мають найкращі характеристики для виявлення випромінювання від стартів ракет і спостереження за противником з космосу через атмосферні вікна (не має значення хмарність). Даний сплав є одним з найбільш цінних матеріалів у сучасній електронній промисловості.

Окремою сферою застосування телуру є його використання в процесі вулканізації каучуку. З телуру виготовляються детонатори для вибухових пристроїв. Телурит натрію у минулому використовувався як пестицид, а зараз використовується у бактеріології і медицині. З субоксиду телуру виготовляють тонкий шар, на якому зберігається інформація на оптичних дисках, таких як CD, DVD або Blu-ray. Сплав телуру застосовується також в компакт-дисках типу RW (зокрема, фірми Mitsubishi Chemical Corporation марки «Verbatim») для створення деформуючого відбиваючого шару [8, 9].

Телур використовується при створенні спеціальних марок скла (де він застосовується у вигляді діоксиду). Спеціальні види скла, леговані телуром, застосовуються як активні елементи оптичних квантових генераторів та як напівпровідники в електроніці.

Обмежене застосування телуру знаходить своє застосування у виробництві ламп з його парами — вони мають спектр, дуже близький до сонячного.

### Механізм дії і патогенез

Телур і його сполуки надходять в організм головним чином через органи дихання, меншою мірою — через органи травлення і шкіру. В організмі сполуки телуру відновлюються до елементарного телуру або зазнають метилювання (телуристий метил має характерний часниковий запах, він менш токсичний, ніж телур). Виділяється телур через нирки, меншою мірою — через шлунково-кишковий тракт. Телуристий метил виділяється частково з повітрям, що видихається, та з потом.

Телур і його леткі сполуки високотоксичні. Гранично допустима концентрація в повітрі коливається для різних сполук — 0,007–0,01 мг/м<sup>3</sup>, у воді — 0,001–0,01 мг/л [10, 11].

Патогенез інтоксикації телуром і механізм дії на сьогодні повністю не вивчені. Відомо, що телур має властивість блокувати сульфгідрильні угруповання клітинних ферментів. Також активно вивчалась нейротоксична дія телуру. В експериментальних дослідженнях на щурах було показано розвиток нейропатії [10, 11] за рахунок ураження підтримуючого апарату (гліальних і шванівських клітин) та демієлінізації нервових волокон [11–21]. Важливим у даному процесі є також пригнічення активності ферменту скваленоксидази [20, 22]. Результатом пригнічення ферменту скваленоксидази є зниження рівня синтезу холестерину [20, 23, 24]. Цей демієлінізуючий ефект телуру, який описаний у даній експериментальній моделі, виявився тимчасовим, тому телур до нейротоксичних сполук не відноситься [18, 26].

Канцерогенність телуру не підтверджена. Зазначається, що ембріон на пізніх стадіях внутрішньо-утробного розвитку особливо чутливий до впливу телуру [27, 30].

## Клінічні прояви

Залежно від часу експозиції на організм працівника виділяють гостре та хронічне отруєння телуrom.

**При гострому отруєнні** аерозолями телуру або телуристого ангідриду спостерігаються подразнення слизових верхніх дихальних шляхів, головний біль, запаморочення, слабкість, почастишання дихання, тахікардія, нудота, блювання, озноб, швидкий підйом температури, зміни на електрокардіограмі, помірна лейкопенія, моноцитоз і лімфоцитоз, часниковий запах повітря, що видихається, і поту. Може викликати бронхіт або пневмонію [10, 11].

У більш виражених випадках відзначаються болі в ділянці нирок, гематурія, явища циститу, наростання легеневої недостатності, коматозний стан і смерть. Телуристий водень також подразнює слизові оболонки верхніх дихальних шляхів, при цьому швидко розкладається при контакті з ними (останні забарвлюються в чорно-зелений колір) [10, 11].

Надходження в організм близько 15 мг телуру може викликати у людини часниковий запах, що зберігається більше 200 днів. У робітників, які зазнали впливу парів телуру, спостерігаються часниковий запах повітря, що видихається, а також поту і сечі, сухість у роті, металевий присмак, нудота, анорексія, зниження маси тіла, втрата апетиту, зменшення потовиділення, сухість і свербіж шкіри, порушення функції шлунково-кишкового тракту і безсоння. Повідомлялося, що випадкове потрапляння натрій-телуру через шлунково-кишковий тракт призвело до втрати свідомості і смерті пацієнта. Результатом експозиції до газоподібного гексафториду телуру стало виникнення синьо-чорного забарвлення шкіри між пальцями рук. Клінічні особливості також включали блювання та чорне забарвлення слизової оболонки порожнини рота. Тяжке отруєння призводить до пригнічення дихання та виникнення колапсу [28, 29].

Клінічна картина **хронічного отруєння телуrom** і його сполуками недостатньо з'ясована. У працюючих на плавці сталі, що містить телур, відзначалися скарги на часниковий запах з рота, поту і сечі (більше як ознака тривалого контакту, а не симптом інтоксикації), металевий присмак у роті, втрата апетиту, нудота, блювання, нестійкі випорожнення (пронос або запори), схуднення, сонливість, пригнічений стан [10, 11].

При отруєннях телур виводиться з організму у вигляді летючих телурурганичних сполук, що мають неприємний запах, — алкілтелуридів, в основному диметилтелуриду ( $\text{CH}_3)_2\text{Te}$ . Їх запах нагадує запах часнику, тому при надходженні в організм навіть ма-

лих кількостей телуру повітря, що видихається людиною, має цей запах, що є важливим симптомом у діагностиці отруєння телуrom [31–33].

У місті Глазго (Шотландія) було проведено дослідження двох випадків отруєння сполуками телуру. Два працівника лабораторії займалися дослідженнями в галузі промислового та терапевтичного використання ефірів телуру. Випадковий вплив газоподібного гексафториду телуру відбувся в результаті витоку 50 г речовини з балону в невеликій за площею лабораторії [41].

У першому випадку 24-річний чоловік відчував металевий присмак у роті, мав характерний запах часника з рота під час дихання, меншою мірою цей запах відчувався від поту та сечі. Спостерігалася відсутність апетиту, але при цьому нудота та порушення випорожнення не були відмічені. Пацієнт також скаржився на постійну сильну стомлюваність та сонливість, яка виникала в обідній час або ввечері. У пацієнта не спостерігалася ні сухості шкірних покривів, ні їх іктеричності, але після перших двох днів госпіталізації була відмічена поява еритематозного висипання на руках, долонях та шиї. Окрім цього, цікавим і водночас незвичайним шкірним проявом також була поява блакитно-чорних плям на перетинках пальців, меншою мірою — на шиї та обличчі, які зникли через кілька тижнів [41].

У другому випадку чоловік 26 років зазнав меншого впливу гексафториду телуру та мав запах часника з рота під час дихання, ледь відчутний металевий присмак у роті та незначну сонливість. Відсутність апетиту, нудота та порушення випорожнення не спостерігались. Він також мав блакитно-чорні плями на перетинках пальців, шиї та обличчі, але значно меншого ступеня порівняно з клінічними проявами першого пацієнта [41].

Звертає на себе увагу те, що отруєння телуrom і його сполуками дещо подібне до отруєння селеном і його сполуками [42].

**Діагностика.** Лабораторна токсикологічна діагностика, як правило, зосереджена на трьох основних напрямках. Перший — специфічні токсикологічні дослідження для термінового визначення телуру у біологічних середовищах організму. Другий — специфічні дослідження характерних для отруєння телуrom клініко-об'єктивних змін. Третій — неспецифічні дослідження для діагностики тяжкості отруєння [34].

Для виконання першого етапу діагностики гострого отруєння телуrom переважно використовуються кров. Для визначення кількості телуру у плазмі крові використовується метод мас-спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою. Результати дослідження волосся і нігтів менш надійні, ніж дослідження крові і сечі. Це пов'язано з тим, що додатки шкіри здатні накопичувати метали із навколишнього середовища, тому концентрація металів у волосся і нігтях не завжди відображає їх концентрацію в організмі. При інтерпретації результату дослідження

слід враховувати деякі особливості метаболізму телуру в організмі [30, 35–37].

Другий напрямок діагностики отруєння телуром включає наявність у пацієнта характерних для інтоксикації телуром клінічних і об'єктивних вже описаних проявів інтоксикації [10, 11, 28–33].

Третій напрямок діагностики включає заходи клініко-лабораторного та інструментального обстеження стану життєво важливих функцій організму, які містять оцінку функцій серцево-судинної, дихальної та центральної нервової систем. Додаткові лабораторні дослідження включають виконання й оцінювання даних загальних аналізів крові та сечі, біохімічного аналізу крові й коагулограми.

Використання актуалізованих нормативними документами Міністерства охорони здоров'я алгоритм-критеріїв оцінки ступеня тяжкості клінічних проявів системно-органної токсичності отрут забезпечує належний рівень діагностики порушень життєво важливих функцій організму [38].

**Лікування.** Лікування таких пацієнтів має включати антидотну та симптоматичну терапію залежно від ступеня клінічних проявів. Активну детоксикацію організму проводять у спеціалізованих токсикологічних центрах.

До антидотної терапії у випадку інтоксикації телуром застосовують унітіол. Даний лікарський засіб своїми активними сульфгідрильними (тіоловими) групами зв'язується з телуром та інактивує його з утворенням нетоксичних водорозчинних комплексів. Міцне зв'язування телуру і швидке виведення комплексів, що утворюються, попереджає зв'язування тіолових груп ферментів і сприяє відновленню їх активності, внаслідок чого слабшають або повністю усуваються симптоми отруєння.

Застосовують унітіол парентерально (внутрішньом'язово або підшкірно).  $C_{\max}$  досягається через 15–30 хвилин після ін'єкції. При отруєнні телуром дорослим необхідно вводити 5–10 мл 5% водного розчину унітіолу (з розрахунку 0,05 г препарату або 1 мл 5% розчину на 10 кг маси тіла). У першу добу необхідно вводити 3–4 ін'єкції (кожні 6–8 год). На другу добу достатньо вводити 2–3 ін'єкції (кожні 8–12 год), а на третю добу — 1–2 ін'єкції. Тривалість застосування унітіолу залежить від швидкості виведення токсичних сполук телуру з організму. Лікування необхідно проводити до повного зникнення ознак інтоксикації.

Ефективне використання лікувальних заходів при наданні медичної допомоги, зменшення кількості помилок медичних працівників при лікуванні гострих отруєнь важкими металами забезпечує впроваджений в Україні алгоритм, який включає: заходи клініко-лабораторного та інструментального обстеження стану життєво важливих функцій організму на госпітальному етапі; ідентифікацію функціонального стану систем життєзабезпечення; заходи першої медичної допомоги тяжких отруєнь на госпітальному етапі; диференційовану антидот-

ну терапію; заходи щодо видалення отрути, яка не всмокталася; заходи щодо видалення всмоктаної отрути; запобігання рециркуляції отрути; заходи по-синдромної терапії [38, 39].

Важливим аспектом надання токсикологічної допомоги населенню є реалізація в Україні єдиної сучасної ідеології щодо лікування гострих отруєнь, що викладена в медичних протоколах із токсикології в багатьох розвинутих країнах світу. Втілення в клінічну практику протоколу «Інтенсивна терапія гострих отруєнь металами (Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду: T56, T57)» дозволяє ефективно використовувати лікувальні заходи при наданні медичної допомоги, зменшити кількість помилок медичних працівників при лікуванні гострих отруєнь телуром і підвищити ефективність лікування в цілому [39].

**Профілактика.** З метою запобігання розвитку телурової інтоксикації перш за все необхідно застосовувати максимальну герметизацію й автоматизацію виробничих процесів, активно впроваджувати вентиляцію виробничих приміщень та обов'язково проводити попередні та періодичні медичні огляди.

Попередні, при надходженні на роботу, і періодичні медичні огляди повинні проводитися відповідно до діючого наказу МОЗ України № 246 від 21 травня 2007 року, п. 1.28 «Селен, телур та їх сполуки» додатку 4 до п. 2.6 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій».

Необхідне також використання індивідуальних засобів захисту (гумові рукавички, протипилові респіратори). У період вагітності і годування жінок потрібно переводити на роботу, не пов'язану з можливим впливом телуру на організм працюючих [10, 11].

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

## Список літератури

1. Ролько В. Исследование эффективности применения альфа-липовой кислоты при хронической интоксикации тяжёлыми металлами. *Эстетическая медицина*. 2012. Т. XI. № 4. С. 583–596.
2. Schuyler Anderson C. *Tellurium*. U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries. January 2018. P. 166–167.
3. Copper-Tellurium. *Conseil International pour le developpement du cuivre (CIDECE)*. Geneve, 1968. P. 1–8.
4. Опейда Й., Швайка О. Глосарій термінів з хімії. *Ін-т фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Донецький національний університет*. Донецьк: Вебер, 2008. 758 с.
5. Киндяков П.С., Коршунов Б.Г., Федоров П.И., Кисляков И.П. *Химия и технология редких и рассеянных элементов*. М.: Высшая школа, 1978. Т. 3. 320 с.
6. Браун Т., Лемей Г.Ю. *Химия — в центре наук*. М.: Мир, 1983. Т. 2. 520 с.

7. Aborn R.H. *The role of selenium and tellurium in ferrous metals*. In: *Symposium on Metallurgy of substitute Ferrous & Non-Ferrous Alloys*. April 1966. NML, Jamshedpur. P. 342-343.
8. Sodium Tellurite. *Hazardous Substance Fact Sheet*. New Jersey Department of Health and Senior Services. August 1999. 6 p.
9. Tomio Yoshida, Takeo Ohta, Isao Sato, Shunji Ohara. *An Optical Digital Memory Using Tellurium Sub-Oxide Thin Film Disc*, Proc. SPIE 0421, *Optical Disks Systems and Applications*. 10 November 1983. <https://doi.org/10.1117/12.936100>.
10. Косарев В.В., Бабанов С.А. *Профессиональные болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 368 с.
11. Куценко С.А. *Основы токсикологии*. Биомедицинский журнал Медлайн.ру. Т. 4. Статья 119. СПб., 2003. С. 188-284.
12. Morell P., Toews A. *Schwann cells as targets for neurotoxins*. *Neurotoxicology*. 1996. № 17. P. 685-696.
13. Bouldin T., Earnhardt T., Goines N., Goodrum J. *Temporal relationship of blood-nerve barrier breakdown to the metabolic and morphologic alterations of tellurium neuropathy*. *Neurotoxicology*. 1989. № 10. P. 79-90.
14. Lampert P., Garro F., Pentschew A. *Tellurium neuropathy*. *Acta Neuropathol*. 1970. № 15. P. 308-317.
15. Bouldin T., Samsa G., Earnhardt T., Krigman M. *Schwann cell vulnerability to demyelination is associated with internodal length in tellurium neuropathy*. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 1988. № 47. P. 41-47.
16. Goodrum J., Earnhardt T., Goines N., Bouldin T. *Lipid droplets in Schwann cells during tellurium neuropathy are derived from newly synthesized lipid*. *J. Neurochem*. 1990. № 55. P. 1928-1932.
17. Hammang J., Duncan I., Gilmore S. *Degenerative changes in rat intraspinal Schwann cells following tellurium intoxication*. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 1986. № 12. P. 359-370.
18. Harry G., Goodrum J., Bouldin T., Wagner-Rocio M., Toews A., Morell P. *Tellurium-induced neuropathy: Metabolic alterations associated with demyelination and remyelination in rat sciatic nerve*. *J. Neurochem*. 1989. № 52. P. 938-945.
19. Lampert P., Garrett R. *Mechanism of demyelination in tellurium neuropathy. Electron microscopic observations*. *Lab. Invest*. 1971. № 25. P. 380-388.
20. Morell P., Toews A. *Schwann cells as targets for neurotoxins*. *Neurotoxicology*. 1996. № 17. P. 685-696.
21. Bouldin T., Earnhardt T., Goines N., Goodrum J. *Temporal relationship of blood-nerve barrier breakdown to the metabolic and morphologic alterations of tellurium neuropathy*. *Neurotoxicology*. 1989. № 10. P. 79-90.
22. Goodrum J. *Role of organotellurium species in tellurium neuropathy*. *Neurochem. Res*. 1998. № 23. P. 1313-1319.
23. Toews A., Eckermann C., Roberson M., Lee S., Morell P. *Primary demyelination induced by exposure to tellurium alters mRNA levels for nerve growth factor receptor, SCIP, 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase, and myelin proteolipidprotein in rat sciatic nerve*. *Mol. Brain Res*. 1991. № 11. P. 321-325.
24. Toews A., Goodrum J., Lee S., Eckermann C., Morell P. *Tellurium-induced alterations in 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase gene expression and enzyme activity: Differential effects in sciatic nerve and liver suggest tissue-specific regulation of cholesterol synthesis*. *Neurochem*. 1991. № 57. P. 1902-1906.
25. Dyer K., El-Fawal H., Ehrlich M. *Comparison of organophosphate-induced delayed neuropathy between branches of the tibial nerve and the biventercervicis nerve in chickens*. *Neurotoxicology*. 1991. № 12. P. 687-695.
26. Toews A., Lee S., Popko B., Morell P. *Tellurium-induced neuropathy: A model for reversible reductions in myelin protein gene expression*. *Neurosci. Res*. 1990. № 26. P. 501-507.
27. Tellurium. *International Chemical Safety Cards*. National Institute for Occupational Safety and Health. April 13, 2000. <http://www.aresok.org/npg/nioshdb/ipcsneng/neng0986.html>.
28. Müller R., Zschesche W., Steffen H., Schaller K. *Tellurium-intoxication*. *Klinische Wochenschrift*. 1989. № 67. P. 1152-1155.
29. Yarema M., Curry S. *Acute tellurium toxicity from ingestion of metal-oxidizing solutions*. *Pediatrics*. 2005. № 116(2). P. 319. DOI: 10.1542/peds.2005-0172.
30. Ford M.D. et al. *Clinical Toxicology*. 1<sup>st</sup> ed. W.B. Saunders Company, 2001.
31. Wright P. *Comparative metabolism of selenium and tellurium in sheep and swine*. *AJP — Legacy: journal*. 1966. Vol. 211. № 1. P. 6-10. PMID 5911055.
32. Müller R., Zschesche W., Steffen H., Schaller K. *Tellurium-intoxication*. *Klinische Wochenschrift: journal*. 1989. Vol. 67. № 22. P. 1152-1155. doi: 10.1007/BF01726117. PMID 2586020.
33. Taylor Andrew. *Biochemistry of tellurium*. *Biological Trace Element Research*. Springer, 1996. Vol. 55. № 3. P. 231-239. doi: 10.1007/BF02785282. PMID 9096851.
34. Черний В.И., Шейман Б.С., Гребняк Н.П., Колесников А.Н., Федоренко А.Ю. *Профилактика и интенсивная терапия острых отравлений у детей и подростков*. 2007. 1010 с.
35. Klaassen C.D. et al. *Casarett and Doull's Essentials of Toxicology*. 1<sup>st</sup> ed. MCGraw-Hill, 2004.
36. Fauci A. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17<sup>th</sup> ed. The McGraw-Hill Companies, 2008.
37. Chernenko C.C., Berger B.J. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures*. 5<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier, 2008.
38. Власик Л.І., Волошина Н.О., Георгіяню М.А. та ін. *Протоколи надання медичної допомоги при острих отруєннях (розділ «Антидотна терапія», 1 частина)*. Сучасні проблеми токсикології. 2009. № 2. С. 81-94.
39. Коновчук В.М., Власик Л.І., Акентьев С.О., Акентьева М.С. *Гострі отруєння важкими металами: антидоти та інтенсивна терапія*. *Медицина неотложных состояний*. 2014. № 2(57). С. 79-82.
40. Berrault C., Lightfoot N. *Occupational tellurium exposure and garlic odour*. *Occup. Med. (Lond.)*. 2011. № 61(2). P. 132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21183571/>.
41. Blackadder E., Manderson W. *Occupational Absorption of Tellurium: A Report of Two Cases*. *British Journal of Industrial Medicine*. 1975. Vol. 32. № 1. P. 59-61. <https://www.jstor.org/stable/27722965/>.
42. Арустамян О.М., Ткачишин В.С., Кондратюк В.Є., Алексійчук О.Ю., Думка І.В., Ткачишина Н.Ю. *Отруєння селеном і його сполуками у промисловості й побуті*. *Медицина неотложных состояний*. 2020. № 6. С. 26-32.

Отримано/Received 04.07.2021

Рецензовано/Revised 20.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.08.2021

*O.Yu. Aleksichuk, V.S. Tkachishin, V.Ye. Kondratyuk, O.M. Arustamyan, I.V. Dumka  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

### **Poisoning from tellurium and its toxic compounds in industry**

**Abstract.** Tellurium has been primarily used in the steel industry for the past 40 years. This material is used for the manufacture of solar cells, lasers, photoresistors, and counters of radioactive radiation. Cadmium tellurium batteries are the second most popular solar technology. Another important application of tellurium is in the manufacture of thermoelectric generators. In the metallurgical industry, tellurium is used as an additive to metals and alloys. Tellurium and its compounds enter the body mainly through the respiratory system, as well as through the mouth and skin. Penetration into the body through the respiratory tract causes nausea, bronchitis, and pneumonia. The tellurium compounds are restored to elementary tellurium or amenable to methylation (methyl telluride has a characteristic garlic odor; it is less toxic than tellurium) in the body. Tellurium is excreted through the kidneys and gastrointestinal tract. Methyl telluride is excreted from

the body partially with exhaled air and with sweat. For the diagnosis of acute heavy metal poisoning, blood is mainly used. The use of updated algorithm-criteria for assessing the severity of clinical manifestations of systemic organ toxicity of poisons provides an appropriate level of diagnosis of disorders of vital body functions. Treatment of such patients should include antidote and symptomatic therapy depending on the severity of clinical manifestations. To prevent the development of telluric intoxication, first of all, it is necessary to apply maximum sealing and automation of production processes. It is also necessary to introduce ventilation in production facilities and to carry out preliminary and periodic medical examinations of workers without fail. The use of personal protective equipment is also required.

**Keywords:** tellurium; tellurium poisoning; diagnostics; treatment; prevention; review



УДК 616.831.9-002-053.2/6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242322>

Георгіянц М.А., Корсунов В.А.

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

## Лихоманка та гіперпірексія у дітей. Тактика невідкладної допомоги та сучасні можливості лікування

**Резюме.** У статті з сучасних позицій розглядаються практичні питання надання невідкладної допомоги дітям із фебрильними станами. Наведено основні дані, що відбивають патогенез лихоманки. Надано рекомендації щодо виділення груп пацієнтів з високим ризиком загрозливих бактеріальних інфекцій та тактики їх обстеження і лікування. Запропоновано огляд сучасних фармакологічних можливостей жарознижуючих засобів.

**Ключові слова:** лихоманка; діти; жарознижуючі засоби; огляд

Лихоманка у дітей є одним із найчастіших приводів для звернення по медичну допомогу. За даними із США, понад 20 % усіх звернень по невідкладну допомогу серед дітей обумовлені саме лихоманкою [1]. Лихоманка є універсальною реакцією на різноманітні патологічні впливи. Нормальна пероральна температура тіла становить від 35,8 до 37,2 °С, ректальна — від 36,1 до 37,8 °С. Баланс між тепловіддачею та теплоутворенням встановлюється у віці 7–8 років, тому в дітей молодшого віку найчастіше відбувається підвищення температури тіла, тобто лихоманка. Під гіпертермічним синдромом розуміють таку зміну температурного гомеостазу, що обумовлена неконтрольованим підвищенням теплопродукції або зменшенням тепловіддачі, або розладами гіпоталамічної терморегуляції [3]. Практичні лікарі гіпертермічний синдром часто трактують як підвищення температури тіла понад 38,5–39,0 °С. Така температурна реакція здебільшого вважається патологічною і вимагає корекції. Але патофізіологи на відміну від клініцистів під гіпертермічним синдромом розуміють підвищення температури тіла внаслідок перегрівання. Ми вважаємо, що це більш вправданий підхід. До цього ж схиляються і більшість відомих та авторитетних інтенсivistів, про що свідчить відсутність терміна «гіпертермічний синдром» у розумінні високої, понад 39,0 °С, температури тіла у найвідоміших англійських та російськомовних виданнях з інтенсивної терапії у дітей [3–12].

За ступенем підвищення температура тіла може бути субфебрильною (до 38,0 °С), помірно фебрильною (38,1–39,0 °С), високою фебрильною (39,1 °С та вище), гіперпірексією (понад 41,0 °С).

**Бактеріальна лихоманка** часто супроводжується значною інтоксикацією, швидким підвищенням температури тіла, маренням, відсутністю значного ефекту від застосування центральних антипіретиків.

**Лихоманка при вірусних інфекціях** у дітей частіше не супроводжується значними проявами інтоксикації, загальний стан дитини залишається задовільним, антипіретики ефективні.

Лихоманка завжди є патологічним процесом, але не завжди потребує корекції, оскільки є компенсаторно-приспосовувальним процесом, який підвищує активність імунної відповіді. Ймовірно, що лихоманка уповільнює реплікацію деяких вірусів та розмноження окремих типів пневмококів, сприяє зменшенню вмісту у сироватці вільного заліза, яке є фактором росту грамнегативних бактерій. При помірному підвищенні температури тіла прискорюються важливі імунні реакції (фагоцитоз, хемотаксис лейкоцитів, утворення інтерферону) [2]. Лихоманка може виникати як прояв будь-якого імунного процесу, що супроводжується продукцією прозапальних цитокінів, насамперед інтерлейкіну-1, який викликає зміну установчої зони терморегуляції у преоптичній ділянці гіпоталамуса, та, відповідно, збільшення теплопродукції та зменшення

тепловіддачі. Наслідком підвищення температури тіла є прискорення основного обміну на 10–12 %, тахіпное (4 додаткових дихальних рухи за хвилину) і тахікардія (10–20 додаткових ударів за хв.) на кожен градус понад 37,0 °С. Відповідно зростає потреба у рідині, споживанні кисню та нутрієнтів. Розвивається респіраторний алкалоз, зменшується мозковий кровообіг, що може викликати судоми (фебрильні судоми). Неконтрольоване тривале підвищення температури спричиняє розвиток вододефіцитного зневоднення, зниження серцевого викиду попри стійку тахікардію, збільшення артеріовенозної різниці за киснем, що на тлі гіперметаболізму сприяє розвитку гіпоксії та ацидозу. Лихоманка може супроводжуватися ознобом, маренням, галюцинаторним синдромом.

Найчастіше підвищення температури тіла викликано вірусними або бактеріальними інфекціями. На частку вірусних інфекцій припадає 95 % випадків підвищення температури тіла [3]. Але цей факт не повинен сприйматися як надто заспокійливий, оскільки в інших випадках лихоманка є симптомом загрозливих бактеріальних інфекцій (менінгокової, стрептокової, гемофільної, пневмокової, сальмонельозної тощо), які можуть стрімко розвиватися, призводячи до тяжких ускладнень і навіть фатальних наслідків [4]. За результатами нещодавнього проспективного дослідження, у дітей з температурою тіла понад 41,1 °С імовірність бактеріальної та вірусної інфекції не відрізняється і становить 50 % [5].

Із практичних міркувань доцільно розрізняти лихоманку з вогнищем інфекції (наприклад, пневмонія, грип, тонзиліт, діарея тощо) та лихоманку без інфекційного вогнища (ЛБІВ). Під ЛБІВ розуміють гостре захворювання з лихоманкою, коли клінічний огляд не дає можливість установити попередній діагноз, а отже, потрібні додаткові дослідження. У зарубіжній фаховій літературі цьому типу лихоманки в дітей приділяється велика увага, адже у дітей раннього віку чинниками ЛБІВ можуть бути прихована бактеріємія та загрозливі бактеріальні інфекції. За наявності ЛБІВ у дитини раннього віку рекомендується проведення диференціального діагнозу між вірусними інфекціями, менінгітом, пневмонією, інфекцією сечовивідних шляхів, остеомиєлітом, артритом, інфекцією шлунково-кишкового тракту та прихованою бактеріємією. Найбільше інформативними показниками, що свідчать на користь бактеріальної природи лихоманки, є ранній вік дитини (у дітей віком до 3 місяців збільшення температури тіла навіть понад 38 °С має сприйматися як тривожний симптом), наявність лейкоцитозу, особливо понад  $15 \cdot 10^9/\text{л}$  (імовірність бактеріємії при ЛБІВ з лейкоцитозом понад  $15 \cdot 10^9/\text{л}$  у 3 рази вища, ніж з лейкоцитозом менше  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ ), виділення збудника при дослідженні крові на стерильність, плеоцитоз у спинномозковій рідині та лейкоцитурія. Як додаткові критерії визначення ризику бактеріальної природи ЛБІВ використовують показники лейкоцитарної формули, морфологічні зміни нейтрофілів, швидкість зсідання еритроцитів, С-реактивний протеїн. Проте слід зазначити, що жоден показник не є абсолютним маркером вірусної або бактеріальної інфекції [6–8].

При обстеженні дитини з ЛБІВ важливо звернути увагу:

1. На стан імунізації (нещодавні вакцинації можуть бути причиною підвищення температури тіла, та, що не менш важливо, обсяг проведеної імунопрофілактики може окреслити коло ймовірних чинників лихоманки).

2. Контакти з хворими та попереднє нещодавнє лікування антибіотиками.

3. Нещодавні мандрівки у країни чи регіони з певними ендемічними вогнищами інфекційних захворювань або з несприятливими епідеміологічними обставинами.

4. Попередні госпіталізації, тривале перебування у відділеннях інтенсивної терапії, недоношеність та імунодефіцитні стани, що суттєво впливають на коло ймовірних чинників лихоманки.

5. Розлади свідомості, апетиту, відмова від їжі, збудження, сонливість, апное.

6. Ознаки жорстокого ставлення до дитини або занедбання.

А також слід визначити температуру в приміщенні, встановити тривалість температури та її попереднє лікування, виявити можливі чинники перегрівання, такі як тривале перебування на сонці або у жаркому приміщенні влітку чи надмірно теплий одяг узимку [6–8].

Для оцінки стану дітей віком до 2 років із лихоманкою використовують шкалу спостереження Єля (Yale Observation Scale), розроблену у США [2]. За нею оцінюють шість симптомів, що дають змогу об'єктивно охарактеризувати стан дитини та діагностувати загрожуючі життю дитини захворювання (табл. 1). Відповідно до отриманих балів вибудовується тактика щодо подальшого лікування дитини (амбулаторне або стаціонарне).

Важливо підкреслити, що значне підвищення температури тіла (понад 37,5 °С) ні в якому разі не можна пов'язувати із прорізуванням зубів. Цей процес є цілком фізіологічним і не супроводжується лихоманкою [2]. Отже, розповсюджений у вітчизняній педіатричній практиці термін «синдром прорізування зубів» не має жодного наукового підґрунтя.

Для практичних цілей доцільно розрізняти лихоманку, що супроводжується блідістю шкіри та мікроциркуляторними розладами (бліда), коли страждає тепловіддача, та лихоманку без мікроциркуляторних розладів зі збереженою тепловіддачею (рожева). Бліда лихоманка притаманна тяжким бактеріальним процесам, тому потребує пильної уваги з боку лікарів, рожева лихоманка — менш загрозливий симптом, але її наявність не виключає бактеріальної природи захворювання.

Усім дітям віком від 2 до 36 місяців із лихоманкою понад 39 °С рекомендується проведення клінічного аналізу крові, копрограми, рентгенографії органів грудної клітки, бактеріологічне дослідження крові, сечі та випорожнень [2, 5–9]. З огляду на можливості вітчизняної системи охорони здоров'я, у таких випадках доцільно пропонувати госпіталізацію дитини до профільного стаціонару. У разі відмови від госпіталі-

зації необхідно забезпечити повноцінне обстеження в амбулаторних умовах та призначити емпіричну антибактеріальну терапію у випадках відсутності катаральних симптомів та неможливості встановити вогнище інфекції [2, 5–11]. Але ця тактика зумовлена високим ризиком бактеріємії як чинника лихоманки та значною часткою її тяжких ускладнень (менінгіт, сепсис, пневмонія).

**Принципи інтенсивної терапії** лихоманки та гіпертермії спрямовані на зниження температури тіла. Через те, що лихоманка є адаптивною та корисною реакцією, що сприяє формуванню кращої відповіді на інфекцію, зниження температури тіла не вважається доцільним при будь-якому її підвищенні. Дітям, які не мають тяжкого преморбідного фону (фебрильні судоми, органічне ураження ЦНС, дитячий церебральний параліч, епілепсія, хронічні серцево-судинні захворювання, метаболічні розлади), жарознижуючі засоби призначаються при температурі тіла понад 38,5–39,0 °С. У дітей, які мають вищезазначені патологічні стани, доцільним є призначення антипіретиків при підвищенні температури тіла до 38,0 °С [2, 11].

Напрями терапії:

1) основу лікування гіпертермії та лихоманки становлять центральні антипіретики з групи нестероїдних протизапальних препаратів;

2) при блідій лихоманці необхідно полегшити тепловіддачу, що досягається призначенням нейролептиків та вазодилаторів, за умов стабільного артеріального тиску. Частіше за все використовують дипразин 0,25 мг/кг маси тіла в/м або в/в. Можливе застосування аміназину в дозі 0,05 мл/кг маси тіла;

3) фізичні методи охолодження можуть бути використані на тлі нейровегетативної блокади, досягнутої застосуванням нейролептиків. Це можуть бути: міхури

з льодом на ділянки великих судин, зволоження шкіри з повітряним обдуванням, промивання шлунка і встановлення клізм охолодженою (не льодяною) водою, оцтово-горілчані обтирання шкіри;

4) необхідно забезпечити дитину достатньою кількістю рідини, залежно від стану — ентерально або парентерально;

5) оксигенотерапія призначається у випадках лихоманки із гіпоксемією (септичний шок, пневмонія, бронхіоліт).

Важливим є раціональний вибір жарознижуючих засобів. Серед них у дітей застосовуються інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) ацетамінофен (парацетамол) та ібупрофен. Слід зазначити, що парацетамол є засобом центральної дії (пригнічує утворення простагландинів у гіпоталамусі) і не має впливу на ЦОГ у периферичних тканинах, отже чинить анальгетичну та жарознижуючу дію без протизапальних властивостей. Він був уперше застосований von Mering у 1893 році. Ібупрофен, неселективний інгібітор ЦОГ, чинить досить потужну протизапальну дію, проте внаслідок впливу на синтез простаноїдів у периферичних тканинах має певні сторонні ефекти у вигляді подразнення слизових шлунково-кишкового тракту, спричиняє розвиток ерозій та може викликати шлунково-кишкові кровотечі. Парацетамол застосовується у дозі 10–15 мг/кг на прийом до 3–4 разів на добу (добова доза не повинна перевищувати 60 мг/кг), ібупрофен — 10–15 мг/кг на прийом з повторним використанням через 8 годин, тобто до 3 разів на добу, але добова доза не повинна перевищувати 45 мг/кг [5–11]. Дискусію щодо більшої або меншої ефективності парацетамолу та ібупрофену слід вважати закінченою, адже доведено, що вона еквівалентна при їх дозах 15 та 7 мг/кг маси тіла відповідно [11]. Всупереч поширеній думці, парацетамол так само,

**Таблиця 1. Шкала спостереження Єля (1982)**

Симптоми	Норма (1 бал)	Помірний розлад (3 бали)	Значний розлад (5 балів)
Характер плачу	Голосний або відсутній	Схлипування або хникання	Стогін, пронизливий тривалий крик, що не змінюється при намаганні заспокоїти дитину
Реакція на присутність батьків	Плач нетривалий або відсутній, дитина виглядає задоволеною	Плач припиняється і знов розпочинається	Тривалий плач, незважаючи на спробу заспокоїти дитину
Поведінка	Не спить, у разі засинання швидко просинається	Швидко заплющує очі, якщо не спить, або просинається після тривалої стимуляції	Важко розбудити, розлади сну
Колір шкіри	Рожевий	Бліді кінцівки або акроціаноз	Блідий, ціанотичний, плямистий або попільний
Стан гідратації	Шкіра та слизові вологі	Шкіра та слизові вологі, але слизові рота сухуваті	Шкіра суха та дрябла, слизові сухі, очі запалі
Спілкування	Посміхається або насторожується	Швидко зникаюча посмішка або реакція настороги	Посмішка відсутня, млявість, відсутність зворотної реакції на навколишнє середовище

**Примітка:** при загальному балі менше 11 ризик загрозливого захворювання становить менше 3 %, при загальному балі від 11 до 15 імовірність серйозного захворювання дорівнює 26 %, а при загальному балі понад 15 — 92 %.

як і ібупрофен, є дієвим засобом для зняття помірного та сильного болю у дітей. Натомість доцільно зазначити, що парацетамол вважається суттєво безпечнішим за ібупрофен засобом, адже викликає менше диспептичних розладів, шлункових кровотеч, не впливає на нирковий кровоплин (окремі дослідники вважають, що застосування ібупрофену при шоккових станах є одним із факторів розвитку гострого ураження нирок). Крім цього, парацетамол на відміну від ібупрофену значно рідше викликає напади «аспіринової астми», що обумовлено центральним впливом парацетамолу та відсутністю його впливу на синтез простагландинів поза межами ЦНС. При повітряній віспі застосування ібупрофену може сприяти розвитку вкрай загрозливого ускладнення — некротизуючого фасциїту. Отже, зважаючи на зазначені недоліки ібупрофену, парацетамол слід вважати препаратом першого ряду при лікуванні лихоманки у дітей, а ібупрофен використовувати тільки з урахуванням його можливих несприятливих ефектів у дітей із суттєвим запальним компонентом інфекційного захворювання (артралгії, міалгії, невралгії). Ібупрофен протипоказаний при повітряній віспі та тяжкій дегідратації [11, 12]. Проте, слід зазначити, що метааналіз 24 рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрував відсутність вірогідних відмінностей у кількості несприятливих реакцій між парацетамолом та ібупрофеном [13].

Ацетилсаліцилова кислота протипоказана через можливість провокувати розвиток синдрому Рея. Німесулід через високий ризик розвитку гепатиту з потенційно летальними наслідками може використовуватися лише у дітей віком понад 12 років.

Анальгін (метамізол) є поширеним антипіретичним засобом в умовах невідкладної допомоги в Україні, що зумовлено, у першу чергу, наявністю його парентеральної форми. Насамперед слід зазначити, що метамізол викликає нейтропенію, а інколи (1 : 1500) — агранулоцитоз. Інші побічні дії — анафілаксія та гіпотермія з розвитком колаптоїдного стану. У спеціальному листі від 08.10.1991 р. ВООЗ не рекомендувала використання анальгін у більшості розвинених країн світу через значну токсичність і велику кількість побічних дій, що інколи мають фатальний характер. Але в Україні він призначається досить широко через наявність форми для парентерального застосування та швидку й потужну антипіретичну дію.

Нові можливості лікування лихоманки у дітей з обмеженнями щодо застосування пероральних та/або ректальних форм жарознижуючих засобів (розлади ковтання, діарея та блювання, судоми, шоківі стани з розладами мікроциркуляції, відсутність свідомості) відкриває поява лікарської форми ацетамінофену для парентерального застосування. Зважаючи на суттєво більшу безпечність порівняно з анальгіном, ацетамінофен для внутрішньовенного введення має посісти належне місце у практиці невідкладної допомоги у дітей [14, 15]. Низкою рандомізованих контрольованих досліджень продемонстровано його ефективність

та безпечність як жарознижуючого та знеболюючого засобу у дітей. Було показано, що ацетамінофен порівняно з плацебо вірогідно знижує температуру тіла і не має більшої кількості побічних дій, які виникають з частотою менше ніж 1 : 10 000 [16–18]. Спираючись на власний досвід застосування ацетамінофену для внутрішньовенного введення у відділенні невідкладної допомоги, австралійські лікарі рекомендують додати цей препарат до модифікованого керівництва з невідкладної допомоги дітям [15]. Новий вітчизняний препарат ацетамінофену інфулган є 10% розчином для внутрішньовенного застосування у флаконах по 20, 50, або 100 мл. Він застосовується у дозах 15 мг/кг, тобто 1,5 мл/кг (разова), та 60 мг/кг, або 6 мл/кг маси тіла (максимальна добова), у вигляді інфузії протягом 15 хвилин у дітей віком від 1 року або з масою тіла понад 10 кг.

Підводячи підсумки, слід підкреслити, що лихоманка у дітей є хоча і частим, але лише симптомом, притаманним великій кількості захворювань. Отже, будь-який жарознижуючий засіб є тільки симптоматичним, здатним зменшити дискомфорт, обумовлений перебігом захворювання. Головним завданням лікаря, який обстежує дитину з лихоманкою, є не лише симптоматичне лікування, а і встановлення її природи та виділення групи пацієнтів з високим ризиком бактеріальної природи захворювання, які потребують антибіотикотерапії та, нерідко, лікування в умовах стаціонару. Особливої уваги потребує лихоманка з геморагічною висипкою, лихоманка з ригідністю м'язів потилиці та червоним дермографізмом, адже вона може бути ознакою менінгококцемії або менінгіту. Лихоманка, що супроводжується болем у животі, блюванням, потребує виключення апендициту, інфекції сечовивідних шляхів. Лихоманка, що триває понад 1 тиждень, потребує ретельного обстеження для виключення інфекційного мононуклеозу, ієрсиніозу, сепсису, захворювань сполучної тканини, імунodefіцитних станів, синдрому Кавасакі, злоякісних захворювань [11]. З іншого боку, якщо лихоманка є симптомом вірусної інфекції, необхідно пояснювати батькам дитини недоцільність «лихоманкофобії» (fever phobia), адже безпідставне лікування помірної лихоманки швидше шкодить, ніж лікує.

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

## Список літератури

1. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine. 5<sup>th</sup> ed. [ed. by E.R. Alpern]. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2006. P. 295-306.*
2. *Полін Р.А. Секрети педіатрії. М.: Бином; СПб.: Невський діалект, 1999. 784 с.*
3. *Интенсивная терапия в педиатрии. Практическое руководство. Под ред. В.А. Михельсона. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 552 с.*
4. *Textbook of Pediatric Intensive Care [ed. by M.C. Rogers]. Baltimore: Williams and Wilkins, 2008. 1886 p.*

5. Trautner B.W. *Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106°F or higher)*. *Pediatrics*. 2006. Vol. 118. P. 34-40.
6. Клейн Дж.Д. *Секреты лечения детских инфекций*. М.: Бином, 2007. 416 с.
7. Luszczak M. *Evaluation and management of infants and young children with fever*. *American family physician*. 2001. Vol. 64. P. 1219-1226.
8. Finkelstein J.A. *Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes*. *Pediatrics*. 2000. Vol. 105. P. 260-266.
9. Crocetti M. *Fever phobia revisited: parental misconceptions about fever changed in 20 years*. *Pediatrics*. 2001. Vol. 107. P. 1241-1246.
10. Гордеев В.И. *Педиатрическая анестезиология-реаниматология. Частные разделы*. СПб., 2004. 408 с.
11. Таточенко В.К. *Принципы назначения детям жаропонижающих средств*. *Педиатрия*. 2008. № 2. С. 20-26.
12. Chiappini E. et al. *Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines*. *Clin. Ther.* 2009. Vol. 31. P. 1826-1843.
13. Southey E. et al. *Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol when used as anti-pyretic and analgesic agents in children up to 18 years of age*. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. P. 2207-2022.
14. Marcia L.B. *Intravenous Acetaminophen Use in Infants and Children*. *Pediatr. Pharm.* 2011. Vol. 17. P. 87-92.
15. Babl F.E. *Is there a role for intravenous acetaminophen in pediatric emergency departments?* *Pediatr. Emerg. Care*. 2011. Vol. 27. P. 496-499.
16. Walson P.D. et al. *Antipyretic efficacy and tolerability of a single intravenous dose of the acetaminophen prodrug propacetamol in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Clin. Ther.* 2006. Vol. 28. P. 762-769.
17. Duggan S.T. et al. *Intravenous paracetamol (acetaminophen)*. *Drugs*. 2009. Vol. 69. P. 101-113.
18. Kett D.H. et al. *A randomized study of efficacy and safety of intravenous acetaminophen vs. intravenous placebo for the treatment of fever*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 90. P. 32-39.

Отримано/Received 07.06.2021

Рецензовано/Revised 22.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.06.2021 ■

M.A. Heorhants, V.A. Korsunov  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### Fever and hyperpyrexia in children. Emergency care and modern treatment options

**Abstract.** The article considers the practical issues of providing emergency care to children with febrile conditions from the modern point of view. The main data reflecting the pathogenesis of fever are presented. Recommendations for the selection of groups of pa-

tients at high risk of threatening bacterial infections and approaches to their examination and treatment are provided. A review of modern pharmacological possibilities of antipyretics is also given.

**Keywords:** fever; children; antipyretics; review

УДК 616-008.82.46-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242323>

Курсов С.В., Никонов В.В., Белецкий А.В., Феськов А.Э., Скороплет С.Н.

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

## Физиология обмена магния и применение магнезии в интенсивной терапии (часть 2)

**Резюме.** Во второй части обзора рассматриваются аспекты изменений магниевого обмена в условиях тяжелого стресса, механизмы антистрессорной защиты организма с участием магния, особенности участия магния в водно-электролитном обмене на уровне клетки, противовоспалительный эффект магния и роль магния в процессах детоксикации организма при острых отравлениях некоторыми ядами. Основные механизмы магниевой защиты организма заключаются в подавлении механизмов окислительного стресса за счет ограничения продукции стрессовых гормонов, ограничения поступления в клетки ионизированного кальция и натрия с уменьшением тяжести трансминерализации и задержки натрия в организме, в подавлении действия факторов, инициирующих развитие воспаления, и в уменьшении продукции провоспалительных медиаторов, в блокировании и защите глутаматных рецепторов. Магнезиальная терапия может способствовать сохранению эффективной энергетической продукции в организме при критических состояниях за счет поддержания функционирования  $Na^+/K^+$ -АТФазы, поддержания работы  $Na^+/H^+$ -эксцелдзера, способствуя уменьшению тяжести клеточного ацидоза. Обсуждаются механизмы функционирования и назначение натриево-магниевого антипорта. Гипертонические растворы магния сульфата вводят в высоком темпе для создания эффекта быстрой малообъемной жидкостной ресусцитации, исключая тем самым опасные эффекты тяжелой гиперхлоремии и гипернатриемии, которые возникают при использовании гипертонических растворов натрия хлорида. В токсикологии препараты магния используются для защиты организма при воздействии тяжелых металлов, фосфорорганических соединений. Они также способствуют уменьшению тяжести окислительного стресса, который создают тяжелые металлы, препятствуют избыточной продукции эндогенного монооксида углерода и ограничивают свободнорадикальные повреждения при его патологическом воздействии. При детоксикации магний предупреждает истощение антиоксидантной системы, способствуя сохранению в клетках достаточного уровня глутатиона и других антиоксидантов.

**Ключевые слова:** магний; водно-электролитный обмен; гипомagneмия; интенсивная терапия; магнезиальная терапия; стресс; воспаление; интоксикация; свободнорадикальное окисление; обзор

### Введение

В первой части обзора были освещены вопросы, касающиеся содержания магния в организме, его биохимической роли во множественных процессах обмена веществ, приведены методы определения концентрации магния в биологических жидкостях организма и основные причины формирования гипомagneмии и гипермагнемии.

**Целью** нового этапа работы является оценка роли магния в механизмах защиты организма от поврежде-

ния в условиях тяжелого стресса, воспаления, интоксикации и других неблагоприятных факторов, ассоциированных с многочисленными патологическими состояниями.

### Материалы и методы

Детально были изучены результаты современных клинических исследований, посвященных выяснению роли магния в организме человека и животных, особен-

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

ностей 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

При анализе информации мы прежде всего обратили внимание на **влияние магния на механизмы стресса** и стрессорные повреждения, поскольку именно эти аспекты являются наиболее актуальными для медицины неотложных состояний. Регуляция баланса магния изучена недостаточно. Однако сообщалось о гипомagneмии у пациентов в клинических ситуациях, когда повышен уровень циркулирующих катехоламинов, включая пациентов с острым инфарктом миокарда; у больных, переносящих кардиохирургические операции; в результате стресс-тестов на инсулининдуцированную гипогликемию. В условиях инфузий адреналина и  $\beta$ 2-адренергического агониста сальбутамола концентрация магния в плазме достоверно снижалась. В течение 1 часа после прекращения инфузии адреномиметиков концентрация магния в плазме к исходной не возвращалась. Уровень глюкозы в плазме крови в условиях инфузии адреналина значительно повышался, и при этом не было констатировано изменений содержания в плазме инсулина. Таким образом, предполагается, что адренергическая стимуляция способствует переходу магния из плазмы во внутриклеточный компартмент без участия инсулина [1]. Было показано, что острый стресс связан со снижением концентрации магния в плазме крови и увеличением его потерь с мочой [2]. Стресс усиливает выброс катехоламинов и кортикостероидов, которые увеличивают выживаемость животных, когда их жизни угрожает опасность. Когда существует дефицит магния, стресс увеличивает риск сердечно-сосудистого поражения, включая гипертензию, цереброваскулярные и коронарные спазмы и окклюзии, аритмии и внезапную сердечную смерть. В богатых обществах серьезный дефицит магния в пище встречается нечасто, но дисбаланс в питании, такой как высокое потребление жира и/или кальция, может усилить недостаток магния, особенно в условиях стресса. Адренергическая стимуляция липолиза может усилить дефицит магния за счет образования комплекса магния с высвобожденными жирными кислотами. Низкое соотношение Mg/Ca ассоциировано с увеличением высвобождения катехоламинов, что снижает уровень магния в тканях, особенно в миокарде. Стресс также способствует избыточному высвобождению или образованию факторов, синтезирующихся в результате метаболизма жирных кислот (тромбоксан) и эндотелинов, которые обладают сосудосуживающим действием и индуцируют агрегацию тромбоцитов, чаще всего через увеличение соотношения тромбоксана B2 и простагландина I2 (TxB2/PgI2), усиливая внутрисосудистую коагуляцию крови. Низкое соотношение Mg/Ca также напрямую способствует ускорению свер-

тывания крови, что усиливается избытком липидов через их мобилизацию во время адренергического липолиза. Жирные кислоты, образующиеся в результате адренергического липолиза, образуют недиссоциированное Mg-мыло, что еще больше усугубляет истощение магния. Аутоокисление катехоламинов приводит к образованию свободных радикалов, что объясняет усиление защитного действия антиокислительной системы с участием магния для предупреждения сердечных повреждений, вызванных катехоламинами и их окисленными метаболитами. Таким образом, стресс, будь он физический (например, напряжение, жара, холод, травма — случайная или хирургическая, ожоги) или эмоциональный (например, боль, беспокойство, возбуждение или депрессия), гипоксический респираторный (одышка, как при астме и респираторном дистресс-синдроме и др.) или циркуляторный (шок), всегда увеличивает потребность организма в магнии. Перемещение магния из внеклеточного во внутриклеточное пространство изначально играет защитную роль, чтобы уменьшить неблагоприятные эффекты стресса. Но продолжительное воздействие стрессовой гипомagneмии приводит к пагубным последствиям для здоровья [1, 3, 4]. Более того, стресс и гипомagneмия усиливают негативные эффекты друг друга. Что наиболее интересно, дефицит магния сам по себе не вызывает специфической патологии, но снижает устойчивость ко вторичному стрессу [4–6]. Мы еще раз повторяем данные первой части обзора, в которой сообщили, что при прицельном исследовании уровня магния в плазме крови более чем у 100 пациентов, поступавших в отделение политравмы в тяжелом и крайне тяжелом состоянии (с клиникой шока, острой дыхательной и церебральной недостаточности), в лаборатории у них никогда не обнаруживали концентрации магния в плазме выше 0,7 ммоль/л. Немедленное применение в составе жидкостной реанимации магnezальной терапии способствовало улучшению состояния больных [7–9].

Что касается механизмов действия, то магний влияет на ряд нейромедиаторных систем. Он подавляет высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, а также действует как антагонист глутаматного (N-метил-D-аспаратного, NMDA) рецептора и увеличивает обратный захват глутамата за счет стимуляции работы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, участвует в активации митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов [10–12]. Магний также препятствует поступлению кальция через потенциалзависимые каналы всех типов. Магний является агонистом А-типа рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и антагонистом рецепторов ангиотензина II. Магний ингибирует нейротрансмиссию, связанную с функцией протеинкиназы C, активируемой ионами кальция. Этот механизм способствует ослаблению сокращения сфинктеров гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, сфинктера уретры и мочевого пузыря, мускулатуры матки; уменьшению зрачковой и цилиарной констрикции, вазоконстрикции, бронхиальной констрикции; снижению агрегации тромбоцитов, продукции церебро-

спинальной жидкости; уменьшению секреции слюнных желез, слезных желез; снижению потоотделения, желудочной кислотной секреции [13–15]. Кроме того, магний ингибирует активность фосфорилирования киназы-3 гликоген-синтазы (GSK-3), увеличивает экспрессию нейротрофического фактора головного мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor, также «нейротропный фактор мозга») и усиливает путь связывания элемента ответа транскрипционного фактора CREB (cAMP response element-binding protein) через серотонинергическую систему. Эти механизмы связаны с антидепрессивной активностью иона магния [16]. Также появляется все больше доказательств того, что психологический стресс способствует окислительному стрессу, в основном за счет аутоокисления катехоламинов. Несколько исследований показали, что психологический стресс усугубляет агрессивность перекисного окисления липидов, увеличивает выработку маркеров окислительного повреждения ДНК и снижает антиоксидантную активность плазмы. Многим из этих процессов противодействует магний [3, 17].

В исследовании Cernak (2000) изучалось содержание магния, кальция и маркеров тяжести окислительного стресса в плазме крови у пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) в течение 7-дневного периода после травмы. Существенное снижение уровня двухвалентных катионов в плазме было обнаружено у пациентов с оценкой по шкале комы Глазго (ШКГ) 4–6 баллов сразу после ЧМТ и сохранялось в течение всего 7-дневного периода исследования. Аналогичные изменения в уровне магния, но не кальция присутствовали у больных с оценкой по ШКГ 13–15 баллов, а у пострадавших от взрывных повреждений — в течение 3 дней после травмы. Увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов и супероксид-анионов также наблюдалось после ЧМТ у всех пациентов. Отрицательная корреляция между балансом магния и величиной маркеров тяжести окислительного стресса наблюдалась у всех пациентов сразу после травмы, а у пациентов с оценкой по ШКГ 4–6 баллов сохранялась до конца периода наблюдения [18].

В работе Chiarello (2014) плацентарные клетки последовательно инкубировались в средах, содержащих различную концентрацию ионов кальция и магния. Инкубация с кальцием сопровождалась увеличением его внутриклеточной концентрации и активацией процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран, которая усиливалась по мере увеличения содержания кальция в инкубационной среде. Напротив, инкубация плацентарных клеток с магнием не приводила к активации свободнорадикальных процессов, хотя концентрация магния в клетках по мере увеличения его содержания в инкубационной среде также возрастала. Был сделан вывод, что повышенное содержание  $\text{Ca}^{2+}$  в мембранах за счет взаимодействия с отрицательно заряженными фосфолипидами может привести к дестабилизирующему эффекту мембранной структуры, подвергая углеводородные цепи жирных кислот воздействию свободных радикалов, а  $\text{Mg}^{2+}$  может оказывать стабилизирующее действие на

мембраны, препятствуя воздействию на них свободных радикалов [19].

Стрессор (физический или психологический) первоначально активирует ось «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» и вегетативную нервную систему. Активация этих систем приводит к высвобождению катехоламинов из симпатических нервов и мозгового вещества надпочечников, а также к высвобождению кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) и аргинин-вазопрессина из парвоцеллюлярных нейронов. Через несколько секунд аденокортикотропный гормон (АКТГ) секретируется передней долей гипофиза и стимулирует высвобождение глюкокортикоидов из коры надпочечников. КРФ является нейротрансмиттером, участвующим в координации эндокринных, вегетативных, поведенческих и иммунных реакций на стресс, и его введение вызывает стрессовые эффекты [20–22]. Магний прямо или косвенно взаимодействует с активностью ряда этих нейротрансмиттеров и нейрогормонов. Показано, что стимулированному глутаматом высвобождению КРФ противодействует добавление ионов магния в среду для инкубации. Магний стабилизирует связывание рецептора КРФ и прямо коррелирует с количеством рецепторов его связывания [13, 23]. С другой стороны, магний стимулирует  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу, что снижает чувствительность рецептора КРФ. Магний также снижает высвобождение АКТГ и модулирует чувствительность коры надпочечников к этому гормону. Поскольку интрацеребровентрикулярное введение ангиотензина II увеличивает секрецию АКТГ и аргинин-вазопрессина через КРФ, предполагается, что магний вызывает подавление активности оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники», по крайней мере частично, за счет антагонизма эффектов к ангиотензину II [13, 23, 24]. Интрацеребровентрикулярное введение раствора, имитирующего состав cerebrospinalной жидкости с низким содержанием магния, вызывало повышение секреции кортизола у кошек. В стрессовых обстоятельствах введение магния сульфата снижает высвобождение аргинин-вазопрессина, нейропептида, который играет важную роль в генерации эмоций и социальном поведении (агрессии) [1, 25, 26].

## Роль магния в клеточном ионном обмене

Способность магния ограничивать поток ионизированного кальция во внутриклеточное пространство хорошо известна [27, 28]. Однако магний участвует и в ограничении интенсивности целлюлярной трансминерализации, препятствуя поступлению в клетку ионов натрия. Первый механизм, обеспечивающий «откачивание» ионизированного натрия из клетки, обусловлен стимуляцией работы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы [13, 29, 30].

Второй механизм обусловлен непосредственным блокированием ионами магния натриевых каналов. Целью исследования Lin (1991) было определение с помощью макроскопического анализа тока, как внутриклеточные ионы магния влияют на натриевые каналы



нейронов млекопитающих. Сообщается, что проницаемость натриевых каналов уменьшается в зависимости от напряжения и концентрации за счет внутриклеточного ионизированного магния. Это приводит к общему снижению проводимости натриевой мембраны и выходящему наружу пиковому току натрия при больших положительных потенциалах. Блокировка натриевого потока внутриклеточным ионизированным магнием снижается при увеличении внутриклеточной или внеклеточной концентрации ионизированного натрия, что свидетельствует о том, что ионизированный внутриклеточный магний препятствует проникновению натрия, конкурентно занимая натриевые каналы [31]. Однако авторы, исследовавшие эти два механизма, указывают и на то, что чрезмерное увеличение концентрации внутриклеточного магния приводит к нарушению их функционирования.

Третьим механизмом является натриево-магниевый антипорт. Антипорт, который также называют «обменником», «эксченджером» и «контртранспортером», представляет собой мембранный белок, который участвует во вторичном переносе двух или большего количества разных молекул или ионов через фосфолипидную плазматическую мембрану в противоположных направлениях. При вторичном активном переносе один вид растворенного вещества движется по своему электрохимическому градиенту, позволяя другим видам двигаться против своего собственного электрохимического градиента. Это движение отличается от первичного активного транспорта, при котором все растворенные вещества перемещаются против градиента их концентрации, подпитываемого АТФ. В качестве примера антипорта часто приводят работу натриево-калиевого насоса, хотя специалисты в области клеточной физиологии избегают применять этот термин по отношению к  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазе. Гораздо чаще встречается термин «натриево-протонный антипорт» или « $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -эксченджер», который используют по отношению к белку, транспортирующему в клетку ионы натрия и экспортирующему из нее во внеклеточную жидкость протоны.  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -АТФаза транспортирует протон из цитоплазмы париетальной клетки в полость желудка через апикальную мембрану в обмен на ион калия, который она переносит внутрь клетки. Обменник  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , обнаруженный в плазматической мембране многих клеток, перемещает три иона натрия в одном направлении и один ион кальция — в другом [13, 32].

Большинство исследований функционирования  $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -антипорта выполнены Теодором Понтером. Клинический материал набирался в клинике Шарите. Антипорт  $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$  в эритроцитах обменивает 2 внеклеточных иона  $\text{Na}^+$  на 1 внутриклеточный ион  $\text{Mg}^{2+}$ . Признаки наличия работы  $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -антипорта обнаружены также в эритроцитах животных (крыс и кур), в лимфоцитах, тромбоцитах, асцитных опухолевых клетках Эрлиха, клетках HL60, в ацинарных клетках поджелудочной железы и слюнных желез, в гепатоцитах, клетках эпителия почечных канальцев, в эпителиальных рубцовых клетках, клетках гладких и скелетных

мышц, а также в кардиомиоцитах. Движущими силами в работе антипорта являются градиенты концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Mg}^{2+}$ . Антипорт может работать в обоих направлениях. То есть магний может теряться из внутриклеточного пространства в обмен на натрий, но также и вытеснять натрий из клеток, в зависимости от электролитного состава инкубационной среды. Другие ионы со степенью окисления +2 также могут обмениваться на магний в соотношении 1 : 1. Но нет данных о том, что антипорт обменивает ионы  $\text{Mg}^{2+}$  на ионы  $\text{Ca}^{2+}$ . Антипорт  $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$  ингибируется амилоридом, хинидином и имипрамином и активируется хлоридами. Внесение в инкубационную среду нитратов (натрия нитрата) и тиоцианата также угнетало работу антипорта и отток из клеток ионов  $\text{Mg}^{2+}$ . Возможен независимый от ионов  $\text{Na}^+$  отток ионизированного магния из клетки под влиянием ацетилхолина. Но этот механизм не признан в качестве специфической работы антипорта. Отток ионов  $\text{Mg}^{2+}$  из клеток увеличивается по мере нарастания концентрации несвязанного ионизированного магния в протоплазме, а именно в условиях дефицита АТФ, поскольку внутриклеточный ионизированный магний чаще всего связан с АТФ. До сих пор не определено главное назначение  $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -антипорта. Наиболее вероятным объяснением наличия этого механизма является жесткое поддержание нормальной концентрации свободного внутриклеточного ионизированного магния. Обсуждается возможность участия нарушений работы  $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -антипорта в патогенезе артериальной гипертензии. Кроме того,  $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -антипорт может служить дополнительным механизмом защиты клеток от перегрузки протонами, усиливая надежность функционирования  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -эксченджера. Учитывая, что гидратированные ионы  $\text{Mg}^{2+}$  обладают по сравнению с другими ионами наиболее значительными размерами, они достаточно прочно могут удерживаться во внутриклеточном пространстве, не позволяя проникать в него посторонним опасным химическим субстанциям (например, солям тяжелых металлов) и блокируя потерю из клеток ионов калия, т.е. выполняя роль своеобразного мембранного замка [33–38].

Потеря организмом магния и формирование гипомagneмии достаточно часто бывают ассоциированы с развитием гипокалиемии. Указанный факт не является неожиданным, поскольку оба эти иона накапливаются преимущественно во внутриклеточной жидкости, а значит, должны совместно теряться из клетки при критических состояниях, сопровождающихся энергетическим дефицитом. Но гипокалиемия может быть вторичной по отношению к гипомagneмией. Механизм гипокалиемии, вызванной гипомagneмией, связан с внутренними биофизическими свойствами почечных наружных медулярных калиевых каналов, опосредующих секрецию ионов  $\text{K}^+$  в толстой части восходящего колена петли Генле и дистальном нефроне. Эти каналы имеют большую внутреннюю проводимость для ионов калия, чем внешнюю проводимость при отрицательных мембранных потенциалах (если внешняя и внутренняя концентрации ионов  $\text{K}^+$  эквивалентны).

Механизм этой дифференциальной проводимости является результатом связывания и последующего цитоплазматического блокирования движения ионов  $K^+$  наружу (в полость канальцев) цитоплазматическим магнием и полиаминами. Уменьшение содержания внутриклеточного магния (в отсутствие полиаминов) приводит к уменьшению калиевой реабсорбции. Таким образом, снижение внутриклеточной концентрации магния в толстой части восходящего колена петли Генле и в клетках собирающего протока приводит к увеличению секреции  $K^+$  и росту его почечных потерь.

Дефицит магния также может вызвать гипокальциемию, поскольку они взаимосвязаны. Снижение содержания магния вызывает нарушение образования магнийзависимой аденилциклазы циклического аденозинмонофосфата, что снижает высвобождение паратиреоидного гормона. В свою очередь, уровень кальция также снижается, поскольку паратгормон регулирует уровень кальция [29, 39, 40].

Введение пациентам, находящимся в состоянии гиповолемического шока при политравме, 25% раствора магния сульфата в физиологическом растворе из расчета  $0,35 \pm 0,05$  мл/кг (обычно 1 ампулу 10 мл 25% раствора  $MgSO_4$  добавляли к 200 мл физиологического раствора и рассчитанное количество магния вводили внутривенно струйно) приводило к быстрому вытеснению из плазмы крови по правилу Гембла ионов калия, натрия и хлоридов, но достоверно не влияло на концентрацию ионов кальция. Такой гипертонический раствор использовался для ускорения эффекта жидкостной объемной ресусцитации вместо скомпрометированных гипертонических растворов натрия хлорида [41, 42].

## Влияние магния на механизмы воспаления

В современных источниках научной информации пока отсутствуют результаты исследований, согласно которым можно уверенно утверждать, что магниевая терапия обеспечивает противовоспалительный эффект при различных заболеваниях и патологических состояниях. Но в большинстве известных исследований выявлено, что дефицит магния в организме может действительно оказывать неблагоприятное влияние на течение этих процессов и устранение гипомagneмии достоверно улучшает результаты лечения [43–45].

В исследовании Muroi (2012) рассматривалась проблема у пациентов с аневризмальными субарахноидальными кровоизлияниями (САК). Теоретически терапия высокими дозами сульфата магния должна давать сосудистые и нейропротекторные преимущества, и поэтому в настоящее время проводится ее оценка. Интенсивность воспалительного ответа после САК связана с исходом. Целью исследования была оценка возможной связи между воспалительным ответом и терапией  $MgSO_4$ , поскольку магний обладает противовоспалительными свойствами. У 15 пациентов с САК уровень воспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости и периферической крови определялся ежедневно с помощью иммуноферментного анализа

с 4-го по 12-й день. Восемь пациентов получали только стандартную терапию, и семь пациентов получали дополнительно высокие дозы  $MgSO_4$ . Уровень  $Mg^{2+}$  в сыворотке крови в группе 2 был значительно выше по сравнению с 1-й группой:  $0,90 \pm 0,01$  ммоль/л против  $1,48 \pm 0,04$  ммоль/л;  $p < 0,001$ . Уровень интерлейкина-6 (IL-6) в спинномозговой жидкости был значительно ниже в группе 2 по сравнению с группой 1:  $11\,079 \pm 1277$  пг/мл против  $6680 \pm 989$  пг/мл;  $p = 0,021$ . Тенденция к более низким системным уровням IL-6 в плазме крови была также обнаружена в группе 2:  $104 \pm 21$  пг/мл против  $58 \pm 7$  пг/мл;  $p = 0,052$ . Системные уровни IL-1 были значительно ниже во 2-й группе:  $0,66 \pm 0,11$  пг/мл против  $0,15 \pm 0,01$  пг/мл;  $p < 0,001$ . При этом уровни IL-1 в цереброспинальной жидкости не различались. Уровни фактора некроза опухоли не различались между двумя группами. Хотя в 2-й группе было больше пациентов с благоприятным исходом, разница не была статистически значимой, вероятно, из-за небольшого размера выборок. Результаты указывают на подавление высвобождения воспалительных цитокинов, в частности IL-6, у пациентов, получавших высокие дозы  $MgSO_4$ , и перспективу дальнейших исследований влияния  $Mg^{2+}$  на воспалительный сигнальный путь при церебральной ишемии после САК [46].

В работе Xia (2017) исследовали влияние воспалительного эффекта хирургических шовных магниевых скобок высокой чистоты в ректальных анастомозах с помощью экспрессии репортерного гена люциферазы *in vivo* у трансгенных мышей, с окрашиванием гематоксилин-эозином, иммуногистохимией и вестерн-блоттингом. Материалы на основе магния являются многообещающими биоразлагаемыми имплантатами, хотя влияние магния на воспаление изучено мало. Как и ожидалось, сильное опосредованное IL-1 $\beta$  воспаление и инфильтрация наблюдались через 1 день после сшивания ректальных анастомозов с помощью высокочистого магния или титана. Однако через 4–7 дней после операции инфильтрация и другие признаки воспаления уменьшились более значительно в тканях, сшитых с помощью высокочистых магниевых штапелей. Это быстрое уменьшение воспаления было подтверждено иммуногистохимическим анализом через определение IL-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Вестерн-блоттинг также показал, что снижение воспалительной реакции связано с подавлением передачи сигналов TLR4/NF- $\kappa$ B. В совокупности результаты предполагают, что высокочистые магниевые хирургические скобки подавляют воспалительную реакцию при накладывании ректальных анастомозов [47].

В обзоре Castiglioni (2017) указывается, что гипомagneмия способствует активации процессов свободнорадикального окисления (СРО), увеличению продукции пероксинитрита, нарушению местных защитных механизмов в кишечнике в результате нарушения микробиоты, активации фосфолипазы A2, следствием чего является избыточная продукция воспалительных эйкозаноидов и патологическое повышение проницаемости сосудистой стенки. Активация процессов СРО происходит при гипомagneмии, преимущественно

через механизм гиперпродукции ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ). Этим процессам противостоят противовоспалительные простагландины и IL-10 [48].

В работе Hu (2018) установлено, что дефицит магния увеличивает выработку провоспалительных цитокинов, и это постоянно сопровождается сенсibilизацией нейтрофилов, макрофагов и эндотелиальных клеток. Изучена способность магния регулировать поляризацию макрофагов и вызванное ими воспаление с активацией липополисахаридом (ЛПС) и интерфероном- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) или без нее. Исследователи также выяснили, влияет ли это воздействие на ингибирующие функции активированного макрофагального индуцированного воспаления на регенерацию хряща. Результаты показали, что магний ингибирует активацию макрофагов, о чем свидетельствует значительное снижение процента CCR7-положительных клеток, в то время как процент CD206-положительных клеток снизился в меньшей степени. После применения магния активация продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов снижалась на уровне мРНК, а уровень некоторых цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-10) снижался в супернатанте клеток при добавлении магния. Более того, магний уменьшал ядерную транслокацию и фосфорилирование NF- $\kappa\text{B}$ , препятствуя его активации. В итоге сделан вывод, что магний усиливает хондрогенную дифференцировку и устраняет побочные эффекты воспаления, вызванного активированными макрофагами [49].

Изоглицирризинат магния, новое молекулярное соединение, извлеченное из корня солодки, обладает большей противовоспалительной активностью и способностью защищать печень, чем глицирризин и  $\beta$ -глицирризиновая кислота. В исследовании Xie (2019) изучали противовоспалительный эффект и потенциальный механизм воздействия изоглицирризината магния на обработанные ЛПС клетки RAW264.7. Препарат магния подавлял индуцированную ЛПС продукцию провоспалительных медиаторов и ферментов в обработанных ЛПС клетках RAW264.7, включая TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, NO, и активность индуцибельной синтазы оксида азота. Генерация активных форм кислорода в обработанных ЛПС клетках RAW264.7 также была снижена. Изоглицирризинат магния ослаблял транслокацию NF- $\kappa\text{B}$  путем ингибирования и одновременно ингибировал ЛПС-индуцированную активацию митоген-активируемой протеинкиназы. Взятые вместе, эти результаты говорят о том, что изоглицирризинат магния подавляет воспаление, блокируя пути передачи сигналов NF- $\kappa\text{B}$  и митоген-активируемой протеинкиназы и подавляя генерацию активных форм кислорода и медиаторов воспаления [50].

Сульфат магния широко используется для нейропротекции плода при преждевременных родах, но механизм его действия все еще плохо изучен. Рецептор P2X7 (P2X7R) необходим для секреции IL-1 $\beta$  и может блокироваться двухвалентными катионами, такими как ионы магния, и его собственным антагонистом, например бриллиантовым синим G. В работе Ozen (2020) стремились определить, может ли  $\text{MgSO}_4$  во вре-

мя воспаления блокировать секрецию эндотелиального IL-1 $\beta$  в модели *in vitro*. Воспаление индуцировалось ЛПС и (4-бензоилбензоил)-аденозин-5'-трифосфатом. Продемонстрировано, что  $\text{MgSO}_4$  эффективен в блокировании IL-1 $\beta$ -опосредованного воспаления в культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека как в фазе инициации, так и в фазе распространения воспаления.  $\text{MgSO}_4$  оказывает противовоспалительный эффект путем подавления мембранного цитоплазматического пуринергического P2X7R-рецептора [51].

Окислительный стресс усугубляется у гемодиализных пациентов несколькими факторами, включая уремическую среду и использование диализных жидкостей. Поскольку магний играет ключевую роль в модулировании иммунной функции и снижении окислительного стресса, в работе Vida (2020) стремились оценить, может ли повышение концентрации магния в различных диализных жидкостях защитить от окислительного стресса иммунокомпетентные клетки *in vitro*. Низкая концентрация магния (менее 0,5 ммоль/л) была ассоциирована с активацией процессов СРО и продукции малонового диальдегида. Создание высокой концентрации магния в диализных жидкостях (1,25–2,0 ммоль/л) способствовало защите от окислительного стресса, на что указывало снижение уровня активных форм кислорода и концентрации малонового диальдегида [52].

Связь между дефицитом магния и воспалением в научных сообщениях подчеркивается уже на протяжении десятилетий, и эта связь неоднократно изучалась. Пониженный уровень магния приводит к активации воспаления, а повышенный — подавляет воспалительную реакцию. Уже хорошо известно, что при сердечной недостаточности концентрация магния в плазме тесным образом обратно коррелирует с уровнем С-реактивного белка и TNF- $\alpha$ . Снижение уровня магния в плазме связано с повышенным содержанием хемоаттрактантного белка 1 моноцитов (MCP-1). В исследованиях на животных диета с низким содержанием магния способствует увеличению синтеза интерлейкинов и содержания в крови IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 и MCP-1. Умеренный дефицит магния (при его поступлении в организм в количестве ~50 % от потребности) связан с повышенным уровнем TNF- $\alpha$ , окислительным стрессом и большим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Активация протеинкиназы C, вызванная дефицитом магния, по-видимому, способствует синтезу и высвобождению цитокинов [53–55].

Определены по меньшей мере 7 механизмов активации системного воспаления в условиях дефицита магния. Среди них: 1) индукция способствующего воспалению окислительного стресса; 2) активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; 3) ослабление ингибирования кальциевых каналов и перегрузка клеток кальцием; 4) активация фагоцитов; 5) ослабление антагонизма магния в отношении NMDA-рецепторов с последующим эффектом эксайтотоксичности и гиперпродукции провоспалительной субстанции P; 6) активация передачи сигналов NF- $\kappa\text{B}$  и усиление транскрипции цитокинов и провоспалительных ге-

нов; 7) снижение уровня противовоспалительных медиаторов, таких как NO, липоксина, резолвины и протектины. Низкое содержание магния увеличивает окислительную активность нейтрофилов, в то время как высокое содержание магния значительно снижает продукцию оксидрадикалов у крыс и полиморфно-ядерных клеток у человека. Примирующую способность фагоцитов было предложено рассматривать как механизм иммуновоспалительных процессов, вызванных дефицитом магния [53, 56, 57].

## Роль магния в процессах детоксикации

Ни один протокол детоксикации не будет полным без применения магния. Магний очень важен для эффективного выведения токсических веществ из организма. Каждое химическое вещество, выводимое из организма, обменивается на пропорциональное количество магния. Кроме того, магний необходим для адекватного производства глутатиона, который обеспечивает мощнейший механизм детоксикации на клеточном уровне и уменьшает свободнорадикальные повреждения. Также магний необходим для удаления из организма ртути, свинца, цинка и мышьяка, которые он вытесняет из органов и тканей. Когда магния в организме достаточно, витамины группы В работают лучше, а градиенты клеточных протонов позволяют митохондриальным «электростанциям» обеспечивать адекватную энергопродукцию. В условиях дефицита магния организм подвергается большей тяжести свободнорадикальных повреждений, индуцированных наличием в нем токсичных металлов. Магний защищает мозг от воздействия таких токсичных металлов, как алюминий, кадмий, свинец, ртуть и никель. Низкий уровень магния в мозге позволяет токсичным металлам проникать в клетки мозга, что может иметь такие последствия, как эпилепсия, болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Для увеличения поглощения магния и улучшения его доставки в клетки препараты магния рекомендуют комбинировать с применением цитрата холина. Обычный магний часто не всасывается эффективно, особенно у людей с нарушенным пищеварением и хроническими заболеваниями в старческом возрасте. Эти люди больше всего нуждаются в поддержке, которую обеспечивает магний. Поглощение магния клетками влечет за собой энергетически зависимый этап, который усиливается добавлением холина [58–60].

В исследовании Voujelben (2018) изучалось влияние кадмия на активацию процессов СРО у крыс. Кадмий накапливался в печени, почках и семенниках. В гомогенатах ткани этих органов обнаружено значительное увеличение содержания малонового диальдегида. В сыворотке крови имело место снижение уровня  $\alpha$ -токоферола и ретинола. В плазме крови обнаружено увеличение активности супероксиддисмутазы. Применение магния сульфата приводило к уменьшению накопления кадмия в печени, почках и семенниках и снижению в них содержания малонового диальдегида. Одновременно возрастала концентрация  $\alpha$ -токоферола и ретинола, снижалась активность супероксиддисмутазы [61].

Ранее было проведено исследование Djukić-Ćosić (2007), в котором изучалось протективное действие магния в условиях кадмиевой интоксикации у мышей. Изучалось содержание глутатиона в тех органах, которые более всего накапливают кадмий. Острая интоксикация кадмием значительно снизила содержание глутатиона в печени через 4, 6 и 12 часов после введения кадмия и увеличила содержание глутатиона в почках через 12, 24 и 48 часов, но не вызвала значительных изменений содержания глутатиона в семенниках. Предварительная обработка магнием уменьшала наблюдаемые изменения содержания глутатиона в почках и печени. Терапия магнием оказала положительный эффект не только в условиях острой интоксикации кадмием, но и при его длительном введении [62].

Антиоксидантный эффект магниальной терапии присутствует не только при отравлениях тяжелыми металлами. Токсичность монооксида углерода (СО) в первую очередь обусловлена системной гипоксией, вызванной нарушением доставки кислорода. Исследования показывают, что СО может значительно активировать перекисное окисление липидов в головном мозге и обусловленные активацией лейкоцитов воспалительные изменения. Исследование Yavuz (2013) ставило целью выяснить, может ли сульфат магния предотвратить или уменьшить перекисное окисление липидов мозга, вызванное токсичностью СО, у крыс. Уровень малонового диальдегида после вдыхания СО был повышен в группе животных, получавших физиологический раствор, и снижался при введении магния сульфата. Активность супероксиддисмутазы снизилась в группе с применением физиологического раствора и увеличилась в группе, где применялся  $MgSO_4$ . Активность каталазы увеличивалась в группе применения физиологического раствора и снижалась в группе лечения  $MgSO_4$ . Активность глутатионпероксидазы была низкой в группе животных, получавших физиологический раствор, и увеличивалась в группе, где применяли  $MgSO_4$ . Отравление СО причинило значительный ущерб, выявляемый в течение первых 6 часов от начала вдыхания ядовитого газа. Защитный эффект сульфата магния при окислительном повреждении также был выявлен в течение первых 6 часов [63].

Констатировано достоверное снижение продукции эндогенного СО в организме пострадавших с тяжелой политравмой в состоянии шока под влиянием включения в состав жидкостной реанимации гипертонического раствора магния сульфата в физиологическом растворе, а также у пациентов с торакальной травмой с легочной контузией, осложненной формированием синдрома острой бронхолегочной дыхательной недостаточности [64, 65].

Предположена и экспериментально показана эффективность магниальной терапии при токсическом воздействии фосфорорганических соединений (ФОС) [66, 67]. В работе Ajilore (2018) *in vitro* изучено действие хлорпирифоса на активность холинэстеразы,  $Na^+/K^+$ -АТФазы и  $Ca^{2+}$ -АТФазы в крови доноров без введения в нее магния, а также в условиях применения магния

хлорида. Результаты показали, что хлорпирифос значительно ( $P < 0,05$ ) снижает активность холинэстеразы как в плазме, так и в эритроцитах. Активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы эритроцитов также была значительно ( $P < 0,05$ ) снижена хлорпирифосом, в то время как магния хлорид противодействовал эффектам хлорпирифоса со значительным ( $P < 0,05$ ) повышением активности холинэстеразы,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы. Ученые пришли к выводу, что магния хлорид нейтрализует эффекты хлорпирифоса, способствуя нормальной активности АТФазы и ингибируя высвобождение ацетилхолина из клетки [68].

Лечение острых отравлений фосфорорганическими или карбаматными инсектицидами часто оказывается неэффективным, и от них ежегодно умирают десятки тысяч человек. Исследователи во главе с Brvar (2018) провели метаанализ результатов исследований, посвященных применению  $\text{MgSO}_4$  или препаратов, блокирующих кальциевые каналы, в комплексном лечении таких пациентов, чтобы уменьшить высвобождение ацетилхолина в холинергических синапсах. Доклинические исследования на грызунах показали пользу лечения препаратами, блокирующими кальциевые каналы, в отношении смертности, если их вводили до или вскоре после воздействия ФОС, в дополнение к атропину и/или оксиму. У свиней применение  $\text{MgSO}_4$  после отравления фосфорорганическими инсектицидами снижает холинергическую стимуляцию и тяжесть холинергического синдрома. Следует отметить, что  $\text{MgSO}_4$  дополнительно подавлял активность бутирилхолинэстеразы в сыворотке в одном исследовании на крысах. Результаты клинических исследований, в которых препараты, блокирующие кальциевые каналы, и  $\text{MgSO}_4$  использовались для лечения сердечных аритмий и гипертонических сокращений матки у пациентов, отравленных ФОС, показали реверсию воздействия фосфорорганических инсектицидов на нервно-мышечные соединения под влиянием  $\text{MgSO}_4$ . При сравнении результатов клинических исследований выявлено, что только четыре из восьми исследований были рандомизированными и контролируемые; все исследования были посвящены применению  $\text{MgSO}_4$  и имели значительный риск систематической ошибки. В их число был включен 441 пациент, из которых 239 пациентов получали  $\text{MgSO}_4$ , 202 пациента составили контрольную группу. Объединенные отношения шансов при использовании  $\text{MgSO}_4$  для снижения смертности и для снижения потребности в интубации и вентиляции во всех восьми исследованиях составили 0,55 (95% доверительный интервал (ДИ) — 0,32–0,94) и 0,52 (95% ДИ 0,34–0,79) соответственно. Однако результаты более качественных рандомизированных контролируемых исследований III фазы, дающих более консервативные оценки, были неоднородными. Хотя небольшое исследование с увеличением дозы показало пользу от более высоких доз  $\text{MgSO}_4$ , в большинстве исследований не было доказательств эффекта дозы. О побочных эффектах сообщалось редко: 11,1 % пациентов в рандомизированных контролируемых испытаниях, получавших самую высокую дозу  $\text{MgSO}_4$ ,

требовали прекращения инфузии из-за гипотензии. Как доклинические, так и клинические данные свидетельствуют о том, что  $\text{MgSO}_4$  и препараты, блокирующие кальциевые каналы, могут быть многообещающими дополнительными препаратами для лечения пациентов с острыми отравлениями ФОС. Однако в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать их использование. Для получения необходимых доказательств нужны крупные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования, в которых будут тестироваться препараты, блокирующие кальциевые каналы, и  $\text{MgSO}_4$ , с тщательной идентификацией инсектицидов и объективной оценкой суррогатных маркеров токсичности, включая активность бутирилхолинэстеразы [69].

Положительный эффект препаратов магния при дигиталисной интоксикации хорошо известен [70].

**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. Tejero-Taldo 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<sup>2+</sup> 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*. 2<sup>nd</sup> 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*. 5<sup>th</sup> ed. 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., Marin R., Proverbio F., Benzo Z., Botana D., Abad C. Effect of Hypoxia on the Calcium and Magnesium Content, Lipid Peroxidation Level, and Ca<sup>2+</sup>-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. Shimosawa 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://europemc.org/article/med/1647946>.
32. *Cell Physiology Source Book*. 4<sup>th</sup> ed. *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<sup>+</sup>/Mg<sup>2+</sup> 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 Mg<sup>2+</sup>. *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 Mg<sup>2+</sup> 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<sup>+</sup>/Mg<sup>2+</sup> antiport in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats: role of Mg<sup>2+</sup> 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<sup>+</sup>/Mg<sup>2+</sup> antiport in rat erythrocytes by intracellular Cl<sup>-</sup>. *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 Mg<sup>2+</sup> efflux and Mg<sup>2+</sup> 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. Grogossian 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 магnezіальної 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. Inflamm. 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.0b013e3181aee4d.
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- $\kappa$ B 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 Sequeira 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. Almozni-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- $\kappa$ B, cytokines, ceramide salvage sphingolipid pathway and PKC-zeta. 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 $\kappa$ B. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010, Nov. 1802(11). 952-8. DOI: 10.1016/j.bbadis.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., Auget 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., Maličević 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., Лизозуб К.И., Лизозуб 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., Скоропліт 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/prp2.401.

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. Sellar 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 19.07.2021

Рецензировано/Revised 02.08.2021

Принято в печать/Accepted 06.08.2021 ■

S.V. Kursov, V.V. Nikonov, O.V. Biletskyi, O.E. Feskov, S.M. Skoroplit  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

MNPE "O.I. Meschchaninov Kharkiv Clinical Emergency Hospital" of the Kharkiv Regional Council, Kharkiv, Ukraine

### Physiology of magnesium metabolism and the use of magnesium in intensive care (part 2)

**Abstract.** In the second part of the review, aspects of changes in magnesium metabolism under conditions of severe stress, mechanisms of anti-stress protection of the body with the participation of magnesium, features of magnesium participation in water-electrolyte metabolism at the cellular level, the anti-inflammatory effect of magnesium and the role of magnesium in the processes of detoxification of the body in acute poisoning with certain poisons are considered. The main mechanisms of the body's magnesium defence are to suppress the mechanisms of oxidative stress by limiting the production of stress hormones, the intake of ionized calcium and sodium into cells with a decrease in the severity of transmineralization and sodium retention in the body, suppressing the action of factors that initiate the development of inflammation and reducing the production of pro-inflammatory mediators, in blocking and protecting glutamate receptors. Magnesium therapy can help keep effective energy production in the body in critical conditions by maintaining the functioning of the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, the work of the

$\text{Na}^+/\text{H}^+$ -exchanger, helping reduce the severity of cellular acidosis. The mechanisms of functioning and the prescription of the sodium-magnesium antiporter are discussed. Hypertonic solutions of magnesium sulfate are being injected at a high rate to create the effect of rapid low-volume fluid resuscitation, thereby eliminating the dangerous effects of severe hyperchloremia and hypernatremia that occur when using hypertonic sodium chloride solutions. In toxicology, magnesium preparations are used to protect the body when exposed to heavy metals, organophosphorus compounds. They also help reduce the severity of oxidative stress caused by heavy metals, inhibit excess production of endogenous carbon monoxide, and limit free radical damage in its pathological effect. During detoxification, magnesium prevents depletion of the antioxidant system by helping maintain sufficient levels of glutathione and other antioxidants in cells.

**Keywords:** magnesium; water-electrolyte metabolism; hypomagnesemia; intensive care; magnesium therapy; stress; inflammation; intoxication; free radical oxidation; review

Курсов С.В., Ніконов В.В., Білецький О.В., Феськов О.Е., Скоропліт С.М.  
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

### Фізіологія обміну магнію та застосування магnezії в інтенсивній терапії (частина 2)

**Резюме.** У другій частині огляду розглядаються аспекти змін магнієвого обміну в умовах важкого стресу, механізми анти-стресового захисту організму за участю магнію, особливості участі магнію у водно-електролітному обміні на рівні клітини, протизапальний ефект магнію і його роль у процесах детоксикації організму при гострих отруєннях деякими отрудами. Основні механізми магнієвого захисту організму полягають у пригніченні механізмів окисного стресу за рахунок обмеження продукції стресових гормонів, обмеження надходження до клітин іонізованого кальцію і натрію зі зменшенням тяжкості трансмінералізації і затримки натрію в організмі, у пригніченні дії факторів, що ініціюють розвиток запалення, і в зменшенні продукції прозапальних медіаторів, у блокуванні та захисті глутаматних рецепторів. Магnezіальна терапія може сприяти збереженню ефективної енергетичної продукції в організмі при критичних станах за рахунок підтримки функціонування  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази, підтримки роботи  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -ексченджера, сприяючи зменшенню тяжкості клітинного ацидозу. Обгово-

рюється механізм функціонування та призначення натрієво-магнієвого антипорту. Гіпертонічні розчини магнію сульфату вводять у високому темпі для створення ефекту швидкої малооб'ємної рідинної ресусцитації, виключаючи тим самим небезпечні ефекти тяжкої гіперхлоремії і гіпернатріємії, що виникають при застосуванні гіпертонічних розчинів натрію хлориду. У токсикології препарати магнію використовуються для захисту організму при впливі важких металів, фосфорорганічних сполук. Вони також перешкоджають окисному стресу, який створюють важкі метали, сприяють зменшенню продукції ендogenous монооксиду вуглецю і обмежують вільнорадикальні пошкодження при його патологічному впливі. При детоксикації магній попереджає виснаження антиоксидантної системи, сприяючи збереженню в клітинах достатнього рівня глутатіону та інших антиоксидантів.

**Ключові слова:** магній; водно-електролітний обмін; гіпомагnezія; інтенсивна терапія; магnezіальна терапія; стрес; запалення; інтоксикація; вільнорадикальне окислення; огляд



УДК 612.216.2:615.816.2:616.831-001.31

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242324>

Кріштафор Д.А., Клигуненко О.М., Кравець О.В., Єхалов В.В., Лященко О.В.  
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

## Вентиляція легень у хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою: огляд сучасних рекомендацій

**Резюме.** Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є найпоширенішою групою травм у постраждалих, які надходять до відділень невідкладної допомоги. До 20 % пацієнтів з ушкодженням головного мозку потребують ендотрахеальної інтубації та механічної вентиляції легень, тривалість якої вірогідно довші, ніж у пацієнтів не неврологічного профілю. У таких пацієнтів вища частота розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому та вентилятор-асоційованої пневмонії, а відлучення від респіратора та екстубація супроводжуються значними труднощами. При цьому пацієнти з ЧМТ часто виключаються з рандомізованих досліджень, а міжнародні керівництва з лікування тяжкої ЧМТ не викладають чітких рекомендацій щодо стратегій вентиляції. Аналіз літературних джерел дозволив виділити сучасні принципи респіраторної підтримки при тяжкій ЧМТ, які включають: інтубацію трахеї при оцінці за шкалою коми Глазго  $\leq 8$  балів; ранню механічну вентиляцію; підтримання  $PaO_2$  у межах 80–120 мм рт.ст. ( $SpO_2 \geq 95\%$ ),  $PaCO_2$  — 35–45 мм рт.ст.; дихальний об'єм  $\leq 8$  мл/кг; частоту дихання  $\approx 20$ /хв;  $PEEP \geq 5$  см  $H_2O$ ; піднесення на  $30^\circ$  головний кінець ліжка; седацию при поганій синхронізації з респіратором; відлучення від респіратора через застосування допоміжних режимів вентиляції; екстубацію при досягненні 3 балів за шкалою VISAGE; ранню (до 4 діб) трахеостомію при прогнозованих труднощах з екстубацією.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма; респіраторна підтримка; механічна вентиляція легень; огляд

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є найпоширенішою групою травм у постраждалих, які надходять до відділень невідкладної допомоги. Ізольована ЧМТ зустрічається лише у 19–30 % випадків, а у 70–81 % вона супроводжується ушкодженнями інших анатомічних ділянок. Залежно від рівня надання медичної допомоги на догоспітальному етапі помирають від 28 до 76 % пацієнтів з тяжкою ЧМТ: фактично близько 90 % догоспітальних смертей від травми пов'язані з несумісною з життям ЧМТ. У загальній структурі летальності від травм частка ЧМТ становить 68 %. У пацієнтів, які вижили, часто залишаються неврологічні розлади, що впливають на їх робочу та соціальну активність та можуть призводити до інвалідності [1–3].

У 70–80 % випадків ЧМТ має легкий ступінь тяжкості, у 8–15 % — середній та у 5–10 % — тяжкий [1, 2].

Тяжка ЧМТ клінічно визначається пригніченням свідомості до 8 та нижче балів за шкалою коми Глазго. Такі пацієнти не здатні виконувати прості команди, навіть після стабілізації дихання та кровообігу [1]. Через пригнічення ковтального та кашльового рефлексів значно зростає ризик аспірації, що потребує протекції дихальних шляхів. Крім того, порушується здатність дихального центру реагувати на зміни метаболічних потреб мозку, що призводить до центральних розладів дихання та неспроможності організму підтримувати нормальний газовий склад крові, навіть якщо самостійне дихання збережене [4]. У таких пацієнтів нерідко спостерігаються патологічні ритми дихання з транзиторними періодами апное. Протягом перших діб після травми гіпоксемія та гіпо/гіперкапнія призводять до вторинних ушкоджень головного мозку, що погір-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2021

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

Для кореспонденції: Кріштафор Дар'я Артурівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: shredderine@gmail.com, тел. +38(066)4078484.

For correspondence: Daria Krishtafor, PhD in Medicine, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: shredderine@gmail.com, phone +38(066)4078484.

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

Таблиця 1. Розрахунок  $PaO_2$  за  $SpO_2$  (Madan A., 2017) [18]

$SpO_2$	Розрахунок $PaO_2$	Діапазон $PaO_2$
100–90 %	$PaO_2$ знижується на 4 мм рт.ст. на кожний 1 % $SpO_2$	100–60 мм рт.ст.
90–80 %	$PaO_2$ знижується на 1,5 мм рт.ст. на кожний 1 % $SpO_2$	60–45 мм рт.ст.
< 80 %	Розділити $SpO_2$ на 2, щоб отримати $PaO_2$	≤ 40 мм рт.ст.

ше прогноз [5]. Також слід брати до уваги можливе тяжке психомоторне збудження, яке потребує глибокої седації [6]. Як наслідок, 20 % пацієнтів з ушкодженням головного мозку потребують ендотрахеальної інтубації та вентиляції легень [7].

Ушкоджений мозок запускає каскад змін у механіці дихальної системи, таких як підвищення пружності та резистансу дихальних шляхів. Ушкодження мозку призводить до системної запальної відповіді, при якій запальні клітини мігрують у тому числі й до дихальних шляхів та альвеолярних просторів. Нейрогенний набряк легень, викид нейротрансмітерів або побічні ефекти нейропротекторів також є додатковими потенціальними механізмами ушкодження легень [8, 9].

Обсерваційні дослідження показують, що тривалість механічної вентиляції у пацієнтів з тяжкою ЧМТ вірогідно довша, ніж у пацієнтів неневрологічного профілю [10–12]. Хоча постраждали з ЧМТ зазвичай надходять до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) без ознак ушкодження легень, вищеописані патофізіологічні зміни та довші строки вентиляції призводять до підвищеного ризику гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП), що, зі свого боку, подовжує строки лікування у ВІТ і стаціонарі та збільшує летальність [8, 10, 12]. ГРДС розвивається у 10–30 % постраждалих із тяжкою ЧМТ, ВАП — у 20–45 % [7]. Стратегію вентиляції таких пацієнтів ускладнюють також труднощі з відлученням від респіратора та екстубацією [13, 14]. При цьому пацієнти з ЧМТ часто виключаються з рандомізованих досліджень, а міжнародні керівництва з лікування тяжкої ЧМТ не викладають чітких рекомендацій щодо стратегій вентиляції.

Сучасна стратегія протективної вентиляції легень при ГРДС передбачає пермісивну гіпоксемію. Кисень проявляє токсичність до тканини легень, якщо застосовується у високих концентраціях ( $FiO_2 > 60\%$ ) протягом тривалого часу (> 24 годин) при нормальному атмосферному тиску [15]. З метою протекції легень при ГРДС цільові рівні  $PaO_2$  та  $SaO_2/SpO_2$  знижують так, щоб не допустити тканинної гіпоксії, але водночас мінімізувати токсичну дію високих концентрацій кисню [16, 17]. Це передбачає підтримання  $SpO_2$  не нижче 82–88 %, що приблизно відповідає  $PaO_2$  48–57 мм рт.ст. [17, 18]. Для приблизного розрахунку відповідності  $SpO_2$  та  $PaO_2$  можна використовувати метод А. Madan (табл. 1).

Але при ураженні мозку гіпоксії потрібно уникати, оскільки вона викликає вторинне ушкодження мозкової тканини. Ретроспективні дослідження показали, що нижчі рівні  $PaO_2$  у пацієнтів із ГРДС призводять до

тривалої когнітивної дисфункції та психічних розладів [17]. Управління оксигенацією при ураженні мозку передбачає підвищення  $FiO_2$  до отримання  $PaO_2 > 60$  мм рт.ст. При можливості моніторингу тканинної оксигенації ( $PtiO_2$ ) та оксигенації крові у яремній вені ( $SvjO_2$ ) ці показники також можуть використовуватися для титрування  $FiO_2$  [4, 19].

Досі залишається відкритим питання, як впливає на ураження мозку гіпероксія. Р. Jakkula зі співавт. (2018) порівнювали нормоксію ( $PaO_2$  75–112 мм рт.ст.) та помірну гіпероксію ( $PaO_2$  150–187 мм рт.ст.) у пацієнтів з постреанімаційною хворобою. Не було виявлено вірогідних відмінностей у неврологічному статусі та рівнях маркерів ураження мозку [20]. У метааналізі Y.N. Ni зі співавт. (2019) гіпероксія з  $PaO_2$  понад 300 мм рт.ст. збільшувала летальність серед пацієнтів із ЧМТ, постреанімаційною хворобою та після кардіохірургічних операцій [21]. Водночас немає даних, які свідчили б про позитивні ефекти гіпероксії. Нормобарична гіпероксія не збільшує утилізацію кисню мозковою тканиною, але має ризики токсичності кисню та збільшує летальність [22, 23]. Більшість авторів визначають безпечні межі  $PaO_2$  між 60 та 300 мм рт.ст., що відповідає  $SaO_2 \geq 90\%$  [18, 21, 24]. Отже, при досягненні  $PaO_2$  понад 300 мм рт.ст.  $FiO_2$  необхідно знижувати. Оптимальним є  $PaO_2$  від 80 до 120 мм рт.ст. ( $SaO_2 \geq 95\%$ ) [6, 18].

$PaCO_2$  є найвагомішою детермінантою мозкового кровотоку. В нормі мозковий кровотік має лінійну залежність від  $PaCO_2$  при його рівнях від 20 до 80 мм рт.ст. [4]. Гіперкапія призводить до дилатації церебральних судин, підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) та ризику набряку мозку. Підвищення  $PaCO_2$  до 80 мм рт.ст. збільшує мозковий кровотік на 100–200 %. У дослідженні К.В. Warner зі співавт. (2007) серед постраждалих з тяжкою ЧМТ рівень  $PaCO_2$  понад 45 мм рт.ст. асоціювався зі збільшенням летальності з 25,2 до 36,2 % [25].

Гіпокапія, яка виникає при гіпервентиляції, сприяє церебральній вазоконстрикції, що знижує мозковий кровотік (у середньому на 3 % на кожний 1 мм рт.ст.), об'єм крові у мозку та ВЧТ [26]. Тому традиційно з метою зниження ВЧТ та зменшення набряку мозку у пацієнтів з тяжкою ЧМТ рекомендували застосовувати помірну гіпервентиляцію з цільовим  $PaCO_2$  близько 25 мм рт.ст. Це досягалось збільшенням переважно дихального об'єму до 9–10 мл/кг [27, 28]. При цьому мозковий кровотік знижувався на 30–34 %, об'єм крові у мозку — на 7–9 % [29].

Але, крім зниження ВЧТ, зниження мозкового кровотоку та вазоконстрикція також призводять до ішемії мозкової тканини. Традиційно вважалося, що у

пацієнтів з тяжкою ЧМТ набряк мозку превалює над ішемією. Однак останні дослідження демонструють у хворих з тяжкою ЧМТ високу частоту церебральної ішемії, яка при гіпокапнії посилюється [30]. До того ж реакція церебральних судин на зміни  $\text{PaCO}_2$  при тяжкій ЧМТ може бути надмірною, і вихід  $\text{PaCO}_2$  за межі норми може мати критичні наслідки [26]. Гіпокапнія також підвищує збудливість нейронів та пролонгує судоми, що призводить до підвищеного споживання кисню та глюкози, продукції збуджуючих амінокислот та переходу на анаеробний метаболізм. Алкалоз, викликаний гіпокапнією, спричиняє зсув кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво та пригнічення фізіологічної рН-регуляції синтезу ендогенних органічних кислот. Ці ефекти разом зі зниженням доставки кисню внаслідок зниження мозкового кровотоку призводять до невідповідності доставки кисню енергетичним потребам мозку [31].

Згідно з останньою редакцією керівництва Guidelines for management of severe TBI [4], пролонгована профілактична гіпервентиляція зі зниженням  $\text{PaCO}_2 \leq 25$  мм рт.ст. при ЧМТ не рекомендується. Пункти попередньої редакції щодо показань до застосування гіпервентиляції та супровідного моніторингу виключені. Пацієнтам із тяжкою ЧМТ показана нормовентиляція з підтриманням  $\text{PaCO}_2$  у межах 35–45 мм рт.ст. Короткочасна гіпервентиляція припустима лише у випадках різкого клінічного погіршення, яке свідчить про загрозу вклинення довгастого мозку. При цьому слід дотримуватися протективної стратегії вентиляції, збільшуючи хвилинний об'єм вентиляції не за рахунок дихального об'єму, а за рахунок частоти [32]. Цільовий рівень  $\text{PaCO}_2$  при цьому становить близько 30 мм рт.ст. [25].

Протективна вентиляція легень малими дихальними об'ємами показала безліч переваг для пацієнтів як із ГРДС, так і без нього [33]. Але стратегія вентиляції при ГРДС передбачає пермісивну гіперкапнію ( $\text{PaCO}_2$  до 67 мм рт.ст.), що неприпустимо у пацієнтів з ЧМТ [16, 34]. Через це такі пацієнти були виключені з усіх великих клінічних досліджень щодо протективної вентиляції легень [35]. Водночас обсерваційні дослідження показали, що збільшення дихального об'єму понад 8 мл/кг у пацієнтів з ЧМТ призводить до вентилятор-індукованого ушкодження легень, ГРДС та погіршення прогнозу [36]. Рівень  $\text{PaCO}_2$  залежить в першу чергу від хвилинного об'єму вентиляції, а не від дихального об'єму. Тобто при використанні малих дихальних об'ємів можна досягнути нормакапнії внаслідок збільшення частоти дихальних рухів (частота дихання, ЧД), що забезпечить адекватний хвилинний об'єм вентиляції. Протокол ARDSNet дозволяє збільшувати ЧД до 35/хв [37]. К. Asenhoune зі співавт. (2017) показали скорочення тривалості механічної вентиляції з 71 до 67 днів та зниження летальності з 33,5 до 30,0 % у пацієнтів з ураженням мозку при застосуванні дихального об'єму  $\leq 7$  мл/кг та ЧД близько 20/хв, з регуляцією ЧД відповідно до рівня  $\text{PaCO}_2$  [32]. Отже, протективна стратегія вентиляції легень може бути застосована у пацієнтів з ЧМТ, якщо вона забезпечує нормальний газовий склад артеріальної крові.

Дані щодо оптимального позитивного тиску наприкінці видиху (РЕЕР) при тяжкій ЧМТ також суперечливі. Зокрема, прийнято вважати, що підвищення внутрішньогрудного тиску при збільшенні РЕЕР може спричинити підвищення ВЧТ декількома шляхами [7, 32]:

- пряма передача внутрішньогрудного тиску до порожнини черепа через шию;
- зниження венозного повернення до правого передсердя та підвищення тиску в яремних венах, що збільшує об'єм крові у мозку;
- зниження серцевого викиду та середнього артеріального тиску, що призводить до зниження мозкового перфузійного тиску та компенсаторної вазодилатації.

Як наслідок, традиційні стратегії вентиляції при ураженні мозку передбачали низький або нульовий РЕЕР [32]. Але досліджень, які б підтверджували виправданість цього підходу, дуже мало. У дослідженні M.D. Voone зі співавт. (2017), яке включало 341 пацієнта з тяжким ураженням мозку, статистично значимий кореляційний зв'язок між РЕЕР та ВЧТ спостерігався лише за наявності тяжкого ушкодження легень [38]. Подібні результати показали і L. Mascia зі співавт. (2005): у пацієнтів з рекрутабельними легеньми збільшення РЕЕР не призводило до підвищення ВЧТ, а при невдалому рекрутменті пацієнти відповідали на збільшення РЕЕР підвищенням  $\text{PaCO}_2$  та ВЧТ [39]. У пілотному дослідженні S.N. Nemer зі співавт. (2015), що включало 20 пацієнтів з ЧМТ та ГРДС, підвищення РЕЕР до 10–15 см покращувало оксигенацію мозкової тканини без підвищення ВЧТ або зниження церебрального перфузійного тиску [40]. Отже, застосування звичайних рівнів РЕЕР у постраждалих із ЧМТ за умови рекрутабельності легень є цілком безпечним. Консенсус Європейського товариства інтенсивної терапії рекомендує у пацієнтів з ураженням мозку застосовувати такі ж рівні РЕЕР, як і у пацієнтів без ураження мозку [6].

При застосуванні РЕЕР у пацієнтів з ураженням мозку значення має також положення голови. Піднесений на 30° головний кінець ліжка покращує венозний відтік з порожнини черепа через передні вени шиї та венозну систему хребта, на які зміни внутрішньогрудного тиску не впливають. Яремні вени спадаються та чинять деякий опір внутрішньогрудному тиску. Крім того, слід уникати тугої фіксації ендотрахеальної/трахеостомічної трубки навколо шиї та різких поворотів голови [7].

Як зазначалося вище, пацієнти з ЧМТ нерідко потребують седатії. Спектр показань до седатії при ЧМТ досить широкий: індукція для безпечної інтубації трахеї при надходженні; боротьба з психомоторним збудженням при супутній інтоксикації алкоголем або наркотичними засобами; зниження ВЧТ; контроль судом; синхронізація з респіратором та оптимізація вентиляції; цільовий температурний менеджмент; зниження пароксизмальної симпатичної активності [4, 41].

Цих цілей нерідко досягають одночасно. Седатія дозволяє знизити ВЧТ через запобігання небажаній руховій активності, кашлю та боротьбі з респіратором,

а також пригнічує мозковий метаболізм та знижує потребу мозку у кисні [4]. У дослідженні Х.У. Luo зі співавт. (2020) епізоди асинхронії з респіратором демонстрували 96 % пацієнтів із гострим ураженням мозку. Асинхронними були 38 % вдихів [42]. Погана синхронізація з респіратором може бути причиною як баротравми, так і небажаних підвищень ВЧТ внаслідок внутрішньогрудного тиску [43–45].

При виборі седативного агента для пацієнта з ЧМТ слід брати до уваги вплив препаратів на ВЧТ і мозковий кровотік. Пропофол і мідазолам помірно знижують ВЧТ і мозковий кровотік, водночас зберігаючи авторегуляцію останнього. Мідазолам також має протиепілептичну активність. Значно знижують ВЧТ і мозковий кровотік барбітурати. Дексмететомідин майже не впливає на ВЧТ і потребу мозку у кисні, але досвід його застосування в нейроанестезіології поки недостатній для переконливої доказової бази. Кетамін мінімально впливає на ВЧТ і мозковий кровотік, а також має анальгетичні властивості та не пригнічує дихання, але його застосування обмежене через побічні ефекти у вигляді галюцинацій. З огляду на це препаратами вибору для седації пацієнтів з ЧМТ є пропофол та мідазолам [41]. Міжнародне керівництво Guidelines for management of severe TBI рекомендує застосування пропофолу, а при рефрактерній внутрішньочерепній гіпертензії — барбітуратів [4].

Міорелаксанти дозволяють покращити синхронізацію з респіратором, якщо не вдається досягнути її лише седатією [45]. Однак рутинне застосування міорелаксантів у пацієнтів нейрохірургічного профілю не рекомендоване. Вони додатково утруднюють оцінку неврологічного статусу, маскують прояви судомної активності, а тривале їх використання має ризик розвитку полінейропатій та міопатій [46, 47]. Якщо введення міорелаксантів показано, перевагу слід віддавати недеполяризуючим міорелаксантам, оскільки деполаризуючі підвищують ВЧТ. У нормі міорелаксанти не проникають через гематоенцефалічний бар'єр. При його пошкодженні аміностероїдні недеполяризуючі міорелаксанти (панкуроніум, векуроніум) можуть чинити епілептогенну дію через накопичення цитозольного кальцію, що не характерно для бензилізохінолінових міорелаксантів, таких як атракуріум [45].

Початковий режим вентиляції легень у пацієнта з ЧМТ має забезпечувати певну частоту дихання для досягнення цільового  $\text{PaCO}_2$ , одночасно дозволяючи пацієнту самостійно робити дихальні спроби [48]. У декількох дослідженнях пацієнти з ЧМТ демонстрували кращу синхронізацію при застосуванні режимів, що базуються на алгоритмі Assist Control (наприклад, Pressure-Regulated Volume Control — PRVC, або Pressure Assist Control Ventilation — PACV), порівняно з алгоритмом Intermittent Mechanical Ventilation (IMV) [42, 49]. Вентиляція може здійснюватися як за об'ємом (Volume Control), так і за тиском (Pressure Control), але у клінічній практиці при тяжкій ЧМТ частіше застосовується вентиляція за об'ємом, щоб уникнути надвеликих дихальних об'ємів. При виборі режиму вентиляції за тиском тиск вдиху регулюється відповідно до об'єму

вдиху, який реєструється. Можливе також застосування режимів, де респіратор самостійно титрує тиск до отримання заданого об'єму — наприклад, PRVC [48].

Допоміжні режими вентиляції використовуються як етап відлучення від респіатора — наприклад, режим Pressure Support Ventilation (PSV), який не має заданої частоти вдихів, але здійснює підтримку тиском самостійних вдихів. Ці режими доцільно також використовувати у пацієнтів зі збереженим самостійним диханням та нормальними показниками газів крові, що інтубовані з метою протекції дихальних шляхів [48]. При розвитку розладів дихання у такого пацієнта респіратор автоматично перейде в режим вентиляції апное та активує сигнали тривоги.

Остаточне відлучення від респіатора та екстубація при тяжкій ЧМТ також являють собою значну проблему. Як зазначалося вище, такі пацієнти часто потребують тривалої (понад 3 доби) механічної вентиляції легень. У середньому строки механічної вентиляції при тяжкій ЧМТ становлять 10–35 днів. Частота невдач при екстубації (тобто потреби у реінтубації) протягом 48 годин після відлучення) у цих пацієнтів досягає 31–38 % [50]. Як наслідок, в цій популяції дуже висока частота невиправдано відстрочених екстубацій. Побування щодо можливої невдачі при екстубації призводять до її відкладання, що не дає гарантії успіху, але так само збільшує частоту відкритої артеріальної протоки (ВАП), тривалість вентиляції та тривалість і вартість лікування, як і сама невдала екстубація [13]. Замість очікування повного відновлення свідомості більш перспективною є оцінка за шкалою VISAGE: VISual pursuit (стеження поглядом), Swallowing (ковтальний рефлекс), AGE (вік), оцінка за шкалою коми Глазго (табл. 2).

Таблиця 2. Шкала VISAGE [51]

Фактор	Бали
Вік < 40 років	1
Стеження поглядом	1
Спроби ковтання	1
Оцінка за шкалою коми Глазго > 10 балів	1

При відповідності трьом із чотирьох критеріїв шкали частота успішних екстубацій у неврологічних пацієнтів становить 90 %.

Продовжуються дискусії щодо строків трахеостомії у пацієнтів з тяжкою ЧМТ. При тривалій механічній вентиляції легень трахеостомія має низку переваг перед оротрахеальною інтубацією: зручніший догляд за дихальними шляхами, покращення комфорту пацієнта та можливості спілкування, відсутність потреби у седатії, можливість самостійного харчування через рот, покращення механіки дихання, відсутність орофарингеальної травми та профілактика ВАП [52]. Рання трахеостомія (упродовж 4 діб після травми) дозволяє спростити процес відлучення від респіатора та асоціюється зі збільшенням днів без механічної вентиляції, меншою частотою пневмоній, скороченням строків лікування у ВІТ [53, 54].

Отже, сучасні принципи респіраторної підтримки при тяжкій ЧМТ включають:

- інтубацію трахеї при оцінці за шкалою коми Глазго  $\leq 8$  балів;
- ранню механічну вентиляцію;
- $\text{PaO}_2$  80–120 мм рт.ст. ( $\text{SaO}_2 \geq 95\%$ );
- припустимо 60–300 мм рт.ст. ( $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ );
- $\text{PaCO}_2$  35–45 мм рт.ст.;
- дихальний об'єм  $\leq 8$  мл/кг;
- ЧД  $\approx 20$ /хв;
- РЕЕР  $\geq 5$  см  $\text{H}_2\text{O}$ ;
- піднесений на  $30^\circ$  головний кінець ліжка;
- седацию при поганій синхронізації з респіратором;
- відлучення від респіатора через застосування допоміжних режимів вентиляції;
- екстубацію при досягненні 3 балів за шкалою VISAGE;
- ранню (до 4 діб) трахеостомію при прогнозованих труднощах з екстубацією.

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

## Список літератури

1. American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced trauma life support: student course manual (10<sup>th</sup> ed)*. Illinois: American College of Surgeons, 2016. 474 p.
2. Дубров С.О., Суслов Г.Г., Біліна В.М. та ін. Інтенсивна терапія пацієнтів із черепно-мозковою травмою: чи є можливість покращити результати лікування? *Медицина невідкладних станів*. 2016. № 3(74). С. 51–57.
3. Дубров С.О. Лікування черепно-мозкової травми: головна мета — зберегти мозок. *Здоров'я України. Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія*. 2021. № 1(44). С. 27.
4. Brain Trauma Foundation. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury (4<sup>th</sup> Edition)*. *Neurosurgery*. 2017. Vol. 80. № 1. P. 6–15.
5. Rosenfeld J.V., Maas A.I., Bragge P. et al. *Early management of severe traumatic brain injury*. *Lancet*. 2012. Vol. 380(9847). P. 1088–1098.
6. Robba C., Poole D., McNett M. et al. *Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus*. *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46(12). P. 2397–2410. doi: 10.1007/s00134-020-06283-0.
7. Ngubane T. *Mechanical ventilation and the injured brain*. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2011. Vol. 17. 1. P. 76–80. doi: 10.1080/22201173.2011.10872737.
8. Bruni A., Garofalo E., Pelaia C. et al. *Mechanical ventilation in brain injured patients: seeing the forest for the trees*. *J. Thorac. Dis*. 2017. Vol. 9(10). P. 3483–3487. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.08.149>
9. Koutsoukou A., Katsiari M., Orfanos S.E. et al. *Respiratory mechanics in brain injury: A review*. *World J. Crit. Care Med*. 2016. Vol. 5. P. 65–73. doi: 10.5492/wjccm.v5.i1.65.
10. Asehnoune K., Roquilly A., Cinotti R. *Respiratory Management in Patients with Severe Brain Injury*. *Crit. Care*. 2018. Vol. 22. P. 76. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1994-0>
11. Cinotti R., Dordonnat-Moynard A., Feuillet F. et al. *Risk*

*factors and pathogens involved in early ventilator-acquired pneumonia in patients with severe subarachnoid hemorrhage*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2014. Vol. 33(5). P. 823–30. doi: 10.1007/s10096-013-2020-8.

12. Cinotti R., Bouras M., Roquilly A., Asehnoune K. *Management and weaning from mechanical ventilation in neurologic patients*. *Ann. Transl. Med*. 2018. Vol. 6(19). P. 381. doi: 10.21037/atm.2018.08.16.

13. Дубров С.О. *Патофізіологічне обґрунтування слабкості відлучення від респіатора у пацієнтів, яким проводять тривалу штучну вентиляцію легень. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2011. № 4. С. 23–30.

14. Дубров С.О., Трофимович О.О. *Вплив складності та тривалості відлучення від респіатора на летальність пацієнтів з тяжкою травмою після проведення тривалої штучної вентиляції легень*. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2012. № 2. С. 79–81.

15. Kallet R.H., Matthay M.A. *Hyperoxic acute lung injury*. *Respir. Care*. 2013. Vol. 58(1). P. 123–141. doi: 10.4187/respcare.01963.

16. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C. et al. *An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017. Vol. 195(9). P. 1253–1263. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST.

17. Bein T., Grasso S., Moerer O. et al. *The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia*. *Intensive Care Med*. 2016. Vol. 42(5). P. 699–711. doi: 10.1007/s00134-016-4325-4.

18. Madan A. *Correlation between the levels of SpO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub>*. *Lung. India*. 2017. Vol. 34(3). P. 307–308. doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_106\_17.

19. Geukens P., Oddo M. *Brain Tissue Oxygen Monitoring in Neurocritical Care*. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. P. 735–745. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-25716-2\\_66](https://doi.org/10.1007/978-3-642-25716-2_66)

20. Jakkula P., Reinikainen M., Hastbacka J. et al. *Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomized pilot trial*. *Intensive Care Med*. 2018. Vol. 44. P. 2112–2121. doi: 10.1007/s00134-018-5453-9.

21. Ni Y.N., Wang Y.M., Liang B.M., Liang Z.A. *The effect of hyperoxia on mortality in critically ill patients: a systematic review and meta analysis*. *BMC Pulm. Med*. 2019. Vol. 19(1). P. 53. doi: 10.1186/s12890-019-0810-1.

22. Damiani E., Adrario E., Girardis M. et al. *Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis*. *Crit. Care*. 2014. Vol. 18. P. 711. doi: 10.1186/s13054-014-0711-x.

23. Helmerhorst H.J., Roos-Blom M.J., van Westerloo D.J. et al. *Association Between Arterial Hyperoxia and Outcome in Subsets of Critical Illness: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Cohort Studies*. *Crit. Care Med*. 2015. Vol. 43. P. 1508–1519. doi: 10.1097/CCM.0000000000000998.

24. Vincent J.L., Taccone F.S., He X. *Harmful Effects of Hyperoxia in Postcardiac Arrest, Sepsis, Traumatic Brain Injury, or Stroke: The Importance of Individualized Oxygen Therapy in Critically Ill Patients*. *Can. Respir. J*. 2017. Vol. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC28246487/>. doi: 10.1155/2017/2834956.

25. Warner K.J., Cuschieri J., Copass M.K. et al. The impact of prehospital ventilation on outcome after severe traumatic brain injury. *J. Trauma*. 2007. Vol. 62. P. 1330-1336. doi: 10.1097/TA.0b013e31804a8032.
26. Godoy D.A., Seifi A., David Garza D. et al. Hyperventilation Therapy for Control of Posttraumatic Intracranial Hypertension. *Front. Neurol*. 2017. Vol. 8. P. 250. doi: 10.3389/fneur.2017.00250.
27. Mascia L., Zavala E., Bosma K. et al. High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: An international observational study. *Critical Care Medicine*. 2007. Vol. 35(8). P. 1815-1820. doi: 10.1097/01.CCM.0000275269.77467.DF.
28. Li J., Gelb A.W., Flexman A.M. et al. Definition, evaluation, and management of brain relaxation during craniotomy. *Br. J. Anaesth*. 2016. Vol. 116. P. 759-769. <https://doi.org/10.1093/bja/aew096>
29. Zhang Zh., Guo Q., Wang E. Hyperventilation in neurological patients. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2019. Vol. 32. № 5. P. 568-573. doi: 10.1097/ACO.0000000000000764.
30. Liu S., Wan X., Wang S., et al. Posttraumatic cerebral infarction in severe traumatic brain injury: characteristics, risk factors and potential mechanisms. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2015. Vol. 157(10). P. 1697-1704. doi: 10.1007/s00701-015-2559-5.
31. Godoy D.A., Seifi A., Garza D. et al. Hyperventilation Therapy for Control of Posttraumatic Intracranial Hypertension. *Front Neurol*. 2017. Vol. 8. P. 250. doi: 10.3389/fneur.2017.00250.
32. Asehnoune K., Mrozek S., Perrigault P. F. et al. A Multi-Faceted Strategy to Reduce Ventilation-Associated Mortality in Brain-Injured Patients. The BI-VILI Project: A Nationwide Quality Improvement Project. *Intensive Care Med*. 2017. Vol. 43(7). P. 957-970. doi: 10.1007/s00134-017-4764-6.
33. Della Torre V., Badenes R., Corradi F. et al. Acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: how do we manage it? *J. Thorac. Dis*. 2017. Vol. 9(12). P. 5368-5381. doi: 10.21037/jtd.2017.11.03.
34. Garg S.K. Permissive hypercapnia: Is there any upper limit? *Indian J. Crit. Care Med*. 2014. Vol. 18(9). P. 612-614. doi: 10.4103/0972-5229.140154.
35. Guérin C., Reignier J., Richard J.C. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2013. Vol. 368(23). P. 2159-2168.
36. Oddo M., Citerio G. ARDS in the brain-injured patient: what's different? *Intensive Care Med*. 2016. Vol. 42(5). P. 790-793. doi: 10.1007/s00134-016-4298-3.
37. Durante G., Turco M., Rustichin L. et al. ARDSNet Lower Tidal Volume Ventilatory Strategy May Generate Intrinsic Positive End-Expiratory Pressure in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002. Vol. 165. P. 1271-1274. doi: 10.1164/rccm.2105050.
38. Boone M.D., Jinadasa S.P., Mueller A. et al. The Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics. *Neurocrit Care*. 2017. Vol. 26(2). P. 174-181. doi: 10.1007/s12028-016-0328-9.
39. Mascia L., Grasso S., Fiore T. et al. Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med*. 2005. Vol. 31. P. 373-379. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2491-2>
40. Nemer S.N., Caldeira J.B., Santos R.G. et al. Effects of positive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. *J. Crit. Care*. 2015. Vol. 30(6). P. 1263-1266. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.07.019.
41. Oddo M., Crippa I.A., Mehta S. et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit. Care*. 2016. Vol. 20(1). P. 128. doi: 10.1186/s13054-016-1294-5.
42. Luo X.Y., He X., Zhou Y.M. et al. Patient-ventilator asynchrony in acute brain-injured patients: a prospective observational study. *Ann. Intensive Care*. 2020. Vol. 10. P. 144. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00763-8>
43. Torbic H., Duggal A. Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome. *J. Crit Care*. 2019. Vol. 49. P. 179-184. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.10.019.
44. Alhazzani W., Belley-Cote E., Møller M.H. et al. Neuro-muscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46(11). P. 1977-1986. doi: 10.1007/s00134-020-06227-8.
45. Sanfilippo F., Santonocito C., Veenith T. et al. The Role of Neuromuscular Blockade in Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Maybauer. Neurocrit. Care*. 2015. Vol. 22. P. 325-334. doi: 10.1007/s12028-014-0061-1.
46. Price D.R., Mikkelsen M.E., Umscheid C.A., Armstrong E.J. Neuromuscular Blocking Agents and Neuromuscular Dysfunction Acquired in Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Med*. 2016. Vol. 44(11). P. 2070-2078. doi: 10.1097/CCM.0000000000001839.
47. Apostolakis E., Papanikolaou N.A., Baikoussis N.G. et al. Intensive care unit-related generalized neuromuscular weakness due to critical illness polyneuropathy/myopathy in critically ill patients. *J. Anesth*. 2015. Vol. 29. P. 112-121. <https://doi.org/10.1007/s00540-014-1875-x>
48. Rajajee V., Riggs B., Seder D.B. Emergency Neurological Life Support: Airway, Ventilation, and Sedation. *Neurocrit. Care*. 2017. Vol. 27(Suppl 1). P. 4-28. doi: 10.1007/s12028-017-0451-2.
49. Aghadavoudi O., Alikiaii B., Sadeghi F. Comparison of respiratory and hemodynamic stability in patients with traumatic brain injury ventilated by two ventilator modes: Pressure regulated volume control versus synchronized intermittent mechanical ventilation. *Adv. Biomed. Res*. 2016. Vol. 5. P. 175. doi: 10.4103/2277-9175.190991.
50. Godet T., Chabanne R., Marin J. et al. Extubation Failure in Brain-injured Patients: Risk Factors and Development of a Prediction Score in a Preliminary Prospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2017. Vol. 126. P. 104-114. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001379>.
51. Asehnoune K., Seguin P., Lasocki S. et al. Extubation Success Prediction in a Multicentric Cohort of Patients with Severe Brain Injury. *Critical. Care Medicine*. 2017. Vol. 127. P. 338-346. doi: 10.1097/ALN.0000000000001725.
52. Lin W.C., Chen C.W., Wang J.D., Tsai L.M. Is tracheostomy a better choice than translaryngeal intubation for critically ill patients requiring mechanical ventilation for more than 14 days? A comparison of short-term outcomes. *BMC Anesthesiol*. 2015. Vol. 15. P. 181. doi: 10.1186/s12871-015-0159-9.
53. Young D., Harrison D.A., Cuthbertson B.H. et al. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA*. 2013. Vol. 309(20). P. 2121-2129. doi: 10.1001/jama.2013.5154.
54. Hyde G.A., Savage S.A., Zarzaur B.L. et al. Early tracheostomy in trauma patients saves time and money. *Injury*. 2015. Vol. 46(1). P. 110-114. doi: 10.1016/j.injury.2014.08.049.

Отримано/Received 02.06.2021

Рецензовано/Revised 15.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 19.06.2021 ■

*D.A. Krishtafor, O.M. Klygunenko, O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, O.V. Liashchenko  
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine*

### **Mechanical ventilation in patients with severe traumatic brain injury: modern guidelines review**

**Abstract.** Traumatic brain injury is the most common group of injuries among victims admitted to the emergency departments. Up to 20 % of individuals with brain damage require endotracheal intubation and mechanical ventilation, the duration of which is significantly longer than in non-neurological patients. Such patients have a higher incidence of acute respiratory distress syndrome and ventilator-associated pneumonia, and weaning and extubation are associated with significant difficulties. However, patients with traumatic brain injury are often excluded from randomized trials, and international guidelines for the treatment of severe traumatic brain injury do not provide clear ventilation strategies. Analysis of the literature allowed us to identify modern

principles of respiratory support in severe traumatic brain injury, which include: tracheal intubation in Glasgow coma scale score of  $\leq 8$  points; early mechanical ventilation;  $\text{PaO}_2$  in the range of 80–120 mm Hg ( $\text{SaO}_2 \geq 95\%$ ),  $\text{PaCO}_2$  — 35–45 mm Hg; tidal volume  $\leq 8$  ml/kg; respiratory rate  $\approx 20$ /min; PEEP  $\geq 5$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ ; head elevation by  $30^\circ$ ; sedation in poor synchronization with the respirator; weaning from the respirator through the use of support ventilation modes; extubation when reaching 3 points on the VISAGE scale; early (up to 4 days) tracheostomy in predicted extubation failure.

**Keywords:** traumatic brain injury; respiratory support; mechanical ventilation; review

УДК 616.314-053.2:615.211:614.212/213

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242325>Сорокіна О.Ю.<sup>1</sup>, Теплова І.В.<sup>1</sup>, Ісак М.М.<sup>2</sup><sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна<sup>2</sup>КЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня ДОР», м. Дніпро, Україна

## Вибір методу забезпечення прохідності дихальних шляхів для тривалих терапевтичних стоматологічних втручань у дітей в умовах амбулаторної практики

**Резюме.** У статті наведений літературний огляд сучасного стану проблеми забезпечення прохідності дихальних шляхів під час анестезіологічного супроводу в амбулаторній дитячій стоматології. Розглянуті питання необхідності захисту дихальних шляхів з моменту настання глибокої седації, коли вербальний контакт з дитиною не завжди є адекватним, рівень рефлекторної діяльності знижений, а контроль над життєвими функціями вже не є повним без додаткових зовнішніх підтримуючих механізмів. Наведені алгоритми вибору методу забезпечення прохідності дихальних шляхів залежно від різних факторів, таких як тривалість і травматичність стоматологічного втручання, особливості анатомії дитини та супутніх патологій, а також вказані основні можливі асоційовані невідкладні стани із стратегією їх подолання. Проведені порівняльні характеристики застосування ларингеальних повітроводів і різних типів інтубацій в аспекті дитячої стоматології. Окремим пунктом статті виділені методи моніторингу в операційній і стратегія Difficult Airway Society (DAS), забезпечення та виконання якої є обов'язковим для анестезіологічного забезпечення в будь-яких структурах дитячої амбулаторної практики в країнах Європи та Америки.

**Ключові слова:** анестезіологічне забезпечення; діти; стоматологія; прохідність дихальних шляхів; амбулаторна практика; огляд

Кількість дитячих стоматологічних терапевтичних і хірургічних втручань із застосуванням тієї чи іншої форми анестезіологічного забезпечення в позалікарняних структурах стрімко зростає за останнє десятиріччя, особливо в установах приватного сектора — стоматологічних кабінетах і клініках, де виконання маніпуляції можливо у більш комфортних умовах з використанням сучасного обладнання й матеріалів. У дітей, особливо з обтяженим коморбідним фоном, будь-яка госпіталізація, що пов'язана з вимушеною розлукою з родиною, завжди є відчутною психологічною травмою. Тому проведення невеликих за травматичністю та тривалістю лікувальних і діагностичних процедур під седацією в амбулаторних умовах є досить актуальним [1]. До переваг амбулаторної анестезіології відносять економічну доцільність, зручність для хворого, ранню активізацію пацієнтів, зниження ризику тромботичних ускладнень та госпітальної інфекції, підвищення ефективності роботи лікарняних ліжок [2, 3].

Тож з'явилась необхідність у формуванні протоколів для проведення безпечних маніпуляцій з точки зору обсягу необхідного інтраопераційного моніторингу та забезпечення прохідності дихальних шляхів. Сучасна анестезіологія має багатий арсенал методик і ліків для проведення анестезіологічного забезпечення амбулаторних операцій, але питання пошуку оптимальної схеми для седації, оцінки їх адекватності та засобів моніторингу стану пацієнта, забезпечення прохідності дихальних шляхів залишаються актуальними й потребують поглибленого вивчення та аналізу [3, 4].

Ключовими поняттями при проведенні амбулаторної седації є ефективність та безпечність, різні аспекти яких досліджуються в багатьох сучасних роботах [5, 6]. Наркоз у кабінеті дитячої стоматолога є безпечним за умов відповідного обладнання, дотримання протоколу дій і кваліфікації персоналу [1, 6, 7]. Санація ротової порожнини під загальним знеболюванням дає можли-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2021

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

Для кореспонденції: Сорокіна Олена Юріївна, доктор медичних наук, завідувач кафедри медицини катастроф і військової медицини, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sorokinaeu@ukr.net, контактний телефон: +38 (050) 201-55-20.

For correspondence: Olena Sorokina, MD, PhD, Head of the Department of disaster medicine and military medicine, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sorokinaeu@ukr.net, contact phone: +38 (050) 201-55-20.

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



вість уникнути стресових ситуацій, розширити діапазон надання стоматологічної допомоги різним категоріям дітей [1].

В англійській літературі використовується акронім SOAPME, в якому зашифровані основні позиції, які необхідні для проведення будь-якого типу загального знеболювання, одним із головних пунктів якого є забезпечення прохідності дихальних шляхів, а при виконанні процедур у ротовій порожнині та структурах голови та шиї — це чи не першочерговий фактор безпеки пацієнта під час процедури [8–10]:

— S (Size appropriate) — відповідного розміру відсмоктувачі типу Yankauer;

— O (Oxygen) — постачання кисню та адекватна робота флуорометрів і слідкуючої апаратури;

— A (Airways) — засоби для забезпечення прохідності дихальних шляхів;

— P (Pharmacy) — фармакологічні препарати для проведення седативної та обов'язковий набір для невідкладної допомоги;

— M (Monitoring) — відповідний до процедури моніторинг життєво важливих функцій (табл. 1);

— E (Editional) — додаткові матеріали й методи, що використовуються для проведення маніпуляцій [1, 8, 9]. Порівняльна характеристика технічного та кваліфікаційного забезпечення наведена в табл. 1.

Вибір методу забезпечення прохідності дихальних шляхів та відповідальність за наслідки цього вибору лежить на анестезіологові, який його обрав для даного конкретного типу процедури. Прийнято розділяти анестезіологічне забезпечення на седативну (мінімаль-

ну, помірну та глибоку) та, відповідно, загальне знеболювання [11–13]. Вважається, що для перших двох типів не потрібно використовувати додаткові засоби



Рисунок 1. Менеджмент обструкції дихальних шляхів [1]

Таблиця 1. Порівняння помірної, глибокої седативної та загального знеболювання за необхідністю технічного забезпечення та кваліфікацією персоналу в країнах ЄС [1]

	Помірна седативна	Глибока седативна	Загальне знеболювання
Персонал, який виконує седативну	Асистент, який має сертифікат PALS. Може сумісно виконувати функцію асистента	Незалежний споглядач, який виконує тільки седативну та тренований у PALS	Анестезіологічна бригада
Відповідальний лікар	Стоматолог	Стоматолог	Анестезіолог
Моніторинг	Пульсоксиметрія. Електрокардіографія рекомендована. Частота серцевих скорочень. Неінвазивне вимірювання артеріального тиску. Капнографія рекомендована. Частота дихання	Пульсоксиметрія. Електрокардіографія. Частота серцевих скорочень. Неінвазивне вимірювання артеріального тиску. Капнографія. Частота дихання	Пульсоксиметрія. Електрокардіографія. Частота серцевих скорочень. Неінвазивне вимірювання артеріального тиску. Капнографія. Частота дихання. Інші методи моніторингу не є обов'язковими
Додаткове обладнання	Відсмоктувач. Джерело кисню	Відсмоктувач. Джерело кисню. Дефібрилятор	Відсмоктувач. Джерело кисню. Дефібрилятор
Документація	ПІБ, вік, метод, час введення та дозування препаратів. Запис показників сатурації, частоти дихання, артеріального тиску (капнографія рекомендована) кожні 10 хвилин	ПІБ, вік, метод, час введення та дозування препаратів. Запис показників сатурації, частоти дихання, артеріального тиску, капнографії обов'язково кожні 5 хвилин	ПІБ, вік, метод, час введення та дозування препаратів. Запис показників сатурації, частоти дихання, артеріального тиску, капнографії обов'язково кожні 5 хвилин
Невідкладний чек-лист	Рекомендований	Рекомендований	Обов'язково



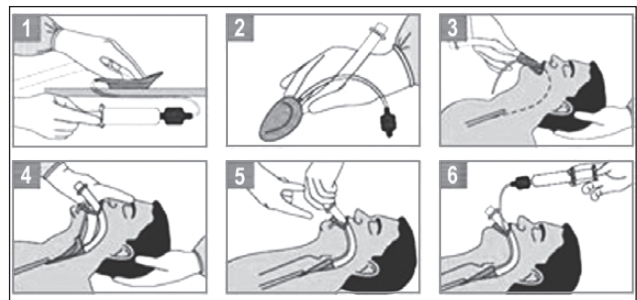
**Рисунок 2. Алгоритм дій при ларингоспазмі [1]**

для забезпечення прохідності дихальних шляхів, тому що пацієнт знаходиться в приглушеній свідомості із збереженням вербального контакту та рефлекторної діяльності, стабільною гемодинамікою та диханням [14, 15]. Однак медичний персонал повинен завжди бути насторожі, якщо в схемі седації зі спонтанним диханням з'являється ускладнення за типом апное, ларингоспазму або обструкції, та мати чіткий і відпрацьований план дії з лікування цих станів (рис. 1, 2) [1, 16]. Використання кофердаму значно зменшує ризики потрапляння сторонніх предметів в дихальні шляхи, але не може забезпечити цього на 100 % [17].

Однак деякі автори [1, 18] наголошують, що в дитячій практиці не завжди можливо провести межу між помірною та глибокою седацією, яка залежить від багатьох чинників, таких як вік і рівень метаболізму дитини, коморбідний стан, тип засобу, яким проводиться процедура, тривалість процедури, рівень забезпеченості слідкуючою апаратурою та кваліфікація анестезіолога [1]. Також необхідно розуміти, що стоматологічні маніпуляції проводяться безпосередньо в ротовій порожнині з використанням різного інструментарію з маленькими з'ємними деталями, що може призвести до їх випадкового потрапляння в дихальні шляхи.

На даному етапі розвитку анестезіології існує багато способів для забезпечення прохідності дихальних шляхів, однак з точки зору специфіки роботи використання багатьох з них не є можливим через досить великий розмір і простір, який вони займають у ротовій порожнині дитини. Тож основними методиками є встановлення ларингеальної маски (ЛМ) з армованими трубками різних розмірів та назо- чи оротрахеальні типи інтубації трахеї [19].

У цілому використання ларингеальної маски все ще перебуває на ранніх стадіях свого розвитку. Вона дозволяє забезпечити хороший рівень безпеки пацієнта і має великі перспективи подальшого удосконалення. Необхідно відзначити, що ЛМ не тільки підвищує комфортність роботи анестезіолога, але і більш зручна для пацієнта, ніж ендотрахеальна трубка (ЕТ) [20]. При проблемах із забезпеченням прохідності дихальних шляхів правильне застосування ЛМ створює всі передумови для вирішення цієї проблеми, однак у подібних ситуаціях ЛМ не повинна використовуватися недосвідченим анестезіологом як остання спроба відчаю. Виробники ЛМ і її споживачі повинні разом



**Рисунок 3. Стандартна методика встановлення ларингеальної маски**



**Рисунок 4. Гнучка армована ларингеальна маска**

розробити відповідні стандарти та навчальні програми з експлуатації. Застосування ЛМ, незважаючи на цілу низку переваг і майбутніх перспектив, ні в якому разі не повинно зменшувати пильності анестезіолога під час операції.

Коректно встановлена ларингеальна маска забезпечує достатню герметизацію дихальних шляхів і вільне дихання. Досвідчений лікар успішно встановлює ларингеальну маску не менше ніж в 98 % випадків, використовуючи для цього не більше 3 спроб [21, 22].

Розмір ларингеальної маски повинен відповідати анатомо-фізіологічним особливостям пацієнта, для чого необхідна наявність для кожного пацієнта принаймні 3 розмірів маски [23, 24].

Методика встановлення показана на рис. 3. Голову пацієнта розгинають в атланта-потиличному зчленуванні й легко згинають шийку вперед, для чого використовують пласку подушку висотою 7–10 см. З obturatora маски видаляють повітря і надають йому плоску форму з відвернутим назад переднім краєм. Тильну поверхню маски й obturator змащують нейтральним гелем; не використовують гель, що містить лідокаїн або інші місцеві анестетики. Проводять преоксигенацію. Проводять індукцію в наркоз і досягають адекватної стадії наркозу.

Недостатня підготовка ларингеальної маски може призвести до її неправильної позиції навіть при точному дотриманні методики установки.

Ларингеальна маска зі здуюю манжетою повинна мати правильну форму і складатися так, щоб її кінчик залишався гладким і був трохи зігнутий у напрямку,

протилежному увігнутій стороні. Поверхні манжети маски ретельно притискають одна до одної з обох боків; це допомагає надати масці необхідний ступінь ригідності та полегшує її установку.

Методика введення ларингеальної маски повинна відповідати нормальному акту ковтання, тобто процес введення маски аналогічний механізму проштовхування язиком харчової грудки. Вказівний палець анестезіолога є точкою опори для просування маски в правильну позицію. Проблеми під час встановлення ларингеальної маски пов'язані головним чином з недостатньою підготовкою лікаря, який виконує маніпуляцію, а також з неадекватною глибиною анестезії [25, 26].

Певні труднощі можуть виникнути при введенні ларингеальної маски за язик. Існує кілька варіантів стандартної методики, за допомогою яких долають цю проблему, наприклад вводять маску з частково роздутою манжеткою. Альтернативно, маску просувають злегка убік або вводять після зміни положення голови.

Використання ларингеальної маски в дитячій стоматології є хорошою альтернативою інтубації при виконанні нетривалих процедур до 2 годин [26], однак досить великий розмір засобу, який розташований у

невеликому операційному полі, зміщення під час поворотів голови та не 100% гарантія захисту від аспірації досить відчутно обмежують її застосування [27].

У дитячій амбулаторній стоматологічній практиці середня тривалість анестезіологічного забезпечення перевищує або дорівнює 3 години, тож золотим стандартом забезпечення прохідності дихальних шляхів залишається інтубація трахеї [19].

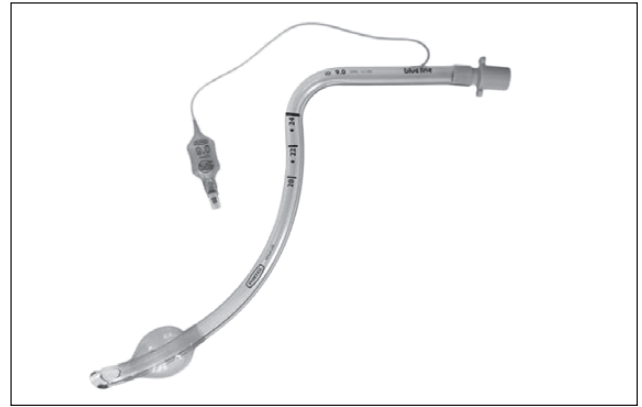
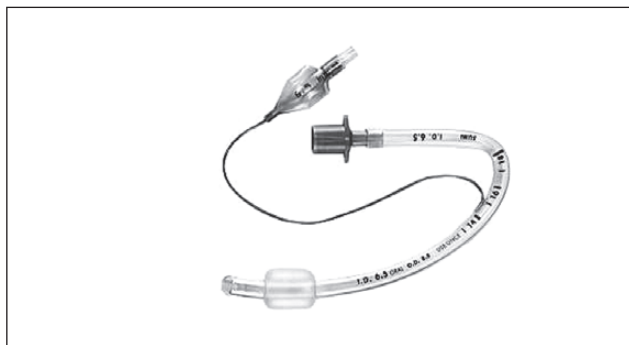


Рисунок 5. «Північна» інтубаційна трубка для назотрахеальної інтубації

Таблиця 2. Порівняльна характеристика використання ларингеальної маски й інтубаційної трубки в дитячій амбулаторній анестезіологічній практиці

Характеристика	Ларингеальна маска	Інтубаційна трубка
Тривалість процедури	Обмежена 2 годинами [27]	Без обмежень
Зручність роботи операторів	Для невеликих короткотривалих хірургічних втручань — без особливостей, для тривалих терапевтичних не є зручним	Зручно
Герметизація дихальних шляхів	Неповна, іноді сумнівна через наявність певних анатомічних особливостей	Повна, золотий стандарт
Можливість аспірації та мікроаспірації	Так [26, 27]	Мінімізована [28]
Потребують додаткового обладнання	Ні	Так. Ларингоскоп, зажими, бужі
Глибина наркозу, необхідного для встановлення	III	III
Застосування релаксантів	Не потрібно	Потрібно
Застосування опіоїдів	Не потрібно, іноді можливо використання гелю місцевого анестетика	Бажано
Післяопераційний біль у горлі	Присутній, через тиск манжети на м'які тканини, проте менш виражений і тривалий, ніж після інтубації [29]	Виражений 1 : 10
Потреба в респіраторному моніторингу — капнографія	Так [1]	Так [1]
Можливість проведення низькопотокової анестезії	Є літературні дані щодо такої можливості [30], але сумнівна	Так
Ризик дислокації при поворотах голови під час маніпуляції	Високий	Низький
Використання на інфекційно скомпрометованих дихальних шляхах	Доцільно. Більш безпечно порівняно з інтубацією [31]	Не бажано через транслокацію патогенної флори до нижніх дихальних шляхів [31]



**Рисунок 6.** «Південна» інтубаційна трубка для оротрахеальної інтубації



**Рисунок 7.** Гнучка армована ендотрахеальна трубка

Важливим аспектом даної процедури є вибір інтубаційної трубки. Вона може бути стандартною, яку використовують в більшості випадків через економічний аспект, але в арсеналі анестезіолога існують інші більш слушні для стоматології форми, «північна» та «південна», які мають вигини, що максимально звільняє операційне поле для роботи стоматологам, виконані із більш м'якого пластику та мають невелику манжету, яка мінімізує ризик виникнення післяопераційного подразнення дихальних шляхів [32].

Як відомо, у дитячій практиці використання манжеткових ендотрахеальних трубок до 10 років обмежене через анатомічні особливості паратрахеальної клітковини і схильність до набрякових процесів, проте під час стоматологічних втручань є високий ризик інтраопераційної екстубації та потрапляння різних подразливих рідин за голосову щілину під час деяких етапів

роботи. Окрім цього, при роботі з інгаляційними агентами за низькими потоками необхідне щільне прилягання ЕТ до трахеї та герметизація контуру апарата й пацієнта для адекватної роботи системи, тож вибір даної модифікації є виправданим [32].

Окремим питанням в стоматології стоїть тип інтубації: оро- чи назотрахеальний. Існує думка, що останній варіант потребує спеціальних навичок і додаткового обладнання, має більш виражені негативні наслідки в післяопераційному періоді, тож не дуже поширений в амбулаторній практиці. У кожного варіанта є свої переваги та недоліки, але при правильному виборі пацієнта й отриманні певної навички жоден не матиме проблем.

Тож стає зрозумілим, що підходи до забезпечення прохідності дихальних шляхів в амбулаторній стоматології не повинні відрізнятися від таких у стаціонарних лікарняних закладах, а іноді навіть мати більші

**Таблиця 3.** Порівняльна характеристика оро- та назотрахеального методу інтубації для стоматологічних втручань

Характеристика	Оротрахеальна інтубація	Назотрахеальна інтубація
Потребує додаткових навичок	Ні	Так
Потребує додаткового обладнання та препаратів	Ні. Ларингоскоп, ЕТ	Так. Ларингоскоп, ЕТ, зажим Мегіла, судинозвужуючі краплі, місцевий анестетик у вигляді гелю, стерильний теплий фізіологічний розчин
Тип ЕТ	Звичайна, «південна» (рис. 6), гнучка армована (рис. 7)	Звичайна, «північна» (рис. 5), гнучка армована (рис. 7)
Післяопераційний набряк дихальних шляхів після стоматологічних втручань	Виразений 1 : 10	Менш виражений або не відрізняється від оротрахеального методу
Можливість епістаксису	Ні	Так [33]
Присутність збільшених аденоїдів	Не впливає на процедуру	Заборонена через високу ймовірність назальної кровотечі та травматизацію тканин
Присутність запалення верхніх дихальних шляхів	Обмежена [34, 35]	Не проводиться через високий ризик контамінації патогенною мікрофлорою нижніх дихальних шляхів [31, 34]
Зручність для оператора	Обмежена	Повний доступ до операційного поля
Загальна швидкість виконання стоматологічної процедури	Більша через необхідність зміни положення трубки під час маніпуляцій	Менша

апаратурні можливості через те, що дуже часто в клініці працює один висококваліфікований анестезіолог з анестезисткою та у випадку позаштатної ситуації має виконати всі додатково можливі маніпуляції самостійно, без сторонньої допомоги.

Однією з таких ситуацій у цьому випадку є так звані складні дихальні шляхи, особливо це стосується дітей із вродженими вадами розвитку, анатомія яких не завжди є нормальною й має великі ризики проблемної інтубації [36, 37].

Ключовим моментом для зменшення ризику ускладнень складної інтубації є переднаркозна оцінка стану дихальних шляхів пацієнта та встановлення ризику тяжкої інтубації, що сьогодні дозволяє в 92 % відсотків прогнозувати тяжку інтубацію та вжити відповідних заходів [37–39].

В оцінку стану дихальних шляхів пацієнта перед операцією входять: збір анамнезу, фізикальне обстеження, при необхідності (за умови високого ризику тяжкої інтубації) — спеціальні методи (фібрларинго-трахеоскопія).

Збір анамнезу анестезіологом повинен включати питання про попередні випадки загальної анестезії та можливих ускладнень, наявність операцій, травм, опіків в ділянці обличчя, глотки, гортані, шиї; епізодів порушень дихання різного генезу.

Фізикальне обстеження включає оцінку дихальних резервів хворого, наявність рубців на шиї, ожиріння, розміри шиї, стан та морфологію зубів, розміри язика, окружність рухів голови і шиї та мобільність нижньої щелепи.

Прогностичні критерії тяжкої інтубації в дітей подані в табл. 4 [38].

Важливу інформацію щодо ризику тяжкої інтубації можна отримати, використовуючи тест візуалізації ділянки ротоглотки Маллампаті:

— клас I (легка) — видно м'яке піднебіння, глоткові дужки, язичок;

— клас II (середня) — видно м'яке піднебіння, глоткові дужки;

— клас III (тяжка) — видно м'яке піднебіння;

— клас IV (дуже тяжка) — видно тільки тверде піднебіння [39].

В англійській літературі також можна зустріти акронім LEMON — схема для передопераційного дослідження пацієнта для виявлення ознак — предикторів складної інтубації:

— L (Look) — подивитися ззовні на можливі ураження чи травми голови та шиї, чи особливості фізіології, які можуть вплинути на забезпечення прохідності дихальних шляхів;

— E (Evaluation) — застосувати правило 3–3–2;

— M — Маллампаті шкала;

— O (Obstruction) — виявлення можливих ситуацій і проблем, що можуть призвести до обструкції;

— N (Neck mobility) — мобільність шиї [40, 41].

За кожен пункт даної мнемонічної схеми пацієнт може отримати від 0–2 балів. У випадку, якщо загальна сума балів становитиме 10 балів і більше, це буде відповідати великій імовірності складної інтубації та, відповідно, потребуватиме додаткового обладнання операційної згідно з протоколом DAS (Difficult Airway Society) 2015 року (рис. 8) [42].

## Висновки

1. Для безпечного тривалого терапевтичного стоматологічного лікування в дитячій віковій групі необхідним є проведення анестезіологічного забезпечення, вибір типу якого залежить від типу лікування, віку та коморбідних особливостей пацієнта, рівня забезпеченості приватної амбулаторної клініки.

2. При застосуванні мінімальної та помірної седатції дітям слід пам'ятати, що перехід до глибокої седатції не завжди може бути контрольованим, тож медичний персонал повинен бути готовим до таких ускладнень, як апное, ларингоспазм або обструкція, та мати все

Таблиця 4. Прогностичні критерії тяжкої інтубації у дітей

Фізіологічний показник/дія	Клінічна ознака — предиктор тяжких дихальних шляхів
Довжина верхніх різців	Чим довші — тим менше вільного місця для розташування клинку ларингоскопа та інтубаційної трубки
Розташування різців	Наявність специфічного прикусу, коли верхні різці сильно зміщені вперед, нижні — назад
Протрузія нижньої щелепи	Неспроможність мандибулярних різців розташовуватись наперед від максиллярних
Відкриття рота	Дистанція між верхніми та нижніми різцями з максимально відкритим ротом менше за 2 пальці дитини. Рівень за Маллампаті 3–4
Піднебіння	Високе та вузьке
Субмандибулярний простір	Вузький і твердий
Тироментальна відстань	Зменшена або менша за товщину 3 пальців дитини
Довжина шиї	Коротка
Розмір шиї	Збільшена окружність
Мобільність голови та шиї	Обмежена рухомість (флексорне або екстензорне положення, латеральна ротація)

необхідне обладнання для їх подолання та нормалізації стану дитини.

3. За умови використання глибокої седації та загального знеболювання захист дихальних шляхів дитини повинен налагоджуватися обов'язково із використанням додаткових об'єктів, таких як ларингеальна маска або інтубаційна трубка, залежно від тривалості оперативного втручання, типу анестетика, який використовується, та багатьох інших факторів.

4. Використання моніторингу респіраторної функції в дитячій анестезіології для всіх типів анестезіологічного забезпечення є обов'язковим і має включати капнометрію та капнографію.

5. Питання проведення стоматологічних процедур в умовах скомпрометованих дихальних шляхів є дискусійним і залежить від стану пацієнта, тривалості та клінічних проявів запалення верхніх дихальних шляхів й ургентності процедури.

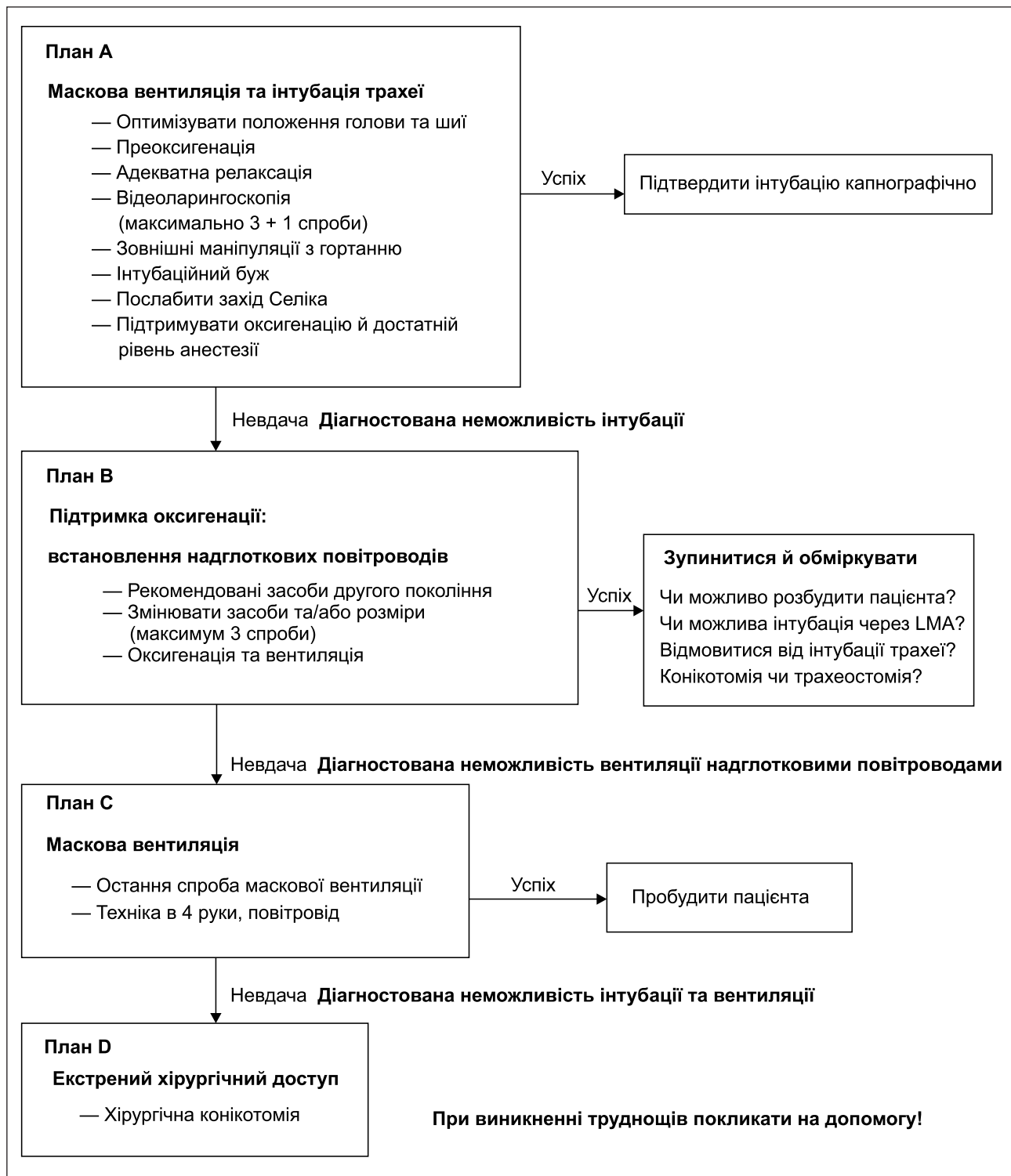


Рисунок 8. Алгоритм дій при складних дихальних шляхах згідно з DAS [42]

6. Підхід до забезпечення прохідності дихальних шляхів в амбулаторній практиці не повинен відрізнятися від такого в стаціонарних відділеннях, тож повинно бути все обладнання та медикаменти, в тому числі для забезпечення прохідності тяжких дихальних шляхів, відповідна кваліфікація та тренуваність медичного персоналу.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної оглядової статті.

## Список літератури

1. Coté C.J., Wilson S. *American Academy of Pediatric Dentistry, American Academy of Pediatrics. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures.* *Pediatr. Dent.* 2019. 41(4). E26-E52.
2. Черній В.І., Колганова К.А., Пайкуш В.А., Васильєва І.В. *Огляд сучасних клінічних настанов із амбулаторної седатії. Медицина невідкладних станів.* 2018. 8(95). DOI: 10.22141/2224-0586.8.95.2018.155151.
3. *Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018: Task Force on Moderate Procedural Sedation and Analgesia. A Report by the American Society of Anesthesiologists, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology.* *Anesthesiology.* 2018.
4. Наказ МОЗ України від 08.10.1997 № 303 «Про регламентацію діяльності анестезіологічної служби України» (із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 183 від 01.07.1998) [електронний ресурс]. [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20170914\\_1085.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170914_1085.html). DOI: 10.1097/ALN.0000000000002043.
5. Cohen S.L., Mason K.P., Saxen M.A. *Literature Review for Office-Based Anesthesia.* *Anesthesia.* 2018. 65. 66-68. <https://doi.org/10.2344/anpr-65-01-11>.
6. Наказ МОЗ України від 14.09.2017 № 1085 «Про внесення змін до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників». *Охорона здоров'я.* 2017. 78 [електронний ресурс]. [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20170914\\_1085.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170914_1085.html).
7. *European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults.* *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017. 34. 1-19 [Indexed for MEDLINE].
8. Nelson T.M., Xu Z. *Pediatric dental sedation: challenges and opportunities.* *Clin. Cosmet. Investig. Dent.* 2015. 7. 97-106. DOI: 10.2147/CCIDE.S64250. PMID: 26345425. PMID: PMC4555969.
9. Sitkin S.I., Gasparian A.L., Ivanova T.I., Nesterova E.I., Drozdova N.I. *Long-term dental interventions in mentally retarded children under general anesthesia with sevoflurane.* *Stomatologiya.* 2015. 94(1). doi: 10.17116/stomat201594159-60.
10. Priyanshi R., Cao L., Curran R., Musselman J. *Postsedation Events in Children Sedated for Dental Care.* *Anesthesia Progress.* 2013. 60. 54-59. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-60.2.54>.
11. *American Society of Anesthesiologists: Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: Application to healthy patients undergoing elective procedures: An updated report.* *Anesthesiology.* 2017. 126. 376-93 [PubMed].
12. Keles S., Kocaturk O. *Postoperative discomfort and emergence delirium in children undergoing dental rehabilitation under general anesthesia: Comparison of nasal tracheal intubation and laryngeal mask airway.* *J. Pain Res.* 2018. 11. doi: 10.2147/JPR.S153637.
13. Bakshi S.A., Bule S.S., Shingade G.U. *Comparative evaluation of induction with propofol vs induction with sevoflurane for insertion of laryngeal mask airway in children.* *Int. J. Res. Med. Sci.* 2019. 7(4). doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20191338.
14. Lightdale J.R., Goldmann D.A., Feldman H.A., Newburg A.R., DiNardo J.A., Fox V.L. *Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation: a randomized, controlled trial.* *Pediatrics.* 2006. 117(6). 1170-8. Epub 2006. PMID: 16702250. DOI: 10.1542/peds.2005-1709.
15. Gowri Sivaramakrishnan and Kannan Sridharan. *Nitrous Oxide and Midazolam Sedation: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Anesthesia Progress.* 2017. 64. 59-65. <https://doi.org/10.2344/anpr-63-03-06>.
16. Quintard H., L'Her E., Pottecher J. et al. *Experts' guidelines of intubation and extubation of the ICU patient of French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) and French-speaking Intensive Care Society (SRLF).* *Ann. Intensive Care.* Jan. 2019. 9(1).
17. Silva C.C., Lavado C., Areias C., Mourao J., Andrade D. *Conscious sedation vs general anesthesia in pediatric dentistry — a review.* *MedicalExpress (São Paulo, online).* 2015. 2(1). M150104.
18. Mishra N., Birmiwal K.G., Pani N., Raut S., Sharma G., Rath K.C. *Sedation in oral and maxillofacial day care surgery: A comparative study between intravenous dexmedetomidine and midazolam.* *Natl. J. Maxillofac. Surg.* 2016 Jul-Dec. 7(2). 178-185. doi: 10.4103/njms.NJMS\_78\_16. PMID: 28356690; PMID: PMC5357934.
19. Gehrke T., Hackenberg S., Steinhübel B., Hagen R., Scherzad A. *Laryngeal mask versus intubation for adenoidectomies in children: Analysis of 1,500 operations.* *Laryngoscope.* 2019. 129(11). doi: 10.1002/lary.27794.
20. He L., Wang X., Zheng S., Shi Y. *Effects of dexmedetomidine infusion on laryngeal mask airway removal and postoperative recovery in children anaesthetised with sevoflurane.* *Anaesth. Intensive Care.* 2013. 41(3). doi: 10.1177/0310057x1304100309.
21. Ramgolam A., Hall G.L., Zhang G., Hegarty M., von Ungern-Sternberg B.S. *Deep or awake removal of laryngeal mask airway in children at risk of respiratory adverse events undergoing tonsillectomy — a randomised controlled trial.* *Br. J. Anaesth.* 2018. 120(3). doi: 10.1016/j.bja.2017.11.094.
22. Bhat C., Honnannavar K., Patil M.P., Mudakanagoudar M. *Comparison of the laryngeal mask airways: Laryngeal mask airway-classic and laryngeal mask airway-proseal in children.* *Anesth. Essays Res.* 2018. 12(1). doi: 10.4103/aer.aer\_191\_17.
23. Loke G.P.Y., Tan S.M., Ng A.S.B. *Appropriate size of laryngeal mask airway for children.* *Anaesth. Intensive Care.* 2002. 30(6). doi: 10.1177/0310057x0203000609.
24. Haliloglu M., Bilgen S., Uzture N., Koner O. *Simple method for determining the size of the ProSeal laryngeal mask airway in children: a prospective observational study.* *Brazilian J. Anesthesiol.* 2017. 67(1). doi: 10.1016/j.bjan.2016.09.007.
25. Khatiwada S., Bhattarai B., Pokharel K., Subedi A. *Adverse events in children receiving general anaesthesia with laryngeal mask airway insertion.* *J. Nepal. Med. Assoc.* 2015. 53(198). doi: 10.31729/jnma.2766.
26. Ghai B., Wig J. *Comparison of different techniques of laryngeal mask placement in children.* *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2009. 22(3). doi: 10.1097/ACO.0b013e3283294d06.

27. Hakim M., Krishna S.G., Syed A., Lind M., Elmaraghy C., Tobias J.D. Oropharyngeal oxygen and volatile anesthetic agent concentration during the use of laryngeal mask airway in children. *Paediatr Anaesth.* Published online 2016. doi: 10.1111/pan.12801.
28. Amantéa S.L., Piva J.P., Sanches P.R.S., Palombini B.C. Oropharyngeal aspiration in pediatric patients with endotracheal intubation. *Pediatr Crit. Care Med.* 2004. 5(2).
29. Nyssen-Dehaye O., Pirotte T., Waterloos H., Veyckemans F. Leak pressure after orotracheal vs nasotracheal intubation with uncuffed tracheal tubes in children. *Acta Anaesthesiologica Belgica.* 2007. 58.
30. Sun X.L., Li J., Wang Z.Y. et al. Reinforced laryngeal mask in pediatric laparoscopic surgery. *J. Coll. Physicians. Surg. Pakistan.* 2019. 29(10). doi: 10.29271/jcpsp.2019.10.915.
31. Alan R. Tait, Shobha Malviya. Anesthesia for the Child with an Upper Respiratory Tract Infection: Still a Dilemma? *Anesth. Analg.* 2005. 100. 59-65. DOI: 10.1213/01.ANE.0000139653.53618.91.
32. Boensch M., Schick V., Spelten O., Hinkelbein J. Formelbasierte Berechnung der Tubusgröße für die präklinische Notfallmedizin. *Notfall und Rettungsmedizin.* 2017. 20(2). doi: 10.1007/s10049-016-0193-2.
33. El-Seify Z.A., Khattab A.M., Shaaban A.A., Metwalli O.S., Hassan H.E., Ajjoub L.F. Xylometazoline pretreatment reduces nasotracheal intubation-related epistaxis in paediatric dental surgery. *Br. J. Anaesth.* 2010. 105(4). doi: 10.1093/bja/aeq205.
34. Öncüç Ö., Aydemir Ş., Ersin N., Koca H. Bacteremia incidence in pediatric patients under dental general anesthesia. *Congenit Heart Dis.* 2006. 1(5). doi: 10.1111/j.1747-0803.2006.00039.x.
35. Öncüç Ö., Çökmez B., Aydemir Ş., Balcioglu T. Investigation of bacteremia following nasotracheal intubation. *Paediatr Anaesth.* 2005. 15(3). doi: 10.1111/j.1460-9592.2005.01503.x.
36. Tsukamoto M., Taura S., Yamanaka H., Hitosugi T., Yokoyama T. Prediction of appropriate formula for nasotracheal tube size in developmental disability children. *Clin. Oral. Investig. Published online 2020.* doi: 10.1007/s00784-020-03517-9.
37. Newgard C.D., Koprowicz K., Wang H. et al. Variation in the type, rate, and selection of patients for out-of-hospital airway procedures among injured children and adults. *Acad. Emerg. Med.* 2009. 16(12). doi: 10.1111/j.1553-2712.2009.00604.x.
38. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим і постраждалим зі складною інтубацією трахеї». Додаток до Наказу МОЗ № 430 від 03.07.2006.
39. Клигуненко Е.Н. Трудная интубация трахеи: современные методы решения. *Медицина неотложных состояний.* 2017. 5(84). 61-64. DOI: 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109360.
40. Krishna S.G., Bryant J.F., Tobias J.D. Management of the Difficult Airway in the Pediatric Patient. *J. Pediatr. Intensive Care.* 2018. Sep. 7(3). 115-125. doi: 10.1055/s-0038-1624576. Epub 2018 Jan 28. PMID: 31073483; PMCID: PMC6260357.
41. Huang A.S., Rutland L., Hajduk J., Jagannathan N. Difficult airway management of children in ambulatory anesthesia: challenges and solutions. *Ambulatory Anesthesia.* 2016. 3. 37-45. <https://doi.org/10.2147/AA.S91983>.
42. Frerk C., Mitchell V.S., McNarry A.F., Mendonca C., Bhargava R., Patel A., O'Sullivan E.P., Woodall N.M., Ahmad I. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *British Journal of Anaesthesia.* 2015. 115(6). 827-848. <https://doi.org/10.1093/bja/aev371>.

Отримано/Received 24.05.2021

Рецензовано/Revised 10.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.06.2021 ■

#### Information about authors

O.Y. Sorokina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of disaster medicine and military medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine, e-mail: sorokinaeu@ukr.net  
I.V. Teplova, postgraduate student at the Department of disaster medicine and military medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine, e-mail: anest.in.ua@gmail.com  
M.M. Isak, MD, Anesthesiologist, Anesthesiology Department, Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital, Dnipro, 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.

O.Yu. Sorokina<sup>1</sup>, I.V. Teplova<sup>1</sup>, M.M. Isak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

### Airway patency in children for dental therapeutic procedures in ambulatory practice

**Abstract.** This article presents a literature review of basic concepts of artificial airway patency in children during anesthetic management for prolonged dental procedures in outpatient surgery (MedLine, PubMed). The following considers the necessity to protect airways from the moment of onset of deep sedation, when verbal contact with a child is not always adequate, the level of reflex activity is reduced, and vital functions control is not complete yet without additional supporting mechanisms. Airway patency management and selection algorithms are given depending on various factors, such as the duration and invasiveness of dental intervention, the characteristics of the child's anatomy,

and concomitant pathologies, as well as associated emergency conditions with a strategy for their prevention. Comparative characteristics of the use of laryngeal devices and various intubation techniques in the aspect of pediatric dentistry have been carried out. A separate paragraph in the article highlights the methods of monitoring in the operating theatre and the strategy of the Difficult Airway Society, the support and implementation of which is mandatory in any private structures of pediatric outpatient anesthesia practice in Europe and America.

**Keywords:** anesthetic management; children; dentistry; airway patency; outpatient surgery; review



УДК 616.61-001-036.11:616.94-022.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242326>Мальцева Л.А.<sup>1</sup>, Новицкая-Усенко Л.В.<sup>1</sup>, Никонов В.В.<sup>2</sup>, Канчура Т.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

## Синдром острого повреждения почек сепсис-ассоциированного генеза

**Резюме.** Цель работы — представить обзор данных, касающихся острого повреждения почек сепсис-ассоциированного генеза, основанный на анализе литературных данных, полученных при библиографическом поиске в PubMed, «Клинических практических рекомендациях KDIGO по острому почечному повреждению», у отдельных зарубежных и отечественных авторов, на основе многолетнего личного опыта. Приведена концепция стадийного протекания острого повреждения почек (ОПП), которая создает возможность потенциальной преодолемости и обратимости его ранних стадий, в связи с чем большое значение приобретает диагностика для начала своевременного лечения ОПП. Проблема рассмотрена в ключе появления новых данных о диагностике, факторах риска развития, патогенезе ОПП сепсис-ассоциированного генеза; терминологически очерчена его клиническая форма: парадигма смещается от ишемии и вазоконстрикции к гиперемии и вазодилатации, от острого канальцевого некроза к острому канальцевому апоптозу. Сепсис способствует развитию ОПП: при сепсисе ОПП встречается у 19 % пациентов, при септическом шоке — у 45 %, летальность при ОПП у септических пациентов составляет 73 %, у несептических — 45 %. Для эффективной диагностики функционального состояния почек и проведения нефропротективной терапии применяются стратификационные шкалы оценки тяжести острого повреждения почек, основанные на определении креатинина плазмы крови и объема отделяемой мочи: RIFLE, AKIN, KDIGO; наиболее современной и совершенной считается шкала KDIGO. Установлено, что креатинин плазмы крови не является ранним биомаркером ОПП, что свидетельствует о целесообразности использования других интегральных показателей. Биомаркеры ОПП — это вещества, которые либо участвуют в патологическом процессе, либо являются его свидетелями, осуществляя диагностику ОПП еще до повышения уровня креатинина плазмы крови. Дана характеристика структуры, роли функций таких биомаркеров, как NGAL, Cistatin C, IL-18, KIM-1. Интенсивная терапия ОПП сепсис-ассоциированного генеза включает стандартную терапию, соответствующую Surviving Sepsis Campaign 2016 и клиническим практическим рекомендациям KDIGO. Большое внимание уделено заместительной почечной терапии (ЗПТ): показаниям к ее началу, факторам, влияющим на начало ЗПТ, срокам начала, путям оптимизации, срокам прекращения ЗПТ, рекомендациям по дозе ЗПТ, дозе заместительной почечной терапии именно при сепсис-ассоциированной ОПП, выбору метода, преимуществам и недостаткам постоянной ЗПТ и интермиттирующего гемодиализа, медикаментозному сопровождению постоянной ЗПТ.

**Ключевые слова:** сепсис; острое повреждение почек; биомаркеры; обзор

*Модернизация мышления врача сегодня не менее важна, чем модернизация оборудования и фармацевтического сектора.*

**А.П. Зильбер**

Острое повреждение почек (ОПП) (acute kidney injury, AKI) — это относительно новое понятие, которое появилось в 2004 г. и введено в широкую клиническую практику с 2012 г. [1, 2].

На сегодняшний день ОПП трактуется как синдром стадийного нарастающего поражения почек, от минимальных изменений почечных функций до их полной утраты, которое развивается вследствие быстрого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что приводит к накоплению азотистых, включая мочевины и креатинина, и неазотистых продуктов метаболизма с нарушением уровня электролитов, кислотно-основного состо-

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

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

Для кореспонденції: Мальцева Людмила Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anest@dsma.dp.ua

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

яния (КОС), объема жидкости, которые экскретируются почками.

В настоящее время ОПП является одной из глобальных проблем неотложной медицины ввиду высокой летальности, развития хронической болезни почек (ХБП) и других неблагоприятных клинических последствий в непосредственном и отдаленном периодах [3–5].

По данным многоцентрового исследования AKI-EPI, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ОПП развивается у 57,7 % пациентов с госпитальной летальностью 26,9 %, с формированием ХБП у 47,7 % пациентов, в то время как при отсутствии ОПП летальность составляет 7,2 %, а ХБП — 14,8 % [6].

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям, ОПП сепсис-ассоциированного генеза характеризуется большей тяжестью и более высокой летальностью: ОПП при сепсисе отмечено у 19 % пациентов, при септическом шоке — у 45 %, летальность составляет 73 % при 45 % у несептических пациентов [8–12]. По данным S.M. Bagshaw et al. (2017), внутригоспитальная смертность при ОПП сепсис-ассоциированного генеза составила 70,2 %, при неспецифическом ОПП — 51,8 % [13].

Следует отметить также отдельные проблемы диагностики и лечения, которые включают следующее:

- 12 % пациентов имели задержку в диагностике, особенно если ОПП развивалась после поступления в стационар;
- 29 % пациентов имели недостаточную оценку факторов риска;
- у 60 % пациентов ОПП диагностировали только на третьей стадии;
- у 13 % не были распознаны осложнения ОПП, а у 22 % из них осложнения лечились неправильно;
- эксперты оценили лечение ОПП как правильное и эффективное только в 50 % случаев.

К факторам риска развития ОПП относят: предшествующие заболевания (пожилой возраст, женский пол, сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность (ХПН), хронические заболевания сердца, легких, печени, злокачественные заболевания, анемию), острые состояния (сепсис, гипотензия, дегидратация, гиповолемия, ожоги, травма, трансплантация органов, крупные некардиальные операции, операции на сердце, особенно в условиях искусственного кровообращения), нефротоксические вещества. От 8 до 22 % пациентов, переживших ОПП, через год входят в ХБП терминальной стадии и нуждаются в программном гемодиализе [7, 12].

**Патогенез ОПП сепсис-ассоциированного генеза включает:**

- гемодинамические повреждения (снижение фильтрационного и перфузионного давления, снижение почечного сосудистого сопротивления, развитие ишемии/реперфузии, активацию РААС, некрозы, микротромбозы, нарушения уродинамики, канальцевую обструкцию, снижение полярности мембран, отек);
- воспаление (сепсис, преренальные повреждения: гипотония, оксидативный стресс, эндотелиальная дис-

функция, NO; повреждение почечных клеток, апоптоз);

— сепсис (токсические повреждения бактериальными токсинами, цитокининдуцированные повреждения, дисрегуляция сосудистого тонуса в афферентных и эфферентных артериолах, дилатация эфферентных артериол, активация TGF, микроциркуляторная дисфункция, апоптоз, эндотелиальные повреждения, адгезия лейкоцитов, некроз).

Медиаторы воспаления, молекулы DAMP/PAMP, воздействуя через Toll-, NOD-, RIGI4-подобные рецепторы, повреждают клетки почечных канальцев, инициируя эндотелиальную дисфункцию, развивается апоптоз, некроз клетки, что, в конечном итоге, приводит к канальцевому повреждению и обструкции.

Сепсис-ассоциированное острое повреждение почек — это уникальная гипердинамическая форма. Парадигма перемещается от ишемии и вазоконстрикции к гиперемии и вазодилатации, от острого канальцевого некроза к острому канальцевому апоптозу.

## Диагностические критерии острого повреждения почек

Эффективная диагностика функционального состояния почек и проведение нефропротективной терапии невозможны без предварительной комплексной оценки их состояния.

Весомый вклад в разработку диагностических критериев, классификацию ОПП, патогенез и терапию внесли такие авторитетные международные организации по изучению острых почечных повреждений, как AKIN (Acute Kidney Injury Network), по улучшению глобальных исходов лечения почек — KDIGO (Kidney Dialise: Improving Global Outcomes). Заслуживает внимания разработанная группой экспертов-нефрологов система для диагностики и классификации острых нарушений функций почек RIFLE, в которой три первых критерия позволяют оценить степень тяжести ОПП (Risk — риск, Injury — повреждение, Failure — недостаточность), а два последних — исход заболевания (Loss — утрата функции почек, ESRD (end stage renal disease) — терминальная стадия почечной болезни) (рис. 1).

В настоящее время существуют три стратификационные шкалы оценки тяжести острого повреждения почек, основанные на определении креатинина в плазме крови и объема отделяемой мочи: RIFLE (2002–2004), AKIN (2007), KDIGO (2012). Наиболее современной и совершенной считается классификация KDIGO, в которой выделяют три стадии острого повреждения почек [14]:

- 1-я стадия: креатинин плазмы более 0,3 мг/дл (26,4 мкмоль/л; 0,26 ммоль/л) в течение 48 часов или в 1,5–1,9 раза больше по сравнению с базальным уровнем в течение 7 суток; диурез менее 0,5 мл/кг/час в течение более 6 часов;
- 2-я стадия: повышение креатинина плазмы более 2,0–2,9 раза по сравнению с базальным уровнем в течение 7 суток; диурез менее 0,5 мл/кг/час в течение 12 часов;

— 3-я стадия: повышение креатинина плазмы по сравнению с базальным уровнем в течение 7 суток или креатинин плазмы  $\geq 4$  мг/дл (354 мкмоль/л); в случаях быстрого нарастания более 0,5 мг/дл (44 ммоль/л) или заместительной почечной терапии (ЗПТ) у лиц менее 18 лет снижение скорости клубочковой фильтрации менее 35 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; диурез менее 0,3 мл/кг/час в течение  $\geq 12$  часов.

Классификация KDIGO приводит к следующим выводам:

— необходимо сравнивать уровень креатинина плазмы и расчетную скорость клубочковой фильтрации с базальными, определяемыми до госпитализации, например: пожилой мужчина, 65 лет, с ХПН, уровень креатинина равен 0,07 ммоль/л, если креатинин увеличится на 0,03 ммоль/л, то уровень креатинина достигнет 0,1 ммоль/л — норма, но этого недостаточно, чтобы поставить диагноз «первая стадия ОПП»;

— первая стадия острого повреждения почек — это минимальное повышение уровня креатинина плазмы по отношению к базальному, составляющему 0,3 мг/дл, или 26,4 мкмоль/л, или 0,026–0,03 ммоль/л;

— время 48 часов — это срок, отпущенный, чтобы установить, что уровень креатинина плазмы возрос и можно диагностировать первую стадию;

— креатинин плазмы не является ранним биомаркером острого повреждения почек (Cunningham P.N. et al., 2002).

Вышеприведенное свидетельствует о том, что концепция стадийного протекания ОПП создает возможность потенциальной преодолимости и обратимости его ранних стадий, в связи с чем большое значение

для начала своевременного лечения приобретает диагностика. Это делает целесообразным использование при ОПП других интегральных показателей (биомаркеров).

Биомаркеры острого повреждения почек — это вещества, которые либо участвуют в патологическом процессе, либо являются его свидетелями, осуществляя диагностику острого повреждения почек еще до повышения уровня креатинина.

В настоящее время круг биомаркеров ОПП уже достаточно хорошо очерчен, отдельного внимания заслуживают NGAL, Cystatin C, KIM-1, IL-18 и т.д. [15].

Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinosa associated lipocalin, NGAL) — острофазный белок с молекулярной массой 25 Да — наиболее современный и совершенный биомаркер диагностики ОПП. Это утерокалин, онкоген 24p3 — гликопротеин, который впервые был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека. При развитии ОПП он фильтруется, но не реабсорбируется в проксимальных канальцах и собирательных трубчатках, демонстрируя высокую чувствительность в моделях ишемического и нефротоксического повреждения.

У человека в ответ на повреждение ренальных канальцев в течение 2 часов уровень NGAL резко увеличивается:

— в плазме крови (s-NGAL) — в 7–16 раз;

— в моче (u-NGAL) — в 25–1000 раз [16].

Экскреция NGAL с мочой на 24–48 часов опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови [17–19].

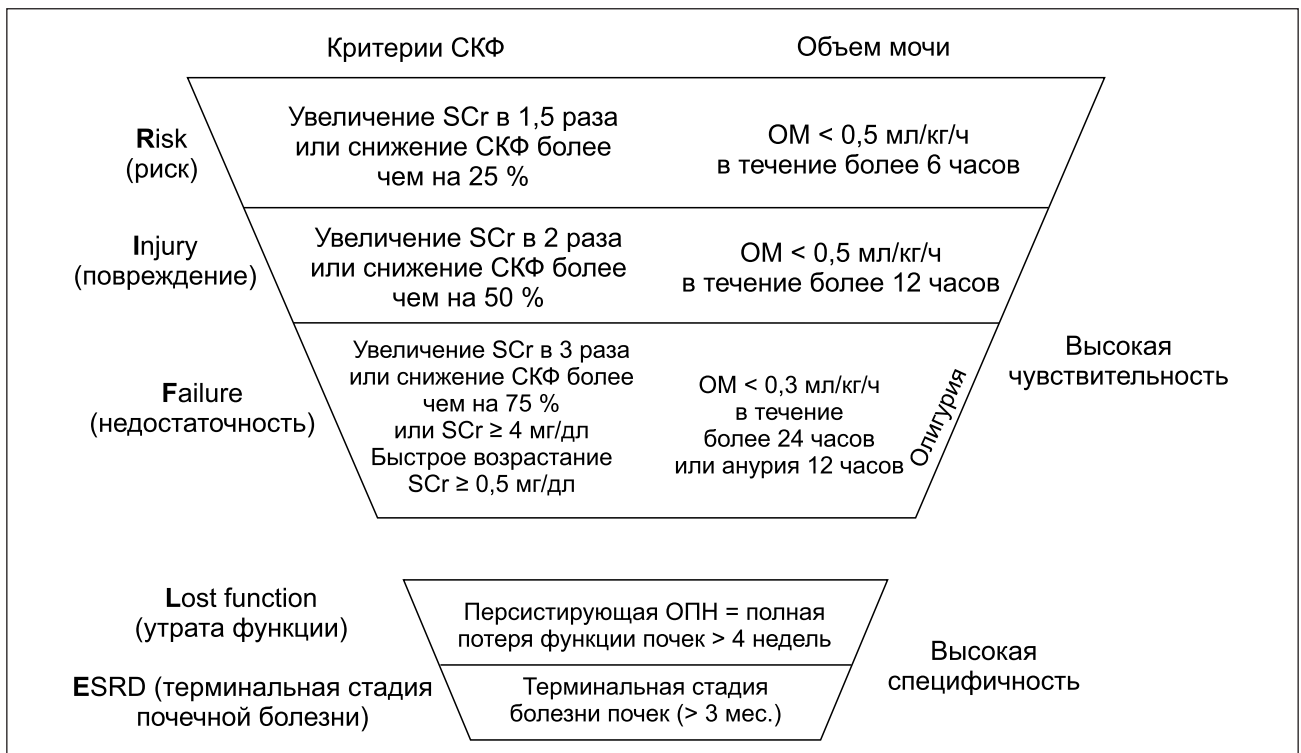


Рисунок 1. Классификация RIFLE для ОПП (Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al., 2017)

Примечания: SCr — креатинин мочи; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОМ — объем мочи.

Цистатин С (Cistatin C) — это белок семейства цистатинов с молекулярной массой 13260 ДА, относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он необходим для регуляции физиологических процессов путем ингибирования активности протеиназ, которые являются мишенью для его воздействия. Установлено, что цистатин С с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, и поступает в кровь, полностью фильтруется в клубочках, метаболизируется в проксимальных канальцах и ими не секретировается. Таким образом, сывороточные уровни цистатина С (s-segum) обусловлены постоянной скоростью его синтеза и постоянной скоростью его выведения, которая зависит преимущественно от ренальных функций и наличия ренальной патологии, ухудшающей ренальные функции. Многократно доказано, что цистатин С — более чувствительный маркер ренальной функции, чем креатинин, особенно в случаях умеренного снижения СКФ, происходящего в так называемой слепой зоне креатинина в диапазоне от 90 до 60 мл/кг/1,73 м<sup>2</sup>, в котором отсутствует пропорциональность между креатинином плазмы и истинными значениями СКФ [20].

Молекула поражения почек 1 (Kidney injury molecule 1, KIM-1) — это трансмембранный гликопротеин 1-го типа из суперсемейства иммуноглобулинов, который в норме присутствует в почечной ткани в минимальных количествах. В результате ишемического или нефротоксического ОПП происходит его значительное увеличение в клетках проксимальных почечных канальцев. KIM-1 является ранним неинвазивным биомаркером для ОПП, действует как фосфатидилсериновый рецептор, связывающий апоптотические тельца. KIM-1 связывается с альфа-субъединицей гетеротримерного белка G-12, тем самым опосредуя фагоцитоз апоптотических телец [21].

Интерлейкин 18 (IL-18) — провоспалительный цитокин, продуцируемый в проксимальных канальцах. Повышение его концентрации в моче опережает повышение концентрации креатинина плазмы крови на 48–72 часа [22, 23].

«Преคลินิกическое заболевание почек» и «субклиническое ОПП» — это новые термины, сформулированные С.А. Peralta et al. [24], J.I. Martensson et al. [17]. Они появились, когда было обнаружено, что у лиц с нормальным уровнем креатинина цистатин С выявляет пациентов с высоким риском развития ХБП и последующим развитием сердечно-сосудистых осложнений, а NGAL выявляет высокий риск скорого развития ОПП [24]. Это открыло новые возможности для ранней диагностики ренальной патологии и превентивной терапии.

Поиск оптимального биомаркера ОПП продолжается до сих пор. Для клинициста биомаркер должен быть неинвазивным, обнаруживаемым на ранних стадиях заболеваний, прогностически эффективным, специфичным для типа ткани и иметь тесное патофизиологическое отношение к болезни.

## Интенсивная терапия

Интенсивная терапия ОПП включает стандартную терапию, соответствующую Surviving Sepsis Campaign 2016 и клиническим практическим рекомендациям KDIGO [14, 25, 26].

### Показания к началу заместительной почечной терапии:

- азотемия (уровень мочевины в плазме крови  $\geq 36$  ммоль/л);
- уремические осложнения (энцефалопатия, перикардит, нейро-, миопатия);
- гиперкалиемия ( $\geq 6,5$  ммоль/л и/или изменения на ЭКГ);
- гипермагниемия ( $\geq 4$  ммоль/л и/или анурия, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов);
- ацидоз (рН  $\leq 7,15$  вместе с гиперкалиемией, олигоанурией при оценке тяжести состояния);
- олигоанурия (диурез  $< 200$  мл/12 часов или анурия);
- перегрузка жидкостью (резистентные отеки легких, мозга);
- тяжелое или быстрое прогрессирование ОПП (третья стадия ОПП) (KDIGO).

### Факторы, влияющие на начало заместительной почечной терапии:

- **пациент-специфичные** (почечная функция, резерв; сопутствующие заболевания; основное заболевание: тяжесть и динамика; ОПП: тяжесть и динамика);
- **связанные с врачом** (цели терапии; относительные показания; локальный протокол; алгоритм действий);
- **организационные** (страна/лечебное учреждение, тип ОРИТ, наличие аппаратов и подготовленность персонала; финансирование).

### Пути оптимизации заместительной почечной терапии:

- критерии начала ЗПТ;
- выбор метода, дозы и режима ЗПТ: гемофильтрация, гемодиализ, гемодиофильтрация, пре- или постдилюция; мембрана гемодифльтра, замещающий раствор;
- выбор объема ультрафильтрации и режима антикоагуляции, выбор сосудистого доступа;
- критерии окончания ЗПТ.

### Сроки начала заместительной почечной терапии:

- ЗПТ должна быть назначена немедленно, как только выявлены опасные для жизни нарушения ВЭБ и КОС;
- решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но и в большей мере на основании оценки всестороннего анализа клинической ситуации в целом;
- возможно, необходимо более раннее начало ЗПТ у больных с ОПП, уже на 1–2-й стадиях;
- затягивание с принятием решения у критических пациентов может сопровождаться увеличением летальности.

### Сроки прекращения заместительной почечной терапии:

- ЗПТ следует прекращать, если она более не требуется, а функции почек восстановлены до уровня, который соответствует потребностям организма, или

когда ЗПТ более не согласуется с требованиями интенсивной терапии;

- не рекомендуется использовать стимуляцию диуреза для ускорения восстановления функции почек или уменьшения длительности и частоты процедур ЗПТ;

- ряд исследователей показали, что наиболее успешным фактом прекращения ЗПТ является темп диуреза более 400 мл/сутки, что является обоснованным пороговым значением, приводящим к правильно-му решению у 79 % пациентов;

- прекращение ЗПТ возможно, если измеренный клиренс креатинина более 20 мл/мин, и остается на усмотрение врачей, если он колеблется от 12 до 20 мл/мин.

**Рекомендации по заместительной почечной терапии:**

- расчет дозы необходим перед каждым сеансом ЗПТ; необходимы частые определения достигнутой дозы (1В);

- при проведении ЗПТ индивидуально подбираются параметры, необходимые для коррекции ВЭБ, КОС;

- при ЗПТ необходимая доза по объему эффлюента составляет 20–25 мл/кг/час (1А); обычно увеличение предписанной дозы до 25–30 мл/кг/час требует проведения манипуляций и лабораторных исследований;

- при проведении ЗПТ у пациентов с ОПП рекомендуется обеспечивать  $Kt/V$  3,9 в неделю для интермиттирующих или продленных режимов (1А).

**Доза заместительной почечной терапии при ОПП сепсис-ассоциированного генеза:**

- нет достоверных отличий в летальности на 28-е и 90-е сутки исследования;

- не было достоверного влияния на гемодинамику и отличий в восстановлении почечной функции;

- при высокообъемной гемофильтрации у пациентов с тяжелым сепсисом и ОПП применение гемофильтров нецелесообразно.

**Выбор метода заместительной почечной терапии:**

**а) Постоянная заместительная почечная терапия.**

*Преимущества:* отсутствие необходимости в инфузионной подготовке, постоянный контроль ВЭБ и КОС, лучшая гемодинамическая переносимость, возможность адекватной нутриционной поддержки, меньшее влияние на внутричерепное давление.

*Недостатки:* иммобилизация пациента, более высокий риск кровотечений или тромбоза контуров, процедура часто прерывается проблемами с фильтром, лечебными и диагностическими процедурами, высокая стоимость лечения.

**б) Интермиттирующий гемодиализ.**

*Преимущества:* больше времени для диагностических и лечебных процедур, меньший риск кровотечений, лучше корректируется гиперкалиемия, лучше элиминируются диализируемые токсины, менее трудоемкая процедура, возможность приготовления растворов on-line, меньшая стоимость.

*Недостатки:* необходимость инфузионной подготовки, необходимость в наличии «диализного» персонала, периодический контроль ВЭБ и КОС, возмож-

на гипотония, особенно при значительном объеме ультрафильтрата, нутритивная поддержка может быть неадекватной, нельзя применять при внутричерепной гипертензии [27, 28].

**Медикаментозное сопровождение постоянной заместительной почечной терапии:**

- нет необходимости в коррекции дозы антибактериальной и антимикотической терапии;

- гипергидратация сопровождается снижением выживаемости;

- выбор между цитратом и гепарином: при цитратной антикоагуляции меньше эпизодов кровотечений и гепарин-индуцированных тромбоцитопений, время эксплуатации гемофильтра на 16 часов больше, большее число случаев гипокальциемии, метаболический алкалоз возникает в обеих группах, нет улучшения выживаемости в группах сравнения [14, 29].

Таким образом, при выборе метода заместительной почечной терапии предпочтение отдается постоянной ЗПТ на основании не только показателей креатинина, объема отделяемой мочи, но и динамики других лабораторных показателей, анализа клинической ситуации в целом.

Она должна начинаться немедленно при выявлении опасных для жизни нарушений водного и электролитного баланса, КОС.

На сегодняшний день тяжелый сепсис продолжает оставаться глобальной проблемой ввиду высокой летальности и других неблагоприятных осложнений, среди причин которых существенное место занимает острое повреждение почек, являющееся независимым предиктором неблагоприятных исходов.

Многочисленными исследованиями международных сообществ нефрологов и других специалистов показано, что относительно незначительные повреждения почечных функций могут иметь серьезные клинические последствия.

Сформулированная концепция стадийного протекания острого почечного повреждения с изменением терминологии с «ОПН» на «ОПП» показала возможность потенциальной преодолемости и обратимости ранних стадий ОПП.

Использование разработанных новых диагностических критериев ОПП и новых обоснованных рекомендаций по его раннему лечению дает сегодня практическому врачу действенный инструмент для повышения качества лечения и улучшения конечных клинических результатов.

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

**Список литературы**

1. Kellum J.A., Lameire N.; KDIGO AKI Guideline Work Group. *Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Crit. Care. 2013. № 17. P. 204-2013.*
2. Полунин Ю.С., Соколов Д.В. *Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. № 15(5). С. 54-64.*

3. Coca S.G., Singanamala S., Chirag R. Parikh Chronic Kidney Disease after Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int.* 2012 Mar. № 81(5). P. 442-448.
4. Hazel Z., Wald R., Bargman J.M. et al. Nephrologists follow-up improves all-cause mortality of severe acute Kidney injury survivors. *Kidney International.* 2013. № 83(5). P. 901-908.
5. Реї С.И., Бердников Г.А., Васина Н.В. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2020. № 5.
6. 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 Medicine.* 2015. № 41(8). P. 1411-1423.
7. Вельков В.В. Сепсис и острое повреждение почек — дорога с двухсторонним движением: значение биомаркеров. *Мед. алфавит. Современная лаборатория.* 2019. Т. 1. № 4. С. 65.
8. Cole L., Bellomo R., Silvester W. et al. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management and outcome of severe acute renal failure in a «closed» ICU system. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162. P. 191.
9. Vincent J. L., Sakr Y., Sprung C. L. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* 2006 Feb. № 34(2). P. 344-53.
10. Poukkanen M., Vaara S.T., Pettilä V. et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013 Aug. № 57(7). P. 863-72.
11. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017 Mar 31. № 43(6). P. 816-828.
12. Bagshaw S.M., Uchino S., Bellomo R. et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephro.* 2007 May. № 2(3). P. 431-439.
13. Zhi D.Y., Lin J., Zhuang H.Z. et al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Sepsis: Clinical Characteristics and Outcomes. *J. Invest. Surg.* 2019 Dec. № 32(8). P. 689-696.
14. Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению. *Нефрология и диализ.* 2012. Т. 14. № 2. С. 86-94.
15. Smirnova N.N., Galkina O.V., Novikova V.P., Prokopyeva N.E. Modern biomarkers of renal in pediatrics. *Nephrology.* 2019. № 23(4). P. 112-118.
16. Haase M., Bellomo R., Devarajan P. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009. № 54(6). P. 1012-1024.
17. Martensson J.I., Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2014. 37(4). P. 304-310.
18. Zhang A., Cai Y., Peng-Fei Wang et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2016 Feb 16. № 20. P. 41.
19. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S. et al. Is plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin a predictive biomarker for acute kidney injury in sepsis patients? A systematic review and meta-analysis. *J. of Critical Care.* 2016 June. Vol. 33. P. 213-223.
20. Leem A.Y. et al. Value of Serum Cystatin C Measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery. *Yonsei Med. J.* 2017 May. № 58(3). P. 604-612.
21. Wang K., Xie S., Xiao K. et al. Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Biomed. Res. Int.* 2018. № 24. P. 6937-6947.
22. Lin X., Yuan J., Zhao Y., Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J. Nephrol.* 2015. № 28. P. 7-16.
23. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K., Westhoff T., Schmidt-Ot K.M. Biomarkers in acute kidney injury — pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017 Mar. № 219(3). P. 554-572.
24. Peralta C.A., Weekley C.C., Li Y., Shlipak M.G. Occult chronic kidney disease among persons with hypertension in the United States: data from the National Health and Nutrition Surveys 1988–1994 and 1999–2002. *J. Hypertens.* 2013 Jun. № 31(6). P. 1196-202.
25. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care.* 2004. № 8(4). P. 204-212.
26. Rhodes A., Evans I.E., Alhazzani W., Levy M.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine.* 2017. № 45(3). P. 304-377.
27. Багин В.А. Острое повреждение почек при сепсисе: эпидемиология, факторы риска и показания к заместительной терапии. Автор. дисс. к.м.н. Екатеринбург, 2011.
28. Форни Л.Дж., Ричи З., Ронко К. Экстракорпоральная почечно-заместительная терапия в лечении сепсиса: текущее положение дел. Семинары по нефрологии. 2015. Т. 35. № 1. С. 55-63.
29. Андрусов А.М., Ватазин А.В., Гуревич К.Я. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения. М., 2014. 27 с.

Получено/Received 13.03.2021

Рецензировано/Revised 27.03.2021

Принято в печать/Accepted 01.04.2021 ■

L.A. Maltseva<sup>1</sup>, L.V. Novytska-Usenko<sup>1</sup>, V.V. Nykonov<sup>2</sup>, T.V. Kanchura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### Sepsis-associated acute kidney injury

**Abstract.** Acute kidney injury (AKI) is a condition that develops as a result of a rapid decrease in the glomerular filtration rate, which leads to the accumulation of nitrogenous, including urea and creatinine, and non-nitrogenous metabolic products with electrolytic disorders, impairment of the acid-base balance, and the volume of fluid excreted by the kidneys. Objective: to provide a review of

the literature concerning sepsis-associated acute kidney injury. We presented the problems of diagnosis, risk factors, the pathogenesis of sepsis-associated acute kidney injury, as well as to outline terminologically the clinical form of sepsis-associated acute kidney injury: the paradigm shifts from ischemia and vasoconstriction to hyperemia and vasodilation, from acute tubular necrosis to acute

tubular apoptosis. Sepsis contributes significantly to the development of AKI: in sepsis, it occurs in 19 % of patients; nevertheless, it is much more frequent in septic shock (45 % of cases), the mortality of individuals with AKI is especially high in non-septic and septic conditions (45 and 73 %, respectively). To effectively diagnose the functional state of the kidneys and conduct nephroprotective therapy, stratification scales for assessing the severity of acute kidney damage are applied, which are based on the determination of plasma creatinine level and urine output: RIFLE (risk, injury, failure, loss of kidney function, and end-stage renal failure), AKIN (Acute Kidney Injury Network), KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes); the experts considered KDIGO scale more modern and perfect. It has been found that plasma creatinine is not an early biomarker of AKI that indicates the advisability of using other integral indicators. AKI biomarkers are substances that either participate in the pathological process or witness it al-

lowing diagnose AKI even before an increase in plasma creatinine level. The characteristics of the structure, role of functions of such biomarkers as neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, interleukin-18, kidney injury molecule-1 and others are given. Intensive care for sepsis-associated acute kidney injury includes the standard therapy corresponding to 2016 Surviving Sepsis Campaign and KDIGO guidelines. Also, the paper focuses on renal replacement therapy (RRT): renal and extrarenal indications for the initiation, factors affecting the initiation of RRT, the timing of initiation, ways of optimization, the timing of RRT discontinuation, recommendations for the dose of RRT, the dose of renal replacement therapy in sepsis-associated AKI, choice of method, advantages and disadvantages of continuous RRT and intermittent hemodialysis, medication support for continuous therapy, the role of hemodialysis machine in the intensive care unit.

**Keywords:** sepsis; acute kidney injury; biomarkers; review

Мальцева Л.О.<sup>1</sup>, Новицька-Усенко Л.В.<sup>1</sup>, Ніконов В.В.<sup>2</sup>, Канчура Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

### Синдром гострого пошкодження нирок сепсис-асоційованого генезу

**Резюме.** Мета дослідження — надати огляд даних, які стосуються гострого пошкодження нирок сепсис-асоційованого генезу, що ґрунтується на аналізі літературних даних, отриманих при бібліографічному пошуку в PubMed, «Клінічних практичних рекомендаціях KDIGO щодо гострого ниркового пошкодження», в окремих зарубіжних і вітчизняних авторів, на основі багаторічного особистого досвіду. Наведено концепцію стадійного перебігу гострого пошкодження нирок (ГПН), що надає можливість потенційного подолання і зворотного розвитку його ранніх стадій, у зв'язку з цим важливого значення набуває рання діагностика для початку раннього лікування ГПН. Проблема розглянута зважаючи на появу нових даних щодо діагностики, факторів ризику розвитку, патогенезу ГПН сепсис-асоційованого генезу; термінологічно окреслена його клінічна форма: парадигма зміщується від ішемії та вазоконстрикції до гіперемії та вазодилатації, від гострого канальцевого некрозу до гострого канальцевого апоптозу. Сепсис сприяє розвитку ГПН: при сепсисі ГПН зустрічається у 19 % пацієнтів, при септичному шоці — у 45 %, летальність при ГПН у септичних пацієнтів становить 73 %, у несептичних — 45 %. Для ефективної діагностики функціонального стану нирок і проведення нефропротекторної терапії застосовуються стратифікаційні шкали оцінки тяжкості

гострого пошкодження нирок, засновані на визначенні креатиніну плазми крові та обсягу відокремлюваної сечі: RIFLE, AKIN, KDIGO; найбільш сучасною та досконалою вважається шкала KDIGO. Встановлено, що креатинін плазми крові не є раннім біомаркером ГПН, що свідчить про доцільність використання інших інтегральних показників. Біомаркери ГПН — це речовини, які або беруть участь у патологічному процесі, або є його свідками, виконуючи діагностику ГПН ще до підвищення рівня креатиніну плазми крові. Надана характеристика структури, ролі функцій таких біомаркерів, як NGAL, Cystatin C, IL-18, KIM-1. Інтенсивна терапія ГПН сепсис-асоційованого генезу включає стандартну терапію згідно з Surviving Sepsis Campaign 2016 і клінічними практичними рекомендаціями KDIGO. Велику увагу приділено замісній нирковій терапії (ЗНТ): показанням до початку, факторам, що впливають на початок ЗНТ, термінам початку, шляхам оптимізації, термінам припинення ЗНТ, рекомендаціям щодо дози ЗНТ, дозі замісної ниркової терапії саме при сепсис-асоційованому ГПН; вибору методу, перевагам і недолікам постійної ЗНТ та інтермітуючого гемодіалізу; медикаментозному супроводу постійної ЗНТ.

**Ключові слова:** сепсис; гостре пошкодження нирок; біомаркери; огляд

## Порушення ритму: Ліксарит у запитаннях та відповідях

Медикаментозне відновлення і підтримання нормального синусового ритму — бажана мета для багатьох пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) та іншими порушеннями ритму. Про можливості й особливості застосування флекаїніду як антиаритмічного препарату (ААП) ІС класу розповідає старша наукова співробітниця відділу клінічної аритмології та електрофізіології серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), к.м.н. Олена Миколаївна Романова.

— Шановна Олено Миколаївно, в яких ситуаціях зазвичай застосовують флекаїнід (Ліксарит)?

— Ліксарит призначають при деяких шлуночкових і суправентрикулярних порушеннях ритму за наявності показань у пацієнтів із мінімально вираженими структурними змінами міокарда або без них. Формулювання «без органічного ураження серця» означає, що у хворого відсутні Q-інфаркт в анамнезі, гіпертрофічна чи дилатаційна кардіоміопатія, ФВ ЛШ  $> 45\%$ , немає застійної або прогресувальної серцевої недостатності, гіпертрофії ЛШ  $> 14$  мм та вроджених або набутих вад серця.

— Чи можна застосовувати Ліксарит, якщо наявні структурні зміни та непереносимість аміодарону?

— Пацієнтів із/без структурних змін міокарда за наявності складних шлуночкових порушень ритму слід направляти до центру третинної (високотехнологічної) медичної допомоги. Там вони мають отримати лікування відповідно до європейських стандартів (як-от: абляція, кардіовертер-дефібрилятор тощо).

— Чи можливе у пацієнтів із персистувальною ФП після відновлення синусового ритму постійне застосування Ліксариту з метою запобігання новим пароксизмам?

— Безумовно, так. За синусовий ритм потрібно максимально довго боротися. Згідно з даними дослідження EAST-AFNET 4 ( $n = 2789$ ), чим краще та довше зберігається синусовий ритм, тим менше несприятливих подій у хворого. На тлі терапії флекаїнідом тривало й надійно вдавалося уникати пароксизмів ФП та інших несприятливих подій, зокрема кардіоемболічних ускладнень.

— Як знизити ризики, пов'язані з плановою терапією ААП?

— За ініціації терапії слід ретельно враховувати показання, протипоказання та можливі побічні дії ААП. Варто призначати пробні дози ААП (наприклад, 50 мг Ліксариту двічі на добу) та слідкувати, чи немає подовження QRS на 25% (якщо ні — можна збільшити дозу до 100 мг двічі на день). Доцільно підбирати мінімальні

ефективні дози ААП, за можливості уникати тривалого безперервного застосування та враховувати супутню патологію.

При виборі ААП необхідно пам'ятати, що для пропафенону та флекаїніду характерні досить радикальні відмінності. Так, пропафенон має близько 60%  $\beta$ -блокувальних властивостей, виражено уповільнює частоту шлуночкових скорочень та більше підходить для адренергічних пацієнтів, в яких зрив ритму відбувається після фізичних навантажень та на тлі психоемоційних стресів. Принципова відмінність полягає в тому, що флекаїнід виводиться нирками, а пропафенон — печінкою. Флекаїнід виводиться впродовж 12–14 год, що передбачає використання двічі на добу, пропафенон — 5–8 год, тож його приймають тричі на добу.

В осіб із патологією нирок важливо контролювати кліренс креатиніну. Якщо він становить  $< 50$  мл/хв, протирецидивна терапія флекаїнідом переходить у режим 50 мг двічі на добу, а доза «таблетки в кишені» — 100 мг та через 2 год — 50 мг (сумарна навантажувальна доза — 150 мг). У хворих із нормальною функцією нирок добова доза флекаїніду не має перевищувати 400 мг.

— Навантажувальна доза Ліксариту становить 200 + 100 мг. Наскільки доцільне використання 100 мг 2 р/добу при ФП із переходом на підтримувальну дозу 50 мг 2 р/добу через 3 місяці?

— Завдання лікаря полягає в утриманні пацієнта на мінімальній ефективній дозі. Тому в разі призначення 100 мг флекаїніду двічі на добу, за відсутності рецидиву протягом трьох місяців, можна розглянути перехід на дозу 50 мг двічі на день. І якщо на цій дозі у хворого не відзначатимуться рецидиви ФП, її можна залишити. Коли ж має місце зрив ритму на тлі планової протирецидивної терапії, потрібно повернутися до дози 100 мг двічі на добу. При цьому абсолютно доцільним є застосування схеми «таблетка в кишені»: 200 мг, через дві години — ще 100 мг. Вечірній прийом дози 100 мг слід пропустити незалежно від відновлення ритму, оскільки препарат виводиться із крові впродовж 12–14 год. Добова доза не повинна перевищувати 400 мг.

— Через який час оцінюють дію препарату? Як визначити ефективність самому пацієнту та скільки потрібно чекати для відновлення ритму?

— Якщо йдеться про первинне призначення, вже протягом 7–10 днів пацієнт сам повідомить, що йому стало краще та зменшились прояви ФП або шлуночко-



вої екстрасистолії. Такий термін пов'язаний із тим, що флекаїнід не є препаратом накопичення й майже одразу залучається до електрофізіології міокарда та шлуночків.

Після використання першої дози оцінюють не ефективність, а переносимість, при цьому спостерігають за інтервалом QRS. Якщо він збільшився на 25 % від вихідного, це може бути свідченням проаритмогенного ефекту, що є приводом для відміни препарату, а не зменшення дози. Натомість ефективність аналізують приблизно через тиждень застосування. Щодо схеми «таблетка в кишені», дуже часто пацієнти очікують на миттєву дію. Проте за всіма стандартами ритм може відновитися протягом 24 год від моменту прийняття навантажувальної дози.

— **Якщо в умовах стаціонару хворому проведено медикаментозну кардіоверсію Ліксаритом (200 + 100 мг через 2 год), але ритм не відновився, чи допускається введення аміодарону внутрішньовенно краплинно?**

— Якщо протягом 24 год ритм не відновлено, можна застосувати аміодарон (у внутрішньовенній формі разом із таблетованою). Однак особисто я в таких випадках переходжу до електричної дефібриляції, хоча не всі мають таку можливість.

— **Коли можлива комбінація Ліксариту з іншими ААП?**

— Ліксарит чудово працює з  $\beta$ -адреноблокаторами. Щодо інших ААП інформацію можна отримати на веб-сайті Medscape у розділі «Drug interaction checker». Загалом, чим більше ААП міститься у крові, тим гірший ефект — може відбутися нашарування їх дії з подальшим проаритмогенним ефектом. Насторожити має подовження QRS > 25 % порівняно з вихідним рівнем. При цьому варто усвідомлювати, що всі ААП так чи інакше впливають на показники ЕКГ.

Комбінація аміодарону з ААП III класу є можливою, але небажаною. Тож якщо комбінувати ААП, то тільки в умовах стаціонару після аналізу інших варіантів лікування. Якщо ААП неефективні, варто розглянути гібрид-терапію, як-от: ААП, абляція/кріодеструкція, хірургія на відкритому серці.

— **Як правильно комбінувати бета-блокатори з флекаїнідом, якщо пацієнт вже приймає біспролол у дозі 5 мг, але є показання для призначення флекаїніду?**

— Комбінація флекаїніду та біспрололу максимально сприятлива щодо профілактики зриву ритму. Безумовно, дозу слід титрувати та розглянути мінімальне дозування і  $\beta$ -блокатора, і флекаїніду. Якщо пацієнт вже приймає біспролол по 5 мг, варто спробувати призначити 50 мг флекаїніду двічі на добу, але можливе і застосування 100 мг два рази на день. Необхідно слідкувати за інтервалом QRS та хоча б раз на рік робити ЕхоКГ. Зниження ФВ на 10 % від вихідного рівня є приводом переглянути доцільність терапії ААП.

— **Яка тривалість терапії Ліксаритом при тривалій персистувальній ФП?**

— Найбільш доцільною є медикаментозна кардіоверсія за тривалості пароксизму ФП < 48 год (навіть до 12 год). Саме тому навантажувальну дозу флекаїніду

називають «таблетка в кишені» — шойно пацієнт відчув зрив ритму, він може негайно прийняти препарат. Адже чим раніше починається застосування, тим вищою буде ефективність.

Якщо тривалість пароксизму ФП > 48 год, фармако-терапія можлива, але має незначну ефективність, отже, необхідна електрична кардіоверсія. При цьому можна розглянути медикаментозну підтримку флекаїнідом, пропафеноном або аміодароном перед електричною кардіоверсією для підвищення її ефективності (рівень доказовості Па, рекомендації ESC, 2020).

— **Чи можна застосовувати Ліксарит у пацієнтів із ФП та супутніми шлуночковими порушеннями ритму?**

— Можна, у дозі 100 мг двічі на добу. Проте потрібно переконатися, що хворий не має структурної патології міокарда.

— **Скажіть, будь ласка, а чи є дані щодо ефективності Ліксариту при екстрасистолах?**

— Так, є. Він добре допомагає, особливо у разі змішаних порушень ритму.

— **А якщо пацієнт із постійною формою ФП має електричну кардіоверсію в анамнезі?**

— Якщо йдеться про постійну форму миготливої аритмії (незалежно від електричної кардіоверсії в анамнезі), то ААП IC класу не застосовують. У такому разі ритм уповільнюють за допомогою  $\beta$ -адреноблокаторів, антагоністів кальцію або дигоксину, залежно від наявності серцевої недостатності.

— **Чи відомі випадки застосування флекаїніду в пацієнтів із кардіостимулятором?**

— У мене були такі пацієнти. Однак в інструкції для медичного застосування препарату зазначено, що флекаїнід підвищує поріг чутливості ендокарда до сигналів кардіостимуляторів, тобто його чутливість до кардіостимуляції зменшується. Цей ефект обернений та більшою мірою впливає на поріг гострої, а не хронічної чутливості. Тому флекаїнід варто з обережністю використовувати в межах терапії осіб зі встановленими постійними або тимчасовими кардіостимуляторами. Не слід призначати його пацієнтам із високим порогом чутливості до кардіостимуляції та в разі застосування непрограмованого кардіостимулятора за відсутності належного реанімаційного обладнання.

Можливо, в цій ситуації варто застосувати меншу дозу препарату, при цьому проконтролювати роботу кардіостимулятора за допомогою програматора.

— **Пані Олено, а чи можна використовувати Ліксарит в осіб із пароксизмальною ФП та штучними клапанами серця?**

— Ні, оскільки штучні клапани серця — це вже структурні зміни міокарда.

— **Чи можна призначати флекаїнід під час вагітності?**

— Відповідно до інструкції з медичного застосування препарату, флекаїнід проникає через плаценту та до плода, а також потрапляє у грудне молоко. Тому в період вагітності та під час грудного вигодовування його застосовують тільки тоді, коли очікувана користь не перевищує потенційний ризик. Але особисто я не візьму на себе таку відповідальність, як оцінка цього ризику.

В такій ситуації вагітній варто мінімізувати фізичні навантаження, шукати причину запуску порушень ритму та максимально уникати ААП. Для відновлення ритму в цій категорії хворих бажаною є електроімпульсна терапія.

— Чи потребує пацієнт відміни антидепресантів у разі застосування Ліксариту?

— Як антидепресанти, так і ААП ІС класу можуть подовжувати інтервал QT та впливати на комплекс QRS, тож варто використовувати їх мінімально ефективну дозу. Потрібно визначитися, що більше потребує уваги — клінічна ситуація, через яку пацієнту призначений антидепресант, чи зрив ритму.

Якщо хворий перебуває у стадії загострення психічного розладу, приймає антидепресанти та інші препарати у високих дозуваннях, можна спробувати зменшити дозу Ліксариту до 50 мг двічі на добу. Але при настанні покращення, коли психіатр/психотерапевт знизить дозу психоактивних засобів, за потреби

можна повернутися до прийому 100 мг флекаїніду двічі на день.

— І останнє запитання: чи можна продовжувати вже призначену терапію флекаїнідом у гострому періоді COVID-19 та після одужання?

— Якщо пацієнт приймав ААП, що потенційно може подовжувати інтервал QT, та на тлі протиковідних препаратів спостерігається його подовження, ААП слід тимчасово відмінити на користь протиковідних засобів. Є дані щодо того, що флекаїнід можна відмінити на період COVID-інфекції для мінімізації ризиків проаритмогенезу, але якщо QT та QRS залишаються в межах норми, цього робити не потрібно.

**Підготувала**

**Олександра Демецька**

*Вперше надруковано в тематичному номері «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» газети «Здоров'я України», червень 2021 р. ■*

Behcet Al<sup>a</sup>, Mehmet Mustafa Sunar<sup>a</sup>, Suat Zengin<sup>a</sup>, Mustafa Sabak<sup>a</sup>, Mustafa Bogan<sup>a</sup>, Basri Can<sup>b</sup>, Seval Kul<sup>c</sup>, M. Murat Oktay<sup>b</sup>, Sevki Hakan Eren<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Emergency Department of Medicine, Gaziantep University, Turkey

<sup>b</sup>Faculty of Health Sciences of Hasan Kalyoncu University, Turkey

<sup>c</sup>Biostatistics Department of Medicine Faculty, Gaziantep University, Turkey

## Порівняння ефективності й профілю безпеки внутрішньовенного введення декскетопрофену трометамолу, фентанілу й парацетамолу при лікуванні ниркової кольки у відділенні невідкладної допомоги: рандомізоване контрольоване дослідження

**Резюме.** *Метою* цього дослідження було порівняння анальгетичної ефективності внутрішньовенного введення декскетопрофену трометамолу, фентанілу й парацетамолу в пацієнтів, які надходили у відділення невідкладної допомоги з нирковою колькою. **Матеріали та методи.** Для цього дослідження були використані дані, отримані з відділень невідкладної допомоги Науково-практичної лікарні Газіантєпського університету і двох інших державних лікарень у Газіантєпі, Туреччина, протягом періоду із січня 2016 року до січня 2017 року. У дослідження були включені загалом триста пацієнтів ( $n = 300$ ), які звернулися до відділення невідкладної допомоги зі скаргами, характерними для ниркової кольки, діагнози яких згодом були підтверджені комп'ютерною томографією. Оцінки болю пацієнтів реєструвались за допомогою візуальної аналогової шкали під час госпіталізації (безпосередньо перед введенням препарату) і далі на 15-й та 30-й хвилини після введення препарату. Для аналізу використовували пакет програмного забезпечення SPSS версії 22.0. Статистично значущим вважали рівень вірогідності  $p < 0,05$ . **Результати.** При порівнянні на 15-й хвилині ефективність трьох груп препаратів не перевершувала одна одну, але на 30-й хвилині декскетопрофену трометамол був вірогідно більш ефективним, ніж парацетамол і фентаніл. Між фентанілом і парацетамолом не було статистично значущої різниці. Було виявлено, що потреба в додатковому знеболюванні в групі, яка отримувала декскетопрофену трометамол, була нижчою. Ефективність декскетопрофену трометамолу вірогідно перевершувала таку у двох інших препаратів, а після завершення 30-хвилинного періоду досягалася повна анальгезія. Було встановлено, що фентаніл показав статистичну значущість при досягненні помірного знеболювання. **Висновки.** Як нестероїдний протизапальний препарат декскетопрофену трометамол перевершує за ефективністю парацетамол і фентаніл у досягненні знеболювання й зменшенні потреби в додаткових препаратах при лікуванні ниркової кольки. **Ключові слова:** анальгетик; декскетопрофену трометамол; фентаніл; парацетамол; ниркова колька; візуальна аналогова шкала; ефективність; відділення невідкладної допомоги

### Вступ

Ниркова колька (НК) є невідкладним урологічним станом, що супроводжується сильним больовим синдромом [1]. Найважливішими клінічними симптомами НК є біль у животі, що триває до 12 годин, біль у спині або позитивний симптом Пастернацького і наявність гематурії [2]. При проведенні диференціальної діагностики слід враховувати наявність захворювань нирок, надниркових залоз, сечоводів, сечового міхура, сім'яних міхурців, передміхурової залози, судин, жіночих статевих органів і черевної порожнини [3]. Для її діагностики

використовують такі методи, як в/в урографія, ультрасонографія і в/в пієлографія, але золотим стандартом є комп'ютерна томографія (КТ) [4–8]. Метою лікування пацієнта є позбавлення болю в гострій фазі, очищення сечовидільної системи від каменів у максимально можливий спосіб, а також запобігання утворенню нових каменів або збільшенню розмірів наявних на наступній стадії [3]. Невідкладна медична допомога пацієнтам із НК полягає у швидкому знятті больового синдрому й відновленні комфортного самопочуття і швидкій виписці його з лікарні, тоді як відповідальність медичних працівників

полягає в пошуку швидкодіючого препарату, який має менше побічних ефектів, що супроводжується високим задоволенням пацієнтів. Найбільш поширеним підходом є консервативний підхід, що включає введення рідини й знеболюючу терапію [9]. Нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ) віддають перевагу при полегшенні болю, оскільки вони не викликають залежності й мають меншу кількість побічних ефектів на відміну від інших засобів, яким притаманні такі побічні ефекти, як запор, пригнічення дихання й психічні розлади [10, 11].

Крім цієї групи препаратів, для лікування НК застосовують опіоїди (зокрема, морфіну сульфат) [12], парацетамол [13], блокатори кальцієвих каналів,  $\alpha$ -адреноблокатори й місцеві теплові процедури [9, 14]. Більшість порівняльних досліджень проводилися із застосуванням НПЗЗ, парацетамолу й морфіну сульфату [15, 16]. Найважливішою перевагою фентанілу є те, що він забезпечує дуже високий рівень знеболювання, а також те, що його дія швидко починається і швидко закінчується. Незважаючи на наявність у літературі досліджень, які говорять про його ефективність при лікуванні НК, немає достатньої кількості рандомізованих клінічних досліджень, які б порівнювали його дію з іншими препаратами.

У цьому дослідженні ефективність в/в введення декскетопрофену трометамолу (ДКТ), фентанілу й парацетамолу в пацієнтів, які звернулися у відділення невідкладної допомоги зі скаргами на клінічні прояви НК, порівнювали з такою в рандомізованому контрольованому дослідженні. Це дослідження є особливо важливим з точки зору визначення ролі фентанілу, що має дуже високу ефективність знеболювання, у лікуванні НК, а також того, як його потенціал відповідає даним, наявним у літературі.

## Матеріали та методи

Для цього рандомізованого подвійного сліпого дослідження 14.12.2015 було отримано схвалення від Комітету з питань етики (рішення № 2015/342) медичного факультету Газіантепського університету, що відповідає протоколам Гельсінської декларації. Загалом у це дослідження були включені 300 ( $n = 300$ ) пацієнтів, які звернулися до відділень невідкладної допомоги Науково-практичної лікарні Газіантепського університету і двох інших державних лікарень у Газіантепі, Туреччина (державна лікарня ім. доктора Ерсіна Арслана і державна лікарня ім. Сехіт Каміль), зі скаргами, що були явними клінічними проявами НК, діагнози якої були підтверджені КТ.

## Критерії включення

1. Пацієнти з підозрою на ниркову кольку, яким ще не було встановлено остаточного діагнозу.
2. Пацієнти чоловічої і жіночої статі віком від 16 до 65 років.
3. Які почали відчувати двосторонній/односторонній біль у боці протягом останніх 12 годин.
4. Інтенсивність якого на момент госпіталізації була на рівні 4 см (40 мм) або вище за ВАШ.
5. І діагноз НК у яких було підтверджено на КТ.

## Критерії виключення

1. Пацієнти, молодші за 16 років і старші від 65 років.
  2. Пацієнти, які скаржилися на біль у боці, що тривав понад 12 годин.
  3. Пацієнти, які минулого тижня перенесли пряму тупу травму спини в ділянці реберно-хребетного кута.
  4. Пацієнти, у яких на 0-й хвилині у відділенні невідкладної допомоги оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) становила  $< 40$  мм ( $< 4$  см).
  5. Пацієнти з обтяженим алергічним анамнезом на препарати, які мали застосовуватися в дослідженні.
  6. Пацієнти, які на момент госпіталізації у відділенні невідкладної допомоги мали систолічний артеріальний тиск (АТ)  $< 90$  мм рт.ст.
  7. Пацієнти, в анамнезі у яких мали місце дані про злоякісну пухлину передміхурової залози, нирок, надниркових залоз, сечового міхура або які перенесли операції на цих органах протягом останніх 6 місяців.
  8. Пацієнти, в анамнезі у яких були дані про хронічний больовий синдром будь-якого генезу.
  9. Пацієнти, які протягом останніх 12 годин з будь-якої причини приймали аналгетики, антидепресанти, протисудомні препарати, міорелаксанти або стероїди.
  10. Пацієнти, в анамнезі у яких були дані про наркотичну або алкогольну залежність.
  11. Вагітні жінки, матері-годувальниці й жінки із запальними захворюваннями органів малого таза.
  12. Пацієнти, у яких не було діагностовано НК за допомогою візуалізації і лабораторних досліджень.
- Пацієнти, які під час надходження проходили лікування з підозрою на ниркову кольку, але діагноз НК не було підтверджено на КТ (тобто в яких НК була виключена).**

У всіх пацієнтів було ретельно зібрано анамнез, і всі вони пройшли ретельне фізикальне обстеження. У всіх пацієнтів також робили загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначали С-реактивний білок, міжнародне нормалізоване відношення, сечовину й креатинін. Під час введення препарату всі пацієнти були під суворим наглядом.

## Вибір препарату

У кожній групі досліджувані препарати було пронумеровано від 1 до 100. Вони призначалися в одну з досліджуваних груп відповідно до цифри дослідження. Цю процедуру готувала стороння особа поза відділенням невідкладної допомоги у вигляді рандомних восьмеричних блоків за допомогою комп'ютера. Тільки ця людина знала, які препарати знаходилися під кожною цифрою. Пронумеровані препарати, які призначалися для досліджуваних груп, поміщали в непрозорі конверти, які не просвічувались. Підготовку й введення препаратів організували дві призначені медичні сестри у відділенні невідкладної допомоги. Перша медсестра виймала досліджувані препарати з конвертів і готувала їх до вживання. Друга медсестра відповідала за сліпе введення досліджуваних препаратів.

## Препарати і шляхи їх введення

Було сформовано три досліджувані групи для в/в введення окремого досліджуваного препарату: ДКТ, фентанілу й парацетамолу. Кожній групі відповідно вводили 50 мг ДКТ (Arveles® в ампулах, що містили 50 мг/мл декскетопрофену трометамолу, компанія Menarini International, Італія), 2 пг/кг фентанілу (Talinat® в ампулах, що містили 0,5 мг/10 мл фентанілу цитрату, компанія VEM İlaç, Туреччина) і 10 мг парацетамолу (Parol® у флаконах, що містили 10 мг/мл, 100 мл у флаконі парацетамолу, компанія Atabeu Kimya San, Туреччина). Перша медсестра розводила кожен досліджуваний препарат у 100 мл ізотонічного фізіологічного розчину. Далі ці розчини вводили у вигляді швидкої в/в інфузії.

Пацієнти оцінювали інтенсивність болю за ВАШ у діапазоні значень від 0 до 10 на 0-й (безпосередньо перед введенням препарату), 15-й і 30-й хвилинах. Під час наступного оцінювання інтенсивності болю пацієнт не бачив попередньої оцінки за ВАШ. Із цією метою використовували три однакові лінійки ВАШ. На 30-й хвилині пацієнтів запитували, чи потребують вони додаткового введення анальгетичних препаратів. У разі потреби таким пацієнтам вводили препарат для додаткового знеболювання: диклофенак натрію, або трамадолу гідрохлорид, або таку ж дозу попередньо введеного досліджуваного препарату, або один з двох інших досліджуваних препаратів. Право вибору препарату для додаткового знеболювання залишали за лікарем. Побічні ефекти від лікування (такі як нудота, блювання, гіпотензія, аритмія, запаморочення й сплутаність свідомості), що виникли в пацієнтів у зв'язку з прийомом досліджуваного препарату, фіксували у відповідній формі.

## Діагностика ниркової кольки

Для діагностики й диференціальної діагностики пацієнти з підозрою на НК під час обстежень проходили тонкошарову неконтрастну томографію живота. До цього дослідження були включені пацієнти, у яких урологи діагностували сечокам'яну хворобу.

Загалом з дослідження було виключено 49 пацієнтів: 4 пацієнти відмовились від оцінки болю за ВАШ під час подальшого спостереження; у 3 пацієнтів розвинулася тяжка гіпотензія протягом перших 5 хвилин лікування; у 2 пацієнтів замість сечокам'яної хвороби було виявлено тромбоз ниркової артерії; 3 пацієнти не відреагували на жоден препарат у відділенні невідкладної допомоги, пізніше їх було переведено у відділення реанімації та інтенсивної терапії; 23 пацієнти були госпіталізовані після того, як вони попередньо вже отримали знеболюючі засоби в інших клінічних центрах; в 1 пацієнтки на додаток до сечокам'яної хвороби було діагностовано вагітність; у 2 пацієнтів на додаток до сечокам'яної хвороби було виявлено гострий апендицит; 6 пацієнтів покинули відділення невідкладної допомоги після раннього зняття гострої симптоматики, не чекаючи 30-ї хвилини; 5 пацієнтів відмовилися пройти КТ.

## Статистика

При аналізі даних зв'язки між категоріальними змінними перевіряли за допомогою критерію хі-квадрат, а кореляції між послідовними змінними перевіряли за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Для аналізу використовували пакет програмного забезпечення SPSS версії 22.0. Статистично значущим вважали рівень вірогідності  $p < 0,05$ .

## Результати

Усього в дослідження були включені 300 пацієнтів з НК, по 100 у кожен терапевтичну групу. Серед них було 216 чоловіків (72 %) і 84 жінки (28 %). Більшість пацієнтів були віком 25–39 років (49,7 %) ( $p = 0,001$ ), середній вік пацієнтів становив 42,2 року. Статистично значущої залежності між статтю й досліджуваними препаратами не було ( $p = 0,215$ ). У 47,3 % ( $n = 142$ ) пацієнтів на момент госпіталізації больовий синдром супроводжувався нудотою і блюванням. 256 (85,3 %) пацієнтів мали позитивний синдром Пастернацького. У пацієнтів, які отримували фентаніл, виникало більше ускладнень ( $p = 0,008$ ) (табл. 1).

Таблиця 1. Порівняння терапевтичних груп щодо статі, віку й ускладнень

	Досліджуваний препарат			
	ДКТ, n (%)	Парацетамол, n (%)	Фентаніл, n (%)	Загалом, n (%)
<i>Стать</i>				
Жіноча	22 (22,0)	33 (33,0)	29 (29,0)	84 (28,0)
Чоловіча	78 (78,0)	67 (67,0)	71 (71,0)	216 (72,0)
<i>Вікові групи</i>				
16–24 роки	13 (13,0)	15 (15,0)	25 (25,0)	53 (17,7)
25–39 років	58 (58,0)	48 (48,0)	43 (43,0)	149 (49,7)
40–54 роки	25 (25,0)	20 (20,0)	28 (28,0)	73 (24,3)
55–64 роки	1 (1,0)	17 (17,0)	2 (2,0)	20 (6,7)
> 65 років	3 (3,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	5 (1,7)
<i>Ускладнення після прийому препаратів</i>				
Гіпотонія	–	–	3 (3,0)	3 (1,0)
Запаморочення	1 (1,0)	1 (1,0)	9 (9,0)	11 (3,7)
Головний біль	–	–	1 (1,0)	1 (0,3)
Блювання	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	3 (1,0)

Таблиця 2. Порівняння ефективності препарату за оцінками за ВАШ на 0, 15 і 30-й хвилині

Оцінка за ВАШ, бали	ДКТ, n (%)				Парацетамол, n (%)				Фентаніл, n (%)			
	< 5	5–6	7–8	9–10	< 5	5–6	7–8	9–10	< 5	5–6	7–8	9–10
До початку лікування	0	10 (50,0)	31 (25,0)	59 (37,8)	0	2 (10,0)	65 (52,4)	33 (21,2)	0	8 (40,0)	28 (22,6)	64 (41,0)
На 15-й хвилині	45 (45,0)	32 (32,0)	18 (18,0)	5 (5,00)	40 (40,0)	34 (34,0)	23 (23,0)	3 (3,0)	36 (36,0)	40 (40,0)	22 (22,0)	2 (2,0)
На 30-й хвилині	85 (85,0)	11 (11,0)	2 (2,0)	2 (2,00)	70 (70,0)	10 (10,0)	19 (19,0)	1 (1,0)	73 (73,0)	10 (10,0)	14 (14,0)	3 (3,0)

На момент госпіталізації більшість пацієнтів ( $n = 156$ ) оцінювали інтенсивність болю за ВАШ між 9 і 10 ( $p = 0,001$ ) (табл. 2). Усі три препарати вірогідно знижували оцінки болю за ВАШ: кількість пацієнтів, які на 15-й хвилині після введення досліджуваних препаратів мали оцінки 9 і 10, була вірогідно нижчою ( $p = 0,001$ ). Незважаючи на те, що чисельно ДКТ ( $n = 45$ ), як здавалося, був більш ефективним, ніж парацетамол ( $n = 40$ ) і фентаніл ( $n = 36$ ), у зниженні бальної оцінки за ВАШ, ця різниця не була статистично значущою ( $p = 0,672$ ). При оцінюванні зниження значень за ВАШ на 30-й хвилині було виявлено, що ДКТ є більш ефективним ( $p = 0,004$ ) (табл. 3, рис. 1).

57 % пацієнтів ( $n = 171$ ) потребували введення препаратів для додаткового знеболювання ( $p = 0,006$ ). Терапевтична група, яка отримувала ДКТ (31 %), найменше потребувала препаратів для додаткового знеболювання, тоді як терапевтична група, яка отримувала парацетамол (53 %), найбільше потребувала додаткової терапії. Найчастіше для додаткового знеболювання використовували ДКТ ( $n = 45$ ) ( $p = 0,001$ ). Крім досліджуваних препаратів як препарат для додаткового знеболювання найчастіше використовували диклофенак натрію (табл. 3).

Під час виписки пацієнтів опитували в усній формі, який рівень болю вони відчували: «дещо зменшився», «помірно зменшився» або «повністю зник». Незважаючи на те, що, згідно з усними висловлюваннями пацієн-

тів, фентаніл ( $p = 0,001$ ) був вірогідно більш ефективним для полегшення болю до помірного рівня, виявилось, що ДКТ був вірогідно більш ефективним для повного зникнення болю ( $p = 0,001$ ) (табл. 3).

У 283 (94 %) пацієнтів після введення досліджуваних препаратів систолічний АТ був  $< 140$  мм рт.ст. незалежно від вихідного рівня АТ. Між оцінкою за ВАШ і рівнем систолічного АТ кореляції не було ( $p = 0,545$ ). На момент госпіталізації 54,7 % ( $n = 164$ ) пацієнтів мали позитивний симптом Пастернацького з правого боку, решта пацієнтів ( $n = 136$ ) мали позитивний симптом Пастернацького з лівого боку. Статистично значущої залежності між локалізацією болю й оцінкою інтенсивності болю за ВАШ після прийому досліджуваних препаратів не було ( $p = 0,200$ ).

### Обговорення

У США понад 1 млн пацієнтів відвідують клініки швидкої допомоги з причини розвитку НК [17]. У Європі 7–9 % усіх викликів служби невідкладної медичної допомоги пов'язані з гострим больовим синдромом при НК [18]. Поширеність його в усьому світі коливається між 12 і 15 % [19]. У нашій країні недостатньо інформації щодо поширеності НК [1]. Ризик розвитку атаки НК у будь-якої людини протягом усього її життя становить від 1 до 10 % [20].

У дослідженні, проведеному Brown і співавт., у рамках якого виконувалась оцінка понад одного мільйона

Таблиця 3. Порівняння терапевтичних груп за використанням препаратом для додаткового знеболювання і рівнем болю при виписці

	Досліджуваний препарат			
	ДКТ, n (%)	Парацетамол, n (%)	Фентаніл, n (%)	Загалом, n (%)
<i>Препарати для додаткового знеболювання</i>				
ДКТ	1 (1,0)	13 (13,0)	31 (31,0)	45 (15,0)
Парацетамол	11 (11,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	13 (4,3)
Фентаніл	12 (12,0)	8 (8,0)	0 (0,0)	20 (6,7)
Трамадол	3 (3,0)	16 (16,0)	4 (4,0)	23 (7,7)
Диклофенак натрію	4 (4,0)	16 (16,0)	8 (8,0)	28 (9,3)
Загалом	31 (31,0)	53 (53,0)	45 (45,0)	129 (43,0)
<i>Рівень болю при виписці</i>				
Дещо зменшився	5 (5,0)	17 (17,0)	3 (3,0)	25 (8,3)
Помірно зменшився	49 (49,0)	44 (44,0)	66 (66,0)	159 (53,0)
Повністю зник	46 (46,0)	39 (39,0)	31 (31,0)	116 (38,7)

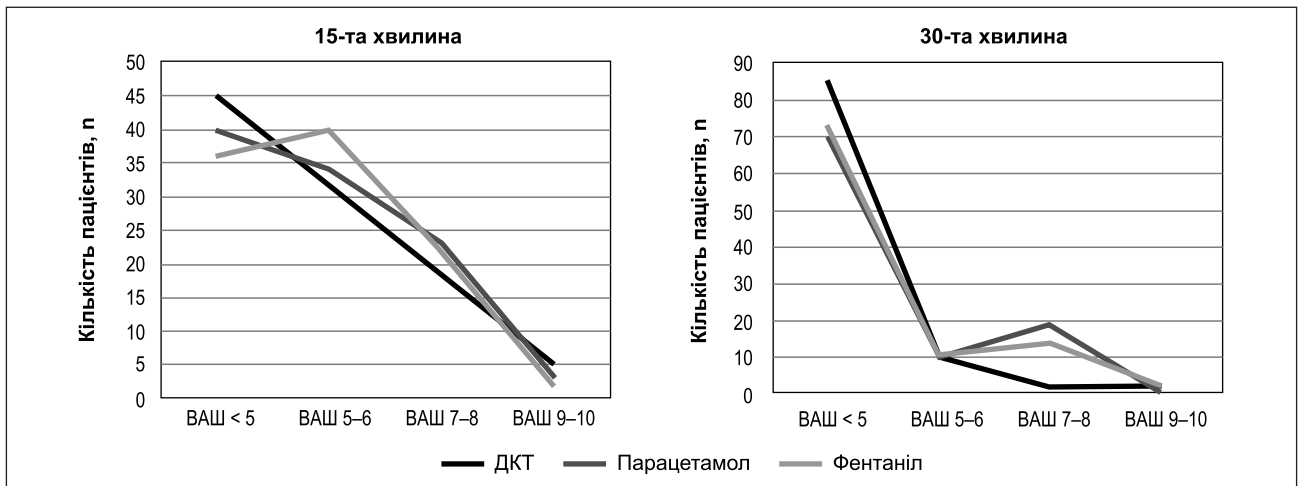


Рисунок 1. Порівняння ефективності препарату й оцінки за ВАШ (бали) на 15-й і 30-й хвилинах

пацієнтів, повідомлялося, що пацієнти, які надходили до відділень невідкладної допомоги з НК, зазвичай належали до середньої вікової групи й були чоловічої статі [21]. Той факт, що на НК переважно хворіють пацієнти чоловічої статі й середнього віку, підтверджується результатами нашого та інших досліджень [22–25]. Однак у нашому дослідженні частка пацієнтів чоловічої статі була значно вищою порівняно з даними, наявними в літературі.

Ayan і співавт. [26] дійшли висновку, що в/в введення диклофенаку натрію вірогідно більш ефективне, ніж в/в введення парацетамолу, при полегшенні болю при НК. Pathon і співавт. [27] порівнювали ефективність в/в введення диклофенаку натрію, в/в введення парацетамолу і в/в введення морфіну з метою полегшення болю наприкінці 30-ї хвилини в 1070 пацієнтів із НК. Відповідно до цього в проведеному ними рандомізованому контрольованому дослідженні було виявлено, що в/в введення диклофенаку натрію було вірогідно більш ефективним, ніж в/в введення інших двох препаратів, у полегшенні болю більше ніж на 50 % і що між в/в введенням морфіну і в/в введенням парацетамолу не було статистично значущої різниці. Azizkhani та співавт. [28] виявили, що в/в введення морфіну зменшує біль при НК більше, ніж в/в введення парацетамолу, але морфін викликає більше побічних ефектів. Існують також інші дослідження, які підкреслюють, що НПЗЗ перевершують за ефективністю парацетамол та опіоїди в полегшенні болю при НК [15, 29]. На відміну від цих досліджень у проведеному рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні Masoumi та співавт. [30] дійшли висновку, що в/в введення парацетамолу є більш ефективним у полегшенні інтенсивності болю, ніж в/в введення морфіну. Підтверджуючи це, Sin і співавт. [31] заявили, що з метою полегшення болю при НК в/в введення парацетамолу показало кращу ефективність, ніж в/в введення морфіну і в/м введення диклофенаку натрію. Bektaş та співавт. [12] підкреслюють, що анальгетична ефективність в/в введення парацетамолу і в/в введення морфіну при НК є схожою, але обидва препарати були більш ефективни-

ми, ніж плацебо. Serinken і співавт. [32] у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, яке вони провели на 73 пацієнтах з НК, виявили, що знеболюючі ефекти від в/в введення парацетамолу і в/в введення морфіну були ідентичними. Подібно до вищезгаданих двох останніх досліджень Au і співавт. [33] у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, проведеному на 52 пацієнтах з НК, порівняли в/в введення ДКТ і в/в введення меперидину. Було виявлено, що на 30-й хвилині оцінки за числовою шкалою і шкалою оцінки симптомів ниркової кольки в обох терапевтичних групах були однаковими.

Як видно з наведених вище прикладів, у літературі містяться дані про численні дослідження щодо порівняння НПЗЗ, парацетамолу й опіоїдів (зокрема, морфіну) в пацієнтів з НК. Однак жодного дослідження, яке б порівнювало фентаніл (що спричиняє набагато більший знеболюючий ефект, ніж морфін) із НПЗЗ, знайдено не було. Існують дослідження, у яких різні форми фентанілу порівнюють між собою або з морфієм. Deaton і співавт. [34] у своєму дослідженні розподіляли 40 пацієнтів, які звернулися до відділення невідкладної допомоги з болями в животі, на дві терапевтичні групи: одній в/в вводили морфін (у дозі 0,1 мг/кг), а другій — небулізований фентаніл (у дозі 2 пг/кг); порівняння ефективності проводили згідно з оцінкою за ВАШ на 10, 20, 30 і 40-й хвилини. Вони визначили, що небулізований фентаніл забезпечував більш значну анальгезію в усіх часових інтервалах. Imatoğlu і співавт. [35] провели дослідження, у якому поділили 115 пацієнтів, які звернулися до служби невідкладної медичної допомоги з НК, на дві терапевтичні групи: одній вводили небулізований фентаніл, а другій вводили фентаніл в/в; ефективність різних шляхів введення фентанілу порівнювали згідно з оцінками за ВАШ на 30-й хвилині. Незважаючи на відсутність статистично значущої різниці в оцінках інтенсивності болю, було виявлено, що в/в форма фентанілу забезпечувала більш швидкий знеболюючий ефект і пацієнти в цій групі потребували меншої кількості препаратів для додаткового знеболювання порівняно з небулізованою формою, але в/в форма фентанілу викликала більшу кількість побічних

ефектів, хоча ця різниця в переносимості двох форм і не була статистично значущою. У літературі також є дослідження, які порівнюють аналгетичну ефективність ДКТ, морфіну й парацетамолу, але при інших захворюваннях. Було виявлено, що ДКТ забезпечує кращий знеболюючий ефект, ніж парацетамол [36], після проведення гістероскопії, що морфін забезпечує кращий знеболюючий ефект, ніж парацетамол, при ішіалгії [37] і що парацетамол, ДКТ і морфін не перевершують один одного при болях у спині [38]. У нашому дослідженні відносна різниця між ефективністю трьох препаратів на 15-й хвилині за оцінками за ВАШ не була статистично значущою. Зокрема, чисельна ефективність фентанілу щодо високих оцінок за ВАШ (у 9–10 балів) на 15-й хвилині не була статистично значущою. Було виявлено, що ДКТ був вірогідно більш ефективним порівняно з парацетамолом і фентанілом на 30-й хвилині, тоді як фентаніл і парацетамол не мали вірогідної переваги один над одним.

Ефективність препарату, призначеного пацієнтам з НК, також вимірюється тим, чи потрібно вводити пацієнтам додаткові знеболюючі препарати.

У літературі відсутні дані про вивчення фентанілу з цієї точки зору. Çevik і співавт. [39] порівнювали ДКТ, теноксикам і лорноксикам з точки зору потреби пацієнтів у додаткових знеболюючих препаратах. Вони виявили, що наприкінці 30-ї хвилини пацієнти в групі, яка отримувала ДКТ, потребували менше додаткових знеболюючих препаратів. У двох інших дослідженнях, у яких брали участь пацієнти з НК, порівнювали в/в введення парацетамолу і в/в введення морфіну з урахуванням потреби пацієнтів у знеболюючих препаратах; було виявлено, що пацієнти в групі, яка отримувала морфін, потребували додаткових знеболюючих препаратів [12, 32]. У метааналізі [15] підкреслюється, що пацієнти, які отримували НПЗЗ, потребували меншу кількість додаткових знеболюючих препаратів порівняно з пацієнтами, які отримували опіоїдні препарати. У нашому дослідженні при порівнянні терапевтичних груп за потребою пацієнтів у введенні додаткових аналгетиків наприкінці 30-ї хвилини було виявлено, що пацієнти в терапевтичній групі, яка отримувала ДКТ, вірогідно потребували меншої кількості додаткових знеболюючих препаратів порівняно з пацієнтами у двох інших терапевтичних групах. Ніякої переваги між фентанілом і парацетамолом щодо цього виявлено не було.

У метааналітичному дослідженні [15], у якому Holdgate і співавт. проводили порівняння НПЗЗ та опіоїдів у полегшенні болю в пацієнтів з НК, повідомляється, що пацієнти, які отримували опіоїди, мали більше побічних ефектів, переважно у вигляді блювання, і ця різниця в переносимості була статистично значущою. Grissa і співавт. [40] підкреслюють, що в/в введення парацетамолу і в/в введення піроксикаму мають схожий профіль безпеки в пацієнтів з НК. Serinken і співавт. [32] повідомляють, що в/в введення морфіну викликає більше побічних ефектів, ніж в/в введення парацетамолу, переважно у вигляді запаморочення. Vektas і співавт. [12] виявили, що в пацієнтів

з НК морфін частіше викликає нудоту й блювання, ніж парацетамол. Як можна побачити з оглядів літератури, опіоїдні препарати викликають більше побічних ефектів, ніж НПЗЗ. Результати даного дослідження також підтверджують це. Однак через переповненість відділення невідкладної допомоги й напружений графік роботи немає можливості відстежити пацієнтів протягом тривалого часу. Також не вдалося зафіксувати ускладнень, які могли виникнути в цих пацієнтів у більш пізні періоди. Однією з причин більш високої частоти розвитку побічних ефектів (нудота/блювання, головний біль, запаморочення й тяжка гіпотензія) у терапевтичній групі пацієнтів, яка отримувала фентаніл, могло бути швидке введення фентанілу з метою дотримання тривалості введення препарату, зазначеної в даному дослідженні.

У цьому дослідженні ми попросили пацієнтів усно оцінити, який рівень болю вони відчували під час виписки після закінчення лікування порівняно з їх станом на момент госпіталізації. Виходячи з цього ДКТ був вірогідно більш ефективним у групі пацієнтів, яка заявила, що біль «повністю зник», хоча статистичної значущої різниці між фентанілом і парацетамолом не спостерігалось. Було виявлено, що аналгетичний ефект фентанілу був статистично значущим у групі, яка оцінила рівень болю як такий, що «помірно зменшився», тоді як для ДКТ і парацетамолу в цій групі пацієнтів отримані результати були аналогічними.

Важливими обмеженнями даного дослідження є те, що не були враховані період напіввиведення і час до початку дії досліджуваних препаратів, а отже, можливість того, що побічні ефекти можуть бути різними при введенні кожного препарату протягом однакового періоду часу, а також неможливість подальшого спостереження пацієнтів з метою оцінки довгострокових побічних ефектів. Застосування ліків, які не є широкодоступними, відсутність порівняння з більш часто використовуваними НПЗЗ для лікування ниркової коліки, а також короткий період подальшого спостереження за пацієнтом також можна розглядати як обмежуючі фактори.

## Висновки

На завершення слід зазначити, що це дослідження показало, що в/в введення НПЗЗ (ДКТ) продемонструвало кращі результати, ніж в/в введення парацетамолу й фентанілу з точки зору знеболювання й розвитку побічних ефектів у пацієнтів з НК. Хоча фентаніл відомий як дуже потужний знеболюючий лікарський засіб, він, як виявилось, є не настільки ефективним, як НПЗЗ, при НК. Однак його можна призначати разом з НПЗЗ для досягнення швидкої і ранньої аналгезії. Відповідно, НПЗЗ є препаратами вибору для лікування НК у відділеннях невідкладної допомоги. У разі неможливості їх введення слід застосовувати парацетамол або опіоїди. Після застосування фентанілу пацієнтів слід спостерігати протягом тривалого періоду щодо розвитку в них можливих ускладнень.



## Список літератури

1. Müslümanoğlu A.Y., Tepeler A. Renal Kolik Tanı ve Tedavisi. *Marmara Med. Jour.* 2008. 21. 187-92.
2. Eskelinen M., Ikonen J., Lipponen P. Usefulness of history-taking, physical examination and diagnostic scoring in acute renal colic. *Eur. Urol.* 1998. 34. 467-73.
3. Wessells H.M., McAninch J.W. Urological emergencies — a practical guide. New Jersey: Humana Press, 2005.
4. Hamm M., Wawroschek F., Weckerman D., Knöpfle E., Häckel T., Häuser H. et al. Unenhanced helical computed tomography in the evaluation acute flank pain. *Eur. Urol.* 2001. 39. 460-5.
5. Patlas M., Farkas A., Fisher D., Zaghal I., Hadas-Halpern I. Ultrasound vs CT for the detection of ureteric stones in patients with renal colic. *Br. J. Radiol.* 2001. 74. 901-4.
6. Shokeir A.A., Abdulmaaboud M., Farag Y., Mutabagani H. Resistive index in renal colic: the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BJU Int.* 1999. 84. 249-51.
7. Krishna N.S., Morrison L., Campbell C. Is spiral computed tomography the imaging modality of choice for renal colic? *Postgrad. Med. J.* 2001. 77. 124-32.
8. Meagher T., Sukumar V.P., Collingwood J. et al. Low dose computed tomography in suspected acute renal colic. *Clin. Radiol.* 2001. 56. 873-6.
9. Esquena S., Millán Rodríguez F., Sánchez-Martin F.M., Rousaud Barón F., Marchant F., Villavicencio Mavrich H. Renal colic: revision of literature and scientific evidence. *Actas Urol. Esp.* 2006. 30. 268-80.
10. Tintinalli J.E., Stapczynski J.S., Ma O.J., Cline D.M., Cydulka R.K., Mercler G.D. Ürolojik Taş hastalığı. *Tintinalli Acil Tıp, Kapsamlı Bir çalışma Kılavuzu.* 7 baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 97. 2013. 651-6.
11. Türk C., Knoll T., Petrik A., Sarica K., Straub M., Seitz C. European association of urology. *Guidelines Urolithiasis.* 2011. 2011. 17-20.
12. Bektas F., Eken C., Karadeniz O., Goksu E., Cubuk M., Cete Y. Intravenous paracetamol or morphine for the treatment of renal colic: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Emerg. Med.* 2009. 54(4). 568-74.
13. Bannwarth B. et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of paracetamol in polymedicated very old patients with rheumatic pain. *J. Rheumatol.* 2001. 34. 79-81.
14. Koçak İ. Kolik renal ve akut obstrüksiyonlar. *Türkiye Klinikleri. J. Surg. Med. Sci.* 2007. 3(20). 3-8.
15. Holdgate A., Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ.* 2004. 328(7453). 1401.
16. Safdar B., Degutis L.C., Landry K. et al. Intravenous morphine plus ketorolac is superior to either drug alone for treatment of acute renal colic. *Ann. Emerg. Med.* 2006. 48. 173-81.
17. Jeremy B. Diagnostic and treatment patterns for renal colic in US Emergency Departments. *Int. Urol. Nephrol.* 2006. 38(1). 87-92.
18. Thakore S., McGuan E.A., Morrison W. Emergency ambulance dispatch: is there a case for triage? *J. R. Soc. Med.* 2002. 95. 126-9.
19. Kim H.H., Jo M.K., Kwak C., Park S.K. Prevalence and epidemiologic characteristics of urolithiasis in Seoul Korea. *Urology.* 2002. 59. 517-21.
20. Shokeir A.A. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur. Urol.* 2001. 39. 241-9.
21. Brown J. Diagnostic and treatment patterns for renal colic in US Emergency Departments. *Int. Urol. Nephrol.* 2006. 38. 87-92.
22. Jose A., Pérez H., Palmes P., Ferrer J., Urdangarain O.O., Nunez A.B. Renal colic at emergency departments. *Epidemiologic, diagnostic and etiopathogenic study. Arch. Esp. Urol.* 2010. 63(3). 173-87.
23. Edmonds M.L., Yan J.W., Sedran R.J., McLeod S.L., Theakston K.D. The utility of renal ultrasonography in the diagnosis of renal colic in emergency department patients. *CJEM.* 2010. 12(3).
24. Chauhan V., Eskin B., Allegra J.R., Cochrane D.G. Effect of season, age and gender on renal colic incidence. *Am. J. Emerg. Med.* 2004. 22(7). 560-3.
25. Serinken M. et al. Analysis of clinical and demographic characteristics of patients presenting with renal colic in the emergency department. *BMC Res. Notes.* 2008. 1(1). 79.
26. Ayan M. et al. Compare the analgesic effectiveness of diclofenac and paracetamol in patients with renal colic. *J. Clin. Anal. Med.* 2013. 4(1). 16-8.
27. Pathan S.A., Mitra B., Straney L.D., Afzal M.S., Anjum S. et al. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 May 14. 387(10032).
28. Azızkhanı R. et al. Comparing the analgesic effect of intravenous acetaminophen and morphine on patients with renal colic pain referring to the emergency department: a randomized controlled trial. *J. Res. Med. Sci.* September, 2013.
29. Kaynar M. et al. Comparison of the efficacy of diclofenac, acupuncture, and acetaminophen in the treatment of renal colic. *Am. J. Emerg. Med.* 2015. 33. 749-53.
30. Masoumi K. et al. Comparison of clinical efficacy of intravenous acetaminophen with intravenous morphine in acute renal colic: a randomized, double-blind, controlled trial. *Emerg. Med. Int.* 2014. 2014.
31. Sin B., Koop K., Liu M., Yeh J.Y., Thandi P. Intravenous acetaminophen for renal colic in the emergency department: where do we stand? *Am. J. Ther.* 2017 Jan/Feb. 24(1).
32. Serinken M. et al. Intravenous paracetamol versus morphine for renal colic in the emergency department: a randomized double-blind controlled trial. *Emerg. Med. J.* 2011 (emermed-2011-200165).
33. Ay M.O. et al. Comparison of the analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol and meperidine HCl in the relief of renal colic. *Am. J. Ther.* 2014. 21(4). 296-303.
34. Deaton T., Auten J.D., Darracq M.A. Nebulized fentanyl vs intravenous morphine for ED patients with acute abdominal pain: a randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Am. J. Emerg. Med.* 2015. 33. 791-5.
35. Imamoğlu M. et al. A retrospective analysis of nebulized versus intravenous fentanyl for renal colic. *Am. J. Emerg. Med.* 2017. 35. 757-63.
36. Koçum A. et al. Günübürlük operatif histeroskopi sonrası intravenöz parasetamol ve deksketoprofen trometamol'ün analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması: Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma. *AĞRI.* 2014. 26(1). 15-22.
37. Serinken M. et al. Comparison of intravenous morphine versus paracetamol in sciatica: a randomized placebo controlled trial. *Acad. Emerg. Med.* June 2016. 23(6). 674-8.

38. Eken C. et al. Intravenous paracetamol versus dexametopfen versus morphine in acute mechanical low back pain in the emergency department: a randomised double-blind controlled trial. *Emerg. Med. J.* 2013 (emermed-2012-201670).

39. Cevik E. et al. Comparing the efficacy of intravenous tenoxicam, lornoxicam, and dexametopfen trometamol for the treatment of renal colic. *Am. J. Emerg. Med.* 2012 Oct. 30(8). 1486-90.

40. Grissa M.H. et al. Paracetamol vs piroxicam to relieve pain in renal colic. Results of a randomized controlled trial. *Am. J. Emerg. Med.* 2011. 29(2). 203-6.

Оригінал статті надрукований в  
*American Journal of Emergency Medicine.*  
2018. 36. 571-576 ■

Behcet Al<sup>a</sup>, Mehmet Mustafa Sunar<sup>a</sup>, Suat Zengina, Mustafa Sabak<sup>a</sup>, Mustafa Bogan<sup>a</sup>, Basri Can<sup>b</sup>, Seval Kul<sup>c</sup>, M. Murat Oktay<sup>b</sup>, Sevki Hakan Eren<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Emergency Department of Medicine, Gaziantep University, Turkey

<sup>b</sup>Faculty of Health Sciences of Hasan Kalyoncu University, Turkey

<sup>c</sup>Biostatistics Department of Medicine Faculty, Gaziantep University, Turkey

### Comparison of IV dexametopfen trometamol, fentanyl, and paracetamol in the treatment of renal colic in the ED: A randomized controlled trial

**Abstract. Objective.** In this study, we aimed to compare the analgesic efficacy of intravenous dexametopfen trometamol, fentanyl, and paracetamol in patients presenting to the emergency department with renal colic. **Materials and methods.** Data obtained from the emergency departments of Gaziantep University's Hospital for Research and Practice along with two other state hospitals in Gaziantep, Turkey between January 2016 and January 2017 was used for this study. A total of three hundred patients (n = 300), who presented to the ER with complaints most common to renal colic whose diagnoses were subsequently confirmed with Computerized Tomography were included in the study. Patients' pain scores were recorded using the Visual Analogue Scale, at admission (immediately before drug administration), then at the 15th, and 30th minutes. SPSS 22.0 software package was used for analysis. p < 0.05 was considered significant. **Results.** At the 15th minute comparison,

the efficacies of the three groups of drugs were not superior to one other, but at the 30th minute, dexametopfen trometamol was statistically more effective than paracetamol and fentanyl. There was no statistically significant difference between fentanyl and paracetamol. The need for additional analgesia in the group receiving dexametopfen trometamol was found to be lower. Dexametopfen trometamol was statistically superior to the other two agents in achieving full analgesia at the end of the thirty-minute period. Fentanyl was found to be statistically significant in achieving moderate analgesia. **Conclusions.** As a Non-steroidal antiinflammatory drug dexametopfen trometamol is superior to paracetamol and fentanyl in achieving analgesia and reducing the need for additional drugs for the treatment of renal colic.

**Keywords:** analgesic; dexametopfen trometamol; fentanyl; paracetamol; renal colic; visual analogue scale; efficacy; emergency department

УДК 616.155.1:612.13-021.58

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242327>

Черній В.І., Собанська Л.О.

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

## Комплексний протокол проведення штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях

**Резюме. Актуальність.** Сучасний підхід до зменшення негативного впливу штучного кровообігу (ШК) вимагає комплексного вирішення. Найбільш актуальними питаннями залишаються профілактика й усунення гіпоксії, склад первинного об'єму заповнення оксигенатора, стан еритроцитів і їх енергетичний потенціал, рівень гемолізу, патогенетичний підхід до корекції електролітів під час перфузії, а також біосумісність екстракорпорального контура. **Мета:** створити протокол проведення штучного кровообігу, який включав би можливість зниження негативного впливу синтетичних полімерів екстракорпорального контура; зменшення гідродинамічного навантаження на тканини; проведення більш фізіологічної корекції кислотно-лужного стану; усунення енергетичного дефіциту клітин; проведення корекції електролітного балансу під час штучного кровообігу з урахуванням етапів операції. **Матеріали та методи.** У дослідження увійшло 225 хворих, яким виконані кардіохірургічні операції з використанням штучного кровообігу. Пацієнти були розподілені на 3 групи. У першу групу увійшли пацієнти ( $n = 75$ ), у яких екстракорпоральний контур оброблявся адаптуючою композицією за спеціальною методикою. У результаті центрифугування крові пацієнта отримували сироватку, яку розводили в розчині 0,9% NaCl, і обробляли контур оксигенатора. До другої групи були включені пацієнти ( $n = 75$ ), у яких у схемі проведення перфузії використовувався препарат фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ). Препарат вводили внутрішньовенно в дозі 10 г зі швидкістю 10 мл/хв у два етапи: 5 г ФДФ вводилися безпосередньо перед початком перфузії і 5 г — перед зігріванням пацієнта. Третя група була контрольною. Перфузія проводилась за допомогою мембранного оксигенатора в режимі непульсуючого кровотоку з первинним об'ємом заповнення 1,3–1,6 л для досягнення помірної гемодилуції ( $Ht = 25 \pm 2$  г/л). Використовували гіперосмолярний первинний об'єм заповнення оксигенатора із загальною осмолярністю до 510,6 ммоль/л. Базисними розчинами були волютенз, реосорбілакт, маніт 15%, сода-буфер 4,2%. Досліджували гемограму ( $Hb$ ,  $Ht$ ,  $MCV$ ,  $MCH$ ,  $MCHC$ ,  $RDW$ ,  $RDW\%$ , гемоліз), кисневий транспорт: сатурацію артеріальної ( $SaO_2$ ) і венозної крові ( $SvO_2$ ), парціальний тиск кисню в артеріальній ( $PaO_2$ ) і венозній крові ( $PvO_2$ ), індекс доставки кисню ( $IDO_2$ ), індекс споживання кисню ( $IVO_2$ ), екстракцію кисню ( $O_2ER$ ) та індекс екстракції кисню ( $O_2EI$ ). Відповідно до мазків крові проводили вивчення морфологічних змін еритроцитів. **Результати.** Наші дослідження були спрямовані на те, щоб за їх результатом розробити й увести в практику оптимізований протокол проведення штучного кровообігу. У попередніх роботах було показано, що обробка контура оксигенатора адаптуючою композицією створює захисний шар з автоальбуміну на внутрішній поверхні екстракорпорального контура, а використання під час перфузії препарату з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфат дозволяє скорегувати гіпофосфатемію, усунути енергетичний дефіцит клітини. У цих двох групах порівняно з контрольною після закінчення перфузії був менший рівень гемолізу, менша кількість ехіноцитів і сфероцитів. У трьох групах використовували гіперосмолярний первинний об'єм заповнення оксигенатора. До перфузії показники були такими:  $IDO_2 = 332,0 \pm 84,84$  мл/(хв · м<sup>2</sup>),  $IVO_2 = 76,07 \pm 28,34$  мл/(хв · м<sup>2</sup>),  $O_2ER = 22,91 \pm 6,33$  %,  $O_2EI = 22,47 \pm 6,32$  %,  $BE = -0,78 \pm 2,13$  ммоль/л. На 10-й хвилині ШК  $IDO_2 = 579,7 \pm 112,3$  мл/(хв · м<sup>2</sup>),  $IVO_2 = 30,91 \pm$

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh состоâniy»), 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](mailto: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](mailto:vladimircherniy3@gmail.com), contact phone: +38 (050) 5824428.

$\pm 13,31 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$ ,  $O_2ER - 5,35 \pm 2,07 \%$ ,  $O_2EI - 5,26 \pm 2,08 \%$ ,  $BE = 0,82 \pm 2,03 \text{ ммоль}/\text{л}$ .  $IDO_2$  виріс за рахунок роботи оксигенатора, а зниження  $IVO_2$ ,  $O_2ER$ ,  $O_2EI$  можна пояснити охолодженням хворого. На етапі зігрівання:  $IDO_2 - 598,8 \pm 114,9 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$ ,  $IVO_2 - 108,1 \pm 33,11 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$ ,  $O_2ER - 18,04 \pm 4,14 \%$ ,  $O_2EI - 17,95 \pm 4,15 \%$ ,  $BE = -0,11 \pm 8,88 \text{ ммоль}/\text{л}$ . Після ШК:  $IDO_2 - 305,7 \pm 60,90 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$ ,  $IVO_2 - 77,15 \pm 24,29 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$ ,  $O_2ER - 25,36 \pm 6,5 \%$ ,  $O_2EI - 25,34 \pm 6,5 \%$ ,  $BE = -0,36 \pm 2,20 \text{ ммоль}/\text{л}$ . Після перфузії темп діурезу становив  $11,88 \pm 5,31 \text{ мл}/\text{кг}/\text{год}$ , відносний гідробаланс —  $9,67 \pm 8,12 \text{ мл}/\text{кг}$ . Запропонований нами протокол проведення штучного кровообігу включає основні ланки: 1) обробка контура оксигенатора адаптуючою композицією; 2) введення за схемою препарату фруктозо-1,6-дифосфату пацієнтам з початковим низьким рівнем фосфору; 3) використання гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора; 4) корекція електролітів з урахуванням етапів кардіохірургічної операції. **Висновки.** Запропонована методика обробки екстракорпорального контура оксигенатора є простою і доступною, вона покращує біосумісність оксигенатора, застосування гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора дозволяє уникнути волемічного навантаження й забезпечує адекватну газотранспортну функцію крові, використання фруктозо-1,6-дифосфату сприяє зменшенню гемолізу й захисту еритроцитів, корекція електролітів з урахуванням етапів операцій вряховує особливості штучного кровообігу.

**Ключові слова:** штучний кровообіг; оксигенатор; гіпофосфатемія; фруктозо-1,6-дифосфат; адаптуюча композиція; гемоліз; фосфор

## Вступ

Незважаючи на вдосконалення екстракорпоральних технологій, штучний кровообіг продовжує залишатися причиною порушення гомеостазу організму, що пов'язано зі складністю проблеми і включає технічні, фізіологічні, анестезіологічні, перфузіологічні й хірургічні аспекти. Найбільш актуальними питаннями залишаються профілактика й усунення гіпоксії, склад первинного об'єму заповнення оксигенатора, стан еритроцитів і їх енергетичний потенціал, рівень гемолізу, патогенетичний підхід до корекції електролітів під час перфузії, а також біосумісність екстракорпорального контура.

Для усунення даних проблем доцільно вивчати стан еритроцитів, тому що їх мембрана виконує особливу біологічну функцію і є універсальною моделлю, що відображає стан клітин цілісного організму. Мембрани клітин є першою мішенню при дії на організм гіпоксії, їх зміни можуть служити раннім сигналом розвитку патологічного процесу [1]. Здатність еритроцитів до деформації значною мірою залежить від внутрішньоклітинного вмісту аденозинтрифосфату (АТФ): при зниженні його рівня деформованість зменшується, при підвищенні — зростає. Енергія має велике значення для забезпечення цілісності мембрани й подвійно-ввігнутої форми еритроцитів, здатності до виконання киснево-транспортної функції. Одним з механізмів порушення енергетичного забезпечення процесів внутрішньоклітинного гомеостазу в еритроцитах є гіпофосфатемія. У наших попередніх роботах було показано, що кардіохірургічні пацієнти від початку мають тенденцію до енергетичного дефіциту за рахунок гіпофосфатемії [2]. Фосфати відіграють важливу роль у побудові високоенергетичних зв'язків, транспортуванні кисню до тканин, регулюванні гліколізу, підтримці рН плазми крові й сечі. Фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ) є ендogenous високоенергетичним проміжним метаболітом гліколітичного шляху, що посилює утворення АТФ. Уведений ззовні, він відзначається потужною органопротективною дією при різних патологічних ста-

нах, пов'язаних з дефіцитом кисню. Способом оптимізації енергетичного обміну в умовах енерговитрат може бути доставка ФДФ в організм у готовому вигляді. Препарати з діючою речовиною ФДФ дозволяють активізувати метаболічний шлях окиснення глюкози, а основним джерелом енергії для еритроцитів є глюкоза, тому що в еритроцитах відсутні мітохондрії, система цитохрому, немає циклу трикарбонових кислот. Позбавлений глюкози еритроцит деградує, переходить в ехіноцит, сфероцит і потім піддається осмотичному лізису, оскільки втрачає здатність підтримувати градієнт натрію і калію, у той же час накопичує окиснений глутатіон і метгемоглобін в умовах оксидантного стресу. При всіх початкових варіантах морфологічних змін еритроцитів можливе їх відновлення з патологічних форм у дискоцит після припинення дії факторів, що викликали ці зрушення (Geekiyanage N.M., Sauret E. et al., 2020). Основною умовою відновлення еритроцитів є не дуже суттєва втрата обсягу цитоплазматичної мембрани клітини й цілісності мембранного цитоскелета, що підтримує форму еритроцита й має здатність до зворотної деформації. Препарати ФДФ мають захисну дію на клітинні мембрани, покращують реологічні властивості крові, пластичність еритроцитів і підвищують опірність гемолізу.

Потенційним фактором, здатним негативно впливати на функції органів і тканин під час перфузії, є первинний об'єм заповнення (ПОЗ) оксигенатора. Навіть при сучасному розвитку перфузіологічного забезпечення немає єдиного протоколу щодо того, які розчини — колоїдні або кристалойдні — і в якому відношенні необхідно використовувати в програмі первинного заповнення оксигенатора. Інфузійна терапія під час штучного кровообігу може дати оптимальний ефект лише тоді, коли є чітке уявлення, з якою метою застосовується той чи інший розчин і який його механізм дії [3]. Загальноприйнято, що при проведенні штучного кровообігу повинна бути прийнята концепція керованої гемодилуції. Багато досліджень присвячено співвідношенню ступеня ге-

модилуції при ШК і результатів після відкритих кардіохірургічних операцій. Прийнятний гематокрит під час ШК варіює в проміжку 22–25 г/л залежно від віку пацієнта, супутніх захворювань і температурного режиму перфузії. Помірна анемія з таким діапазоном гематокриту зазвичай добре переноситься більшістю кардіохірургічних пацієнтів, але як надмірна гемодилуція, так і гемотрансфузія збільшують ризик побічних ефектів. До негативних наслідків такої ситуації відносять: значне зниження колоїдно-онкотичного тиску (КОТ) та індексу доставки кисню ( $IDO_2$ ), порушення кислотно-лужного й електролітного стану крові, зміну осмолярності крові і, як наслідок, збільшення тканинного набряку. Одним з факторів гіпокоагуляції може бути надмірна гемодилуція, а мінімальний гематокрит при ШК так само може асоціюватися з післяопераційною нирковою дисфункцією [4–6]. Гемотрансфузія в цьому випадку не покращує стан і навіть може погіршити ішемічне пошкодження [7]. У той же час при виборі розчинів для заповнення контура оксигенатора дуже важливо враховувати їх потенційний вплив на сумарну осмотичну концентрацію розчинів ПОЗ. Осмотична концентрація, визначаючи рух води між рідинними секторами, істотно впливає на тканинну перфузію, функціональний стан клітин організму і, як наслідок, на результат хірургічного лікування [8]. Отже, можна сформулювати основні вимоги до ПОЗ: 1) забезпечення помірної гемодилуції без надмірного полегшення навантаження; 2) дотримання балансу електролітів і кислотно-лужного стану; 3) уникнення зниження колоїдно-онкотичного тиску плазми крові (зміна градієнта КОТ/гідростатичний тиск є основним механізмом переміщення рідини через мембрану клітини); 4) здійснення позитивного впливу сумарної осмотичної концентрації розчинів на стан клітин організму; 5) мінімізація травми формених елементів крові; 6) забезпечення сталого функціонування киснево-транспортної системи крові.

Наступним важливим фактором негативного впливу ШК залишається каскад механізмів, які запускаються при контакті крові із синтетичною полімерною поверхнею екстракорпорального контура. Сучасні технології пропонують різні способи обробки внутрішньої поверхні оксигенатора й магістралей, але вони залишаються екзогенним чинником [10–12]. Проведення штучного кровообігу, максимально наближеного до фізіологічних потреб організму, має кілька точок прикладання й вимагає інтегрального рішення.

**Мета:** створити протокол проведення штучного кровообігу, який передбачає комплексний підхід: забезпечення зниження негативного впливу синтетичних полімерів екстракорпорального контура; застосування складу первинного об'єму заповнення оксигенатора, що дозволяє знизити гідродинамічне навантаження на тканини; проведення фізіологічної корекції кислотно-основного стану; усунення енергетичного дефіциту клітин; проведення корекції електролітного балансу під час штучного кровообігу з урахуванням етапів операції.

## Матеріали та методи

На базі хірургічного стаціонару ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС кардіохірургічною бригадою були прооперовані з використанням ШК і включені в дослідження 225 хворих. Дослідження проводилися відповідно до попередньої інформованої згоди пацієнтів і згідно з висновками етичної комісії. Пацієнти були розподілені на 3 групи. У першу групу (Gr1) увійшли пацієнти ( $n = 75$ ), у яких екстракорпоральний контур оброблявся адаптуючою композицією (AdC) за спеціальною методикою [13], до другої групи (Gr2) були включені пацієнти ( $n = 75$ ), у яких у схемі проведення перфузії використовувався препарат фруктозо-1,6-дифосфат, третя група (Gr3) була контрольною [16]. Перфузія проводилась за допомогою мембранного оксигенатора в режимі неппульсуючого кровотоку з первинним об'ємом заповнення 1,3–1,6 л для досягнення помірної гемодилуції ( $Ht = 25 \pm 2$  г/л). Використовували гіпер-осмолярний розчин первинного об'єму заповнення оксигенатора [15]. AdC приготували згідно із запропонованою методикою [14]. Цільові показники кровотоку й середнього перфузійного тиску становили 2,5 л/хв/м<sup>2</sup> і 60–80 мм рт.ст. відповідно. ШК проводився в умовах помірної гіпотермії (32–33 °С).

Згідно з протоколом дослідження в пацієнтів брали проби крові й робили мазки крові на 4 етапах оперативного втручання: до початку операції, на 10-й хвилині роботи апарата ШК, на 60-й хвилині ШК (етап зігрівання) і наприкінці операції. Вивчали розгорнутий загальний аналіз крові, гемоліз, осмотичну, механічну резистентність еритроцитів, проникність еритроцитарної мембрани для низькомолекулярних гідрофільних речовин, кислотний гемоліз. Відповідно до отриманих мазків крові проводили вивчення морфологічних змін еритроцитів [17]. Досліджували кисневий транспорт: сатурацію артеріальної ( $SaO_2$ ) і венозної крові ( $SvO_2$ ), парціальний тиск кисню в артеріальній ( $PaO_2$ ) і венозній крові ( $PvO_2$ ), індекс доставки кисню, індекс споживання кисню ( $IVO_2$ ), екстракцію кисню ( $O_2ER$ ) та індекс екстракції кисню ( $O_2EI$ ).

Критеріями виключення з дослідження були: спадкова непереносимість фруктози, кліренс креатиніну нижче за 50 мл/хв, гіпернатріємія, гіперфосфатемія, в анамнезі — алергічні реакції на лікарські засоби, які використовувалися при ШК, незгода самого пацієнта на участь у науковому дослідженні.

Для статистичної обробки використовували програму MedStat (ліцензійний сертифікат v. 4. MS 000070-06.07.2009, Ю.Є. Лях, В.Г. Гур'янов). Використовували критерій Пірсона для перевірки розподілу на нормальність і дисперсійний аналіз методом множинних порівнянь Шеффе. Критичний рівень значущості дорівнює  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Результатом наших досліджень став розроблений і введений у практику оптимізований протокол проведення штучного кровообігу.

1. Комплектування екстракорпорального контура оксигенатора проводиться відповідно до прийнятої схеми в клініці.

2. Обробка екстракорпорального контура AdC проводиться згідно із запропонованою методикою:

2.1. Спочатку здійснюють забір крові в пацієнта з центральної вени в кількості 20 мл, відстоюють її протягом 15 хвилин для формування згустку методом центрифугування відстоюної крові протягом 7 хв при 3500 об/хв. Отримують сироватку.

2.2. Далі заповнюють оксигенатор фізіологічним розчином 0,9% NaCl у кількості 1200 мл, здійснюють його рециркуляцію в контурі оксигенатора для видалення повітря.

2.3. Отриману сироватку відбирають стерильним шприцом, розводячи її фізіологічним розчином до 20 мл, і вводять в оксигенатор через разовий мембранний фільтр із порами 0,22 мкм.

2.4. Після цього в холостому режимі проводять рециркуляцію протягом 5–7 хв, тим самим здійснюючи обробку поверхні контура оксигенатора, а потім повністю зливають вміст оксигенатора з подальшим заповнюванням його розчинами для проведення штучного кровообігу.

3. Після обробки контура адаптуючою композицією використовували багатокomпонентний гіперосмолярний первинний розчин заповнення оксигенатора.

3.1. При проведенні розрахунку первинного об'єму заповнення оксигенатора орієнтувалися на вихідні показники гемоглобіну (г/л). Розрахунок проводили за формулою:  $ПОЗ (мл) = ОЦК (мл) \cdot Hbвих / Hbшк - ОЦК (мл)$ , де  $ПОЗ$  — первинний об'єм заповнення оксигенатора;  $ОЦК$  — об'єм циркулюючої крові;  $Hbвих$  — вихідний показник гемоглобіну;  $Hbшк$  — показник гемоглобіну, який ми бажаємо отримати з початком штучного кровообігу.

3.2. Розрахункова осмолярність первинного об'єму заповнення оксигенатора залежить від складу й кількості розчинів, що використовуються. Розрахунок осмолярності крові здійснюється за формулою:  $1,86 \times \text{натрій (ммоль/л)} + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{сечовина (ммоль/л)} + 9$ .

3.3. Як базовий розчин первинного об'єму заповнення оксигенатора використовували 4% модифікований желатин (МЖ). Перевагою препарату є те, що він елімінується з організму не тільки за допомогою клубочкової фільтрації, але й кишечником. Понад 60 % уведеного в судинне русло 4% МЖ виводиться із сечею в першу добу. Фракції препарату, які безпосередньо не виводяться нирками, розкладаються шляхом протеолізу протягом 24–48 годин, немає явищ кумуляції навіть при нирковій недостатності. Колоїдно-онкотичний тиск 4% МЖ еквівалентний людському альбуміну, що не сприяє дегідратації інтерстиціального простору й забезпечує відповідний КОТ [18]. Волемічний ефект 4% розчину МЖ становить 100 %, а тривалість терапевтичної дії — до 4 годин. Терапевтична широта дії становить до 200 мл/кг маси тіла на добу, а відсутність негативного впливу на гемостаз навіть при великих обсягах інфузії і можливість застосування на тлі триваючої кровотечі, при коагулопатії споживання й тромбоци-

топенії вигідно відрізняє 4% розчин МЖ від колоїдних розчинів інших груп [19].

3.4. Як перший базовий гіперосмолярний розчин первинного об'єму заповнення оксигенатора використовували реосорбілакт (891 мосмоль/л). Реосорбілакт містить сорбітол, натрію лактат, натрію хлорид, кальцію хлорид, калію хлорид, магнію хлориду гексагідрат. Після його інфузії виникає осмотичний градієнт і відбувається переміщення води з інтерстиціального простору у внутрішньосудинний, коли розчин рівномірно розподіляється між внутрішньосудинним і інтерстиціальним простором, підвищення осмолярності інтерстиціальної рідини провокує переміщення води з внутрішньоклітинного простору в інтерстицій. Реосорбілакт зменшує агрегаційну здатність тромбоцитів, в'язкість плазми й має гемодилуційну дію, у зв'язку з чим він може бути використаний не тільки для покращання реологічних властивостей крові, але і з метою профілактики мікротромбоутворення, що позитивно позначається на перебігу постперфузійного періоду [20].

3.5. Як другий гіперосмолярний розчин первинного об'єму заповнення оксигенатора використовували манітол 15% розчин (823 мосмоль/л). Він підвищує осмотичний тиск плазми, сприяє переходу рідини з тканин у судинне русло, збільшує об'єм циркулюючої крові. Фільтрується нирками без наступної канальцевої реабсорбції, підвищує осмотичний тиск у канальцях і перешкоджає реабсорбції води, що призводить до утримання води в канальцях і збільшення об'єму сечі. Одночасно значно зростає натрійурез без істотного збільшення калійурезу. Діуретичний ефект тим вищий, чим більша доза.

3.6. Загальна осмолярність первинного об'єму заповнення оксигенатора становить до 510,6 ммоль/л.

**Таблиця 1. Склад стандартизованого початкового об'єму заповнення оксигенатора**

Речовина	Обсяг у перфузаті й осмолярність
Волютенз, 273 мосмоль/л	1000–800 мл — 273–218 мосмоль
Реосорбілакт, 891 мосмоль/л	200 мл — 180 мосмоль
Маніт 15%, 823 мосмоль/л	200–100 мл — 164,4–82,2 мосмоль
Сода-буфер 4,2%, 1000 мосмоль/л	200–100 мл — 200–100 мосмоль

4. Для корекції порушень водно-електролітного й кислотно-лужного стану використовували розчин сода-буфер 4,2% (1000 мосмоль/л). Особливістю цього препарату є те, що рН становить 7,3–7,4, це досягається за рахунок того, що розчин бікарбонату в тій же концентрації, що й у звичайному розчині натрію бікарбонату, забуферований вуглекислою до фізіологічної константи рН. Дозу 4,2% натрію бікарбонату розраховували за формулою:  $Об'єм\ 0,5\text{-молярного}\ буферованого\ гідрокарбонату\ натрію\ 4,2\% (мл) = 0,6 \times (-BE) \times m (кг)$ , де  $мл$  — обсяг розчину соди, який застосовується для корекції;  $m$  — маса тіла;  $BE$  — дефіцит буферних основ крові (ммоль/л) [21].

5. Пацієнтам, у яких до операції був знижений рівень фосфору або його значення були на нижній межі норми, показано введення препарату з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфат:

5.1. Перед початком ШК після канюляції аорти й порожнистих вен у розчиннику (0,9% NaCl) у кількості 50 мл розводять фруктозо-1,6-дифосфат у кількості 10 г, поділяють на дві частини.

5.2. Внутрішньовенно вводять першу частину препарату — 25 мл, безпосередньо до початку штучного кровообігу.

5.3. Другу частину препарату вводять приблизно на 30-й хвилині ШК перед зігріванням хворого. Швидкість введення препарату 10 мл/хв.

6. Контроль і корекція електролітів під час ШК з урахуванням етапів операції:

6.1. Корекція рівня  $K^+$  виконується на всіх етапах операції за формулою: Дефіцит калію (ммоль/л) =  $(5,0 - K \text{ плазми, ммоль/л}) \times 0,2 \times \text{маса тіла}$ .

Доцільно підтримувати рівень  $K^+$  у діапазоні 5,0–5,5 ммоль/л.

6.2. З огляду на патофізіологічні механізми корекцію магнію ( $Mg^{++}$ ) слід проводити на етапі зігрівання й перед зняттям затискача з аорти. Це сприяє більш рівномірному зігріванню пацієнта й профілактиці аритмій після запуску серця.

6.3. Корегувати рівень іонізованого кальцію ( $Ca^{++}$ ) до показників 1,12–1,32 ммоль/л слід тільки перед зупинкою ШК. Якщо водити препарат для корекції кальцію під час ШК, це може призвести до мікротромбоутворення й осідання тромбів на фільтрах і на поверхні мембрани оксигенатора, де кров насичується киснем. Це є потенційним ризиком щодо порушення обміну кисню.

Для оцінки впливу ПОЗ вивчали газотранспортну функцію крові, яка відображає поточні метаболічні потреби організму (табл. 2).

До штучного кровообігу (за 10 хв до початку ШК) відзначався достатній рівень індексу доставки кисню  $332,00 \pm 84,84$  мл/(хв · м<sup>2</sup>). Деякі дослідники встановили критичний рівень  $IDO_2$ , нижче від якого  $IVO_2$  починає знижуватися, як 280–300 (мл/(хв · м<sup>2</sup>)) [22]. Рівень споживання кисню ( $IVO_2$ ) був дещо знижений до  $76,07 \pm 28,34$  мл/(хв · м<sup>2</sup>) (табл. 2) за рахунок вазодилатаційного ефекту севофлюрану й зменшення загального периферичного опору, зниження інтенсивності загального метаболізму через анестезію і спонтанне охолодження пацієнтів на операційному столі. Температура тіла пацієнта до моменту запуску ШК становила  $35,5 \pm 0,3$  °С. На 10-й хвилині штучного кровообігу  $IDO_2$  зріс до  $579,7 \pm 112,3$  мл/(хв · м<sup>2</sup>), це пов'язано з початком роботи оксигенатора.  $IVO_2$  на цьому етапі досяг  $30,91 \pm 13,31$  мл/(хв · м<sup>2</sup>) за рахунок зниження метаболізму при температурі тіла хворого  $32,6 \pm 0,4$  °С. Після виконання основного етапу операції і зігрівання пацієнта відбувається закономірне збільшення метаболізму і, відповідно, споживання тканинами кисню (табл. 2).

Рівень  $IDO_2$  і  $IVO_2$  не завжди відображає величину інтенсивності загального метаболізму, оскільки залежить від стану кровообігу. Для того щоб встановити, яка частина принесеного кров'ю кисню переходить у тканини, обчислюють коефіцієнт утилізації кисню. Споживання  $O_2$  визначається потребою тканин в активності окисного фосфорилування й залежить від виду й функціональної активності тканин у даний момент часу. Цей процес характеризується за допомогою таких показників, як екстракція кисню ( $O_2$  extraction ratio ( $O_2ER$ ), %) та індекс екстракції кисню ( $O_2$  extraction index ( $O_2EI$ ), %), які в нашому дослідженні відповідали етапам операції, температурному статусу і наприкінці операції — фізіологічній нормі (табл. 2).

Таблиця 2. Показники киснево-транспортної функції крові й кислотно-лужного стану (n = 225)

Показники	Середнє арифметичне значення показників ± SD				P
	До ШК	10 хв ШК (етап охолодження)	60 хв ШК (етап зігрівання)	Після ШК (через 30 хв)	
$PaO_2$ , мм рт.ст.	$281,50 \pm 90,47^{\#, \&, \$}$	$477,1 \pm 114,0^{*, \$}$	$453,5 \pm 113,9^{*, \$}$	$186,70 \pm 63,51^{*, \#, \&}$	< 0,001
$PvO_2$ , мм рт.ст.	$49,78 \pm 9,97^{\#, \&}$	$172,3 \pm 101,1^{*, \&, \$}$	$91,82 \pm 59,27^{*, \#, \$}$	$46,87 \pm 7,70^{\#, \&}$	< 0,001
$SaO_2$ , %	$99,24 \pm 0,59^{\#, \&, \$}$	$99,82 \pm 0,09^{*, \$}$	$99,79 \pm 0,1^{*, \$}$	$98,83 \pm 1,36^{*, \#, \&}$	< 0,001
$SvO_2$ , %	$76,95 \pm 6,36^{\#, \&, \$}$	$94,57 \pm 2,08^{*, \&, \$}$	$81,88 \pm 4,14^{*, \#, \$}$	$73,80 \pm 6,64^{*, \#, \&}$	< 0,001
$IDO_2$ , мл/(хв · м <sup>2</sup> )	$332,00 \pm 84,84^{\#, \&, \$}$	$579,7 \pm 112,3^{*, \$}$	$598,8 \pm 114,9^{*, \$}$	$305,7 \pm 60,9^{*, \#, \&}$	< 0,001
$IVO_2$ , мл/(хв · м <sup>2</sup> )	$76,07 \pm 28,34^{\#, \&}$	$30,91 \pm 13,31^{*, \#, \&, \$}$	$108,10 \pm 33,11^{*, \#, \&, \$}$	$77,15 \pm 24,29^{\#, \&}$	< 0,001
$O_2ER$ , %	$22,91 \pm 6,33^{\#, \&, \$}$	$5,35 \pm 2,07^{*, \&, \$}$	$18,04 \pm 4,14^{*, \#, \&, \$}$	$25,36 \pm 6,50^{*, \#, \&, \$}$	< 0,001
$O_2EI$ , %	$22,47 \pm 6,32^{\#, \&, \$}$	$5,26 \pm 2,08^{*, \&, \$}$	$17,95 \pm 4,15^{*, \#, \&, \$}$	$25,34 \pm 6,50^{*, \#, \&, \$}$	< 0,001
BE, ммоль/л	$-0,78 \pm 2,13^{\#}$	$0,82 \pm 2,03^*$	$-0,11 \pm 8,88$	$-0,36 \pm 2,20$	0,005

Примітки: \* — статистично значима різниця порівняно з показниками до ШК (p < 0,05); # — статистично значима різниця порівняно з показниками 10 хв ШК (p < 0,05); & — статистично значима різниця порівняно з показниками 60 хв ШК (p < 0,05); \$ — статистично значима різниця порівняно з показниками після ШК (p < 0,05).

Для оцінки інфузійного навантаження при використанні ПОЗ важливо слідкувати за волемічним балансом пацієнта протягом штучного кровообігу. Після перфузії темп діурезу становив  $11,88 \pm 5,31$  мл/кг/год, відносний гідробаланс був  $9,67 \pm 8,12$  мл/кг.

Наші попередні дослідження показали, що введення органічних фосфатів, які активно метаболізуються, таких як фруктозо-1,6-дифосфат, дозволяє швидко відновити фізіологічний рівень фосфатів у плазмі крові. У Gr2 після ШК не було гіпофосфатемії на відміну від Gr1 і Gr3, у яких після перфузії зменшився рівень фосфору порівняно з початковими даними [16]. Адаптуюча композиція збільшує біосумісність оксигенатора, і, як результат, у пацієнтів Gr1 був більш низький рівень гемолізу, більш висока резистентність еритроцитів до травмуючих факторів і менша кількість ехіноцитів і сфероцитів після ШК, ніж у контрольній групі [17]. Такі ж результати були отримані і в Gr2 за рахунок того, що ФДФ має захисну дію на мембрани клітин, покращує реологічні властивості крові, підвищує опірність до гемолізу, у тому числі за рахунок покращання пластичності еритроцитів.

## Висновки

1. Запропонований протокол ведення ШК дозволяє комплексно враховувати ключові моменти перфузії.
2. Методика обробки контура оксигенатора AdC є простою і доступною у використанні, покращує біосумісність контура оксигенатора.
3. Застосування гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора дозволяє уникнути волемічного навантаження на тканини при штучному кровообігу і забезпечує адекватну газотранспортну функцію крові.
4. Методика корекції електролітів з урахуванням етапів операцій є більш патогенетичною і враховує особливості штучного кровообігу.

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

## Список літератури

1. Grygorczyk R., Orlov S.N. *The effect of hypoxia on the properties of erythrocyte membranes — importance for intravascular hemolysis and purinergic blood flow control.* *Front. Physiol.* 2017. № 22. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01110>.
2. Cherniy V.I., Sobanska L.O., Topolov P.O., Cherniy T.V. *Influence of cardiopulmonary bypass on the erythrocyte membranes and the method of its protection. Medical perspectives.* 2021. Vol. 33. № 1. P. 85–90. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227936>.
3. Bilfinger T.V. *Should We Pay More Attention to the Pump-Prime?* *Ann. Thorac. Surg.* 2020. Vol. 110. № 5. P. 1548. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.044>.
4. Brauer S.D., Applegate R.L., Jameson J.J. et al. *Association of plasmadilution with cardiopulmonary bypass-associated bleeding and morbidity.* *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013. Vol. 27. P. 845–852. doi: 10.1053/j.jvca.2013.01.011.
5. Ranucci M., Conti D., Castelvechio S., Menicanti L., Frigola A., Ballotta A., Pelissero G. *Hematocrit on cardiopulmonary bypass*

*and outcome after coronary surgery in nontransfused patients.* *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Vol. 89. № 1. P. 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.07.078>.

6. Habib R.H., Zacharias A., Schwann T.A. et al. *Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcomes.* *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33. № 8. P. 1749–1756. DOI: 10.1097/01.ccm.0000171531.06133.b0.

7. Ranucci M., Biagioli B., Scolletta S. et al. *Lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass impairs the outcome in coronary surgery.* *Tex. Heart. Inst. J.* 2006. Vol. 33. № 3. P. 300–305. PMC1592281.

8. Батюк А.М. *Клинико-лабораторные аспекты применения перфузата с различной осмолярностью при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения: дис... канд. мед. наук: 14.00.37.* Новосибирск, 2009. 116 с.

9. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Шмырев В.А., Князькова Л.Г. *Эффективность и безопасность использования альбумина, волювена, гелофузина и физиологического раствора при кардиохирургических вмешательствах.* *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2009. № 3. С. 43–47.

10. Евсеев А.К., Журавель С.В., Алентьев А.Ю., Горнчаровская И.В., Петриков С.С. *Мембраны в технологии экстракорпоральной оксигенации крови. Мембраны и мембранные технологии.* 2019. Т. 9. № 4. С. 235–246.

11. Алентьев А.Ю., Богданова Ю.Г., Должикова В.Д. и др. *Оценка гемосовместимости полимерных мембранных материалов для оксигенации крови. Мембраны и мембранные технологии.* 2020. Т. 10. № 6. С. 393–408.

12. Iwahashi H., Yuri K., Nose Y. *Development of the oxygenator: past, present and future.* *J. Artif. Organs.* 2004. Vol. 7. № 3. P. 111–120. <https://doi.org/10.1007/s10047-004-0268-6>.

13. Собанська Л.О., Черній В.І., Лазаренко О.М., Алексеєва Т.А., Лазаренко Г.О. *Спосіб обробки поверхні контуру оксигенатора при кардіохірургічних операціях: пат. 140413 Україна.* № 201908112; заявл. 15.07.2019; опубл. 25.02.2020, бюл. № 4/2020.

14. Собанська Л.О., Черній В.І., Лазаренко О.М., Алексеєва Т.А., Лазаренко Г.О. *Адаптуюча композиція для обробки внутрішньої поверхні контуру оксигенатора при кардіохірургічних операціях: пат. 141109 Україна.* № 201908457; заявл. 17.07.2019; опубл. 25.03.2020, бюл. № 6/2020.

15. Собанська Л.О., Черній В.І. *Склад розчинів для заповнення первинного об'єму оксигенатора: пат. 140427 Україна.* № 201908289; заявл. 16.07.2019; опубл. 25.02.2020, бюл. № 4/2020.

16. Cherniy V.I., Sobanska L.O., Shestak N.V. *Protection of red blood cells during cardiopulmonary bypass.* *Clinical and Preventive Medicine.* 2021. Vol. 1. № 15. P. 12–21. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(15\).2021.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(15).2021.02).

17. Cherniy V.I., Sobanska L.O., Lazarenko O.M., Lazarenko G.O., Alekseeva T.A. *Influence of oxygenator extracorporeal circuit treatment with adaptation composition (AdC) on morphological changes of erythrocytes.* *Clinical and Preventive Medicine.* 2020. Vol. 3. № 13. P. 86–97. DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(13\).2020.10](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(13).2020.10).

18. Wang D., Xiang L., Luo J. *Preliminary study of colloid osmotic pressure for cardiopulmonary bypass.* *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1996. Vol. 34. № 12. P. 751–3. PMID: 9590779.

19. Мороз В.В., Герасимов Л.В., Исакова А.А., Марченков Ю.В., Родионов Е.П. *Влияние различных инфузионных рас-*



творов на мікрореологію. *Общая реаниматология*. 2010. Т. VI. № 6. С. 10-11.

20. *Лішневська В.Ю. Малообъемная инфузионная терапия в практике врача кардиолога. Український хіміотерапевтичний журнал*. 2012. № 3(26). С. 108-110.

21. *Черний В.И., Прокопенко Б.Б., Тюменцева В.Г., Шрамченко Е.К. Коррекция кислотно-основного состояния раствором сода-буфер в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза. Медицина неотложных состояний*. 2010. № 2 (27). С. 90-94.

22. *Корнилов И.А., Пономарев Д.Н., Шмырев В.А., Скопец А.А., Синельников Ю.С., Ломиворотов В.В. Физиологические параметры искусственного кровообращения с точки зрения доказательной медицины (часть 2). Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016. Т. 13. № 3. С. 26-42. DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-3-29-42.

Отримано/Received 20.06.2021

Рецензовано/Revised 05.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 16.07.2021 ■

V.I. Cherniy, L.O. Sobanska

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

### Complex protocol of cardiopulmonary bypass

**Abstract. Background.** Innovative advances in cardiac surgery to reduce the negative impact of cardiopulmonary bypass (CPB) require a comprehensive solution. The ultimate questions of present interest remain the prevention of hypoxia, the composition of the priming volume of the oxygenator, the state of erythrocytes and their energy potential, the level of hemolysis, the pathogenetic approach to the correction of electrolytes during perfusion, as well as the biocompatibility of the extracorporeal circuit. The study aimed to create the protocol for cardiopulmonary bypass, which includes the possibility of reducing the negative effects of synthetic polymers of the extracorporeal circuit; reducing the hydrodynamic load on the tissue; carrying out a more physiological correction of the acid-base state; improving the energy potential of cells; correction of electrolyte balance during cardiopulmonary bypass taking into account the stages of the surgical operation. **Materials and methods.** The study included 225 patients who underwent cardiac surgery using cardiopulmonary bypass. The patients were divided into three groups. The first group consisted of 75 people, whose extracorporeal contour was treated with the adaptive composition by a special technique. After centrifuging the patient's blood, serum was obtained, which was diluted in a solution of 0.9% NaCl and treated with the oxygenator circuit. The second group included patients ( $n = 75$ ) in whom fructose-1,6-diphosphate (FPD) was used in the perfusion regimen. The drug was administered intravenously at a dose of 10 g at a rate of 10 ml/min in two stages: 5 g of FPD were injected immediately before the start of perfusion and 5 g before the patient was warmed up. The third group was the control group. Perfusion was performed using a membrane oxygenator in a non-pulsating blood flow mode with a prime of 1.3–1.6 L to achieve moderate hemodilution ( $Ht = 25 \pm 2$  g/L). A hyperosmolar priming volume with a total osmolarity of up to 510.6 mmol/L was used. The basic solutions were volutens, reosorbilact, mannitol 15%, Soda-buffer 4.2%. Hemogram (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RDW<sub>a</sub>, RDW<sub>%</sub>, hemolysis), oxygen transport: saturation of arterial ( $SaO_2\%$ ) and venous blood ( $SvO_2\%$ ), partial pressure of oxygen in arterial ( $PaO_2$ ) and venous blood ( $PvO_2$ ), oxygen delivery index ( $IDO_2$ ), oxygen consumption index ( $IVO_2$ ), oxygen extraction ( $O_2ER$ ), and oxygen extraction index ( $O_2EI$ ) were studied. The research of morphological changes in erythrocytes was carried out. **Results.** Our study aimed to develop and implement into practice an optimized cardiopulmonary bypass protocol based on the results obtained. The previous studies have shown that treatment of the oxy-

genator circuit with the adaptive composition creates a protective layer of autoalbumin on the inner surface of the extracorporeal circuit, and the use of a drug with the active fructose-1,6-diphosphate ingredient during perfusion allows correcting hypophosphatemia, reducing the energy deficiency of the cells. In these two groups, in comparison with the control one, after CPB, there was a lower level of hemolysis, a lower number of echinocytes, and spherocytes. The three groups used the hyperosmolar priming volume. Before perfusion, there were the following indices:  $IDO_2 = 332.00 \pm 84.84$  ml/(min · m<sup>2</sup>),  $IVO_2 = 76.07 \pm 28.34$  ml/(min · m<sup>2</sup>),  $O_2ER = 22.91 \pm 6.33$  %,  $O_2EI = 22.47 \pm 6.32$  %,  $BE = -0.78 \pm 2.13$  mmol/L. At 10 min after CPB, there were the following indices:  $IDO_2 = 579.7 \pm 112.3$  ml/(min · m<sup>2</sup>),  $IVO_2 = 30.91 \pm 13.31$  ml / (min · m<sup>2</sup>),  $O_2ER = 5.35 \pm 2.07$  %,  $O_2EI = 5.26 \pm 2.08$  %,  $BE = 0.82 \pm 2.03$  mmol/L.  $IDO_2$  increased due to the oxygenator gas exchange, and the decrease in  $IVO_2$ ,  $O_2ER$ ,  $O_2EI$  can be explained by the patient's cooling. At the warming stage, there were the indices:  $IDO_2 = 598.8 \pm 114.9$  ml/(min · m<sup>2</sup>),  $IVO_2 = 108.10 \pm 33.11$  ml/(min · m<sup>2</sup>),  $O_2ER = 18.04 \pm 4.14$  %,  $O_2EI = 17.95 \pm 4.15$  %,  $BE = -0.11 \pm 8.88$  mmol/L.  $IDO_2 = 305.7 \pm 60.9$  ml / min · m<sup>2</sup>,  $IVO_2 = 77.15 \pm 24.29$  ml/(min · m<sup>2</sup>),  $O_2ER = 25.36 \pm 6.5$  %,  $O_2EI = 25.34 \pm 6.5$  %,  $BE = -0.36 \pm 2.20$  mmol/L. After CPB, the rate of diuresis was  $11.88 \pm 5.31$  ml/kg/h, the relative hydrobalance after CPB was  $9.67 \pm 8.12$  ml/kg. Our proposed protocol for cardiopulmonary bypass includes the basic points: 1) treatment of the oxygenator contour with the adaptive composition; 2) in patients with an initially low level of phosphorus, administration of the drug of fructose-1,6-diphosphate by the scheme; 3) the use of a hyperosmolar priming volume of the oxygenator; 4) correction of electrolytes taking into account the stages of cardiac surgery. **Conclusions.** The proposed procedure for the treatment of the extracorporeal oxygenator circuit is simple and affordable, improves the biocompatibility of the oxygenator. The use of a hyperosmolar priming volume avoids the volume load and provides an adequate gas transport function of the blood. The application of FPD makes it possible to reduce hemolysis and protect erythrocytes, correct electrolytes by taking into account the stages of operations and the peculiarities of CPB.

**Keywords:** cardiopulmonary bypass; hypophosphatemia; fructose-1,6-diphosphate; adaptive composition; hemolysis; phosphorus

УДК 616-089-039.72-085.816:612.21]-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242329>

Кузьменко Т.С., Воротинцев С.І.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

## Оцінка впливу індивідуалізованої протективної вентиляції на механічні властивості легень

**Резюме.** Робота присвячена вивченню впливу індивідуалізованої протективної вентиляційної підтримки на легеневу механіку. У дослідження увійшли 47 пацієнтів, яким під загальним знеболюванням було проведено відкрите оперативне втручання на органах черевної порожнини. Усі пацієнти мали помірний або високий ризик розвитку післяопераційних легневих ускладнень за шкалою ARISCAT. Інтраопераційно проводилася оцінка впливу індивідуалізованої протективної вентиляції на показники механіки дихання, а саме *P<sub>peak</sub>*, *P<sub>plat</sub>*, *P<sub>drive</sub>*, динамічний легневий комплаєнс. Індивідуалізована протективна респіраторна підтримка становила собою вентиляцію дихальним об'ємом 7 мл/кг ідеальної маси тіла з підбором оптимального рівня позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ) з урахуванням показника динамічного легеневого комплаєнсу (*C<sub>dup</sub>*) та проведенням рекрутуючого маневру (РМ) після інтубації, а далі — у разі зниження *C<sub>dup</sub>* більше ніж на 20 % із подальшим повторним підбором ПТКВ. Досліджувані параметри фіксувалися до та після проведення РМ, а також на 30, 60, 90, 120, 150, 180-й хвилинах після проведення РМ, залежно від тривалості операції. Застосування техніки розправлення альвеол призводило до покращення показників легеневої механіки, а саме підвищення динамічного легеневого комплаєнсу на 16 % та зниження *P<sub>drive</sub>* на 17 %. Інтраопераційний рівень ПТКВ у середньому становив 4 [4; 5] см вод.ст. Не було зафіксовано жодного випадку гіпоксемії чи необхідності в повторному проведенні РМ. Отримані результати вказують на те, що обрана техніка проведення рекрутуючого маневру є ефективною та безпечною, а її використання дає можливість зменшити негативний вплив штучної вентиляції легень. У дослідженні не виявлено статистично вірогідного кореляційного зв'язку між рівнем ПТКВ та значенням динамічного легеневого комплаєнсу. Такі дані доводять необхідність індивідуального підбору параметрів вентиляції відповідно до особливостей механічних властивостей кожного окремого пацієнта.

**Ключові слова:** легенева механіка; індивідуалізована протективна вентиляція

### Вступ

Штучна вентиляція легень (ШВЛ) є одним з основних компонентів анестезіологічного забезпечення при проведенні абдомінальних хірургічних втручань [1]. Однак механічна вентиляція, залишаючись нефізіологічною, негативно впливає на систему дихання та може призвести до розвитку вентиляторасоційованих пошкоджень легень (VALI), порушує роботу дихальних м'язів та недихальну функцію легень [2]. Усі дані фактори призводять до розвитку респіраторних ускладнень у післяопераційному періоді та зростання рівнів захворюваності і смертності, а також до збільшення терміну госпіталізації пацієнтів і матеріальних витрат [2, 3–6].

На сучасному етапі вважається, що проведення протективної вентиляції може дозволити зменшити негативний вплив ШВЛ та запобігти розвитку післяопераційних легневих ускладнень як у пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом, так і у хворих зі здоровими легеньми [7, 8]. Індивідуальний підбір параметрів вентиляції є стандартом для хворих із гострим респіраторним дистрес-синдромом, проте щодо пацієнтів, які не мають порушення газообміну, дане питання залишається дискусійним [9, 10]. Прихильниками протективної стратегії зроблені припущення, що основним предиктором дихальних порушень, які пов'язані з ШВЛ, є різниця між інспіраторним тиском плато та позитивним тиском у кінці

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

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

Для кореспонденції: Кузьменко Тетяна Сергіївна, PhD із медицини, асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна; факс: (061) 233-60-07; e-mail: [tatianakuzmenko1212@gmail.com](mailto:tatianakuzmenko1212@gmail.com); контактний тел.: +38 (068) 862-65-82.

For correspondence: Tetiana Kuzmenko, PhD, Assistant at the Department of anesthesiology and intensive care, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; fax: (061) 233-60-07; e-mail: [tatianakuzmenko1212@gmail.com](mailto:tatianakuzmenko1212@gmail.com); contact phone: +38 (068) 862-65-82.

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

видиху (ПТКВ), що описана як  $\Delta P$  або driving pressure [11]. Підбір оптимальних параметрів вентиляції для пацієнтів, які мають помірний або високий ризик розвитку легеневих ускладнень, є актуальним питанням та складним клінічним завданням [9, 12].

**Мета:** оцінити вплив індивідуалізованої протективної вентиляції на механічні властивості легеневої тканини в пацієнтів із помірним або високим ризиком розвитку післяопераційних легеневих ускладнень.

## Матеріали та методи

Перед початком проведення дослідження всі пацієнти підписували інформовану згоду, форма якої була ухвалена комісією з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті. У групу були включені 47 пацієнтів віком від 18 років, котрим планувалося проведення відкритого оперативного втручання на органах верхнього поверху черевної порожнини. Усі пацієнти мали помірний або високий ризик розвитку післяопераційних легеневих ускладнень за шкалою ARISCAT [13]. Критеріями виключення були: вік < 18 років, вагітність, нестабільність гемодинаміки, що визначалася потребою в інотропній підтримці, наявність внутрішньочерепних уражень або пухлини головного мозку, проведення ШВЛ в анамнезі за останні два тижні, наявність в анамнезі торакальних операцій, а також захворювань легень будь-якої етіології, необхідність в інтраопераційній зміні положення, а також відмова пацієнта від участі в дослідженні з будь-яких причин.

Усім пацієнтам проводили передопераційне обстеження, що включало реєстрацію демографічних даних, антропометричне дослідження, оцінку ризику розвитку легеневих ускладнень за шкалою ARISCAT, збір скарг та анамнезу. Також проводили необхідні фізикальні, лабораторні, інструментальні дослідження, пацієнтів оглядали суміжні спеціалісти (терапевт, рентгенолог, лікар ультразвукової діагностики, за потреби — кардіолог, невропатолог, ендокринолог та гінеколог), визначали клас операційно-анестезіологічного ризику за ASA та розраховували ідеальну масу тіла (ІдМТ) за формулою Devine [14].

Загальне знеболювання всім пацієнтам здійснювалося за такою схемою: премедикація — метоклопрамід 10 мг, димедрол 10 мг, дексаметазон 4 мг, атропін 0,3–1 мг (платифілін 2 мг), фентаніл 1–1,5 мкг/кг; індукція — фентаніл 2–3 мкг/кг, тіопентал натрію 3–6 мг/кг або пропофол 2 мг/кг, міоплегія — атракуріум 0,3–0,6 мг/кг; підтримання анестезії — пропофол 4–12 мг/кг/год або севофлюран 1–4 об'ємні %, фентаніл 3–10 мкг/кг/год, атракуріум 0,2–0,4 мг/кг. У частини пацієнтів (10 хворих) була проведена комбінована анестезія (загальна + епідуральна), для подовженої епідуральної анальгезії використовували 0,25% бупівакаїн зі швидкістю введення 5 мл/год. Адекватність знеболювання визначали, орієнтуючись на значення показників артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Глибина анестезії та ступінь міорелаксації визначалися за допомогою BIS-моніторингу апаратом ЮМ 300 (UTAS, Україна), рівень свідомості підтримувався в межах 40–60.

Інтраопераційно проводилася протективна вентиляція апаратами Leon (Німеччина) у примусовому режимі з контролем за об'ємом. Параметри вентиляції: дихальний об'єм (ДО) 7 мл/кг ІдМТ;  $FiO_2 \geq 40\%$  для підтримання рівня сатурації ( $SpO_2$ )  $\geq 93\%$ ; співвідношення вдих/видих 1 : 2; частота дихання (ЧД) визначалася за величиною  $CO_2$  у кінці видиху ( $EtCO_2$ ) 35–37 мм рт.ст.; тиск плато ( $P_{plat}$ )  $\leq 17$  см вод.ст.; драйвовий тиск ( $P_{drive}$ )  $\leq 13$  см вод.ст., рівень ПТКВ підбирався індивідуально.

Перед проведенням оротрахеальної інтубації для збільшення часу безпечного апное проводилася денітрогенізація потоком 100% кисню 8 л/хв протягом 5 хвилин. Одразу після інтубації трахеї здійснювали маневр рекрутування альвеол (РМ), протягом оперативного втручання РМ проводили за наявності показань за такою методикою: на дихальному апараті виставляли рівень максимального тиску на вдиху ( $P_{peak}$ ) 35 см вод.ст., рівень ПТКВ 5 см вод.ст., співвідношення вдих/видих 1 : 1, ЧД > 6 вдихів за хвилину, після чого проводили покрокове збільшення ДО на 4 мл/кг ІдМТ до досягнення  $P_{plat}$  30 см вод.ст. та підтримання його на даному рівні протягом трьох вдихів, після чого повертали параметри вентиляції до вихідних значень.

Одразу після проведення РМ визначали оптимальний ПТКВ за таким принципом: у режимі вентиляції з контролем за об'ємом на респіраторі першочергово виставляли ПТКВ 0 см вод.ст., після чого кожні 30–60 секунд проводили збільшення ПТКВ на 1 см вод.ст. до досягнення найкращого рівня динамічного легеневого комплаєнсу ( $C_{dyn}$ ), такий рівень ПТКВ вважали індивідуалізованим.

Під час оперативного втручання  $C_{dyn}$  визначали кожні 30 хвилин на моніторі респіратора, при зниженні комплаєнсу більше ніж на 20 % знову проводився РМ та повторно визначався рівень ПТКВ за наведеною вище методикою.

Екстубацію проводили в положенні операційного столу з піднятим головним кінцем на 20° після санації ротової порожнини за наявності відновленої свідомості та здатності виконувати інструкції лікаря.

Показники легеневої механіки — ДО (мл),  $P_{peak}$  (см вод.ст.),  $P_{plat}$  (см вод.ст.), рівень  $C_{dyn}$  (мл/см вод.ст.) та ПТКВ (см вод.ст.) досліджували за допомогою наркозно-дихального апарату Leon (Німеччина),  $SpO_2$  (%) визначали методом пульсоксиметрії,  $EtCO_2$  (мм рт.ст.) — методом капнометрії за допомогою монітора пацієнта ЮМ 300 (UTAS, Україна). Показник  $P_{drive}$  (см вод.ст.) розраховували за формулою [15] на таких етапах: після інтубації та після проведення РМ, а також на 30, 60, 90, 120, 150, 180-й хвилинах дослідження, залежно від тривалості оперативного втручання. Інтраопераційно відстежували випадки гіпоксемії, що визначалося зниженням  $SpO_2$  нижче 92 %.

Після оперативного втручання залежно від показників зовнішнього дихання, гемодинаміки та класу за ASA пацієнти переводились або до палати хірургічного відділення, або до палати інтенсивної терапії до стабілізації їхнього стану.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакета ліцензійних програм Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (ліцензія JPZ8041382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (ліцензія 00331-10000-00001-AA404). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості ( $p < 0,05$ ). Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Шапіро — Уїлка. Кількісні дані були наведені у вигляді середнього та  $\pm$  стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ) при нормальному розподілі та у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху ( $Me [Q25; Q75]$ ) при розподілі, що відрізняється від нормального для кількісних, та при оцінці порядкових якісних даних. При порівнянні даних використовували методи непараметричної статистики, а саме критерій Вілкоксона для залежних вибірок. Для визначення впливу рівня ПТКВ на показники легеневої механіки використовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

## Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика пацієнтів наведена в табл. 1.

Як видно з табл. 1, більшість хворих були похилого віку. У групі дослідження переважали пацієнти, які

мали помірний ризик розвитку респіраторних ускладнень у післяопераційному періоді, надлишкову вагу, про що свідчив показник ІМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>, та були некурцями. Кардіальна патологія була найпоширенішою серед інших супутніх патологій.

Пацієнтам були проведені різні типи відкритих оперативних втручань із приводу абдомінальної патології. Характеристика проведеного хірургічного лікування та застосованого анестезіологічного забезпечення наведена в табл. 2.

Як видно з табл. 2, більшість хворих досліджуваної групи були прооперовані на тонкому та товстому кишечнику. Середня тривалість хірургічного втручання була більше 2 годин, а тривалість механічної вентиляції — більше 4 годин. Серед видів знеболювання переважала тотальна внутрішньовенна анестезія.

У табл. 3 наведені зміни легеневої механіки на етапах дослідження.

Як видно з табл. 3, на всіх етапах дослідження не було зафіксовано жодного випадку гіпоксії. Інтраопераційний рівень ПТКВ у середньому становив 4 [4; 5] см вод.ст.

Установлено, що після проведення маневру рекрутвання альвеол та підбору оптимального позитивного тиску в кінці видиху в дихальних шляхах вірогідно підвищувався динамічний легеневий комплаєнс на 16 %

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів

Показник	Група дослідження, n = 47
Вік, роки	62,0 [53,0; 70,0]
Стать, n (%): — чоловіки — жінки	23 24
Зріст, см	173,0 [163,0; 178,0]
Вага, кг	80,0 [68,0; 89,0]
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	26,4 [23,4; 31,2]
Ідеальна маса тіла, кг	66,0 [55,2; 71,4]
Оцінка за шкалою ARISCAT, бали	42,0 [34,0; 42,0]
Клас за ASA, n (%): — I — II — III	1 (2) 17 (36) 29 (62)
Паління, n (%): — Так — Ні	10 (21) 37 (79)
<i>Супутня патологія, n (%)</i>	
Кардіальна патологія: — Ішемічна хвороба серця — Артеріальна гіпертензія — Серцева недостатність — Порушення ритму (фібриляція передсердь) — Дисметаболична кардіоміопатія	20 (43) 19 (40) 20 (43) 3 (6) 2 (4)
Церебральна патологія: — Церебральний атеросклероз — Дисциркуляторна енцефалопатія	10 (21) 8 (17)
Патологія шлунково-кишкового тракту, n (%)	5 (11)
Ендокринна патологія, n (%)	4 (9)
Патологія опорно-рухового апарату, n (%)	3 (6)

та знижувався драйвовий тиск на 17 %, що свідчило про покращення легеневої механіки. Зафіксовано, що після встановлення ПТКВ тиск у дихальних шляхах вірогідно зростає, при цьому рівні P<sub>peak</sub> та P<sub>plat</sub> протягом усього дослідження не виходили за межі референтних значень та відповідали протективним.

Розпочинаючи з 90-ї хвилини дослідження, відмітили незначне погіршення легеневої механіки порівняно з показниками, що були зафіксовані після РМ та встановлення ПТКВ, а саме піковий тиск зріс у середньому на 2 %, тиск плато — на 4 %, P<sub>drive</sub> — на 3 %, C<sub>dyn</sub> зменшився в середньому на 4 %. Такі дані співвідносяться з даними інших авторів [16], які повідомляли про зниження C<sub>dyn</sub> навіть при застосуванні протективної ШВЛ, проте при порівнянні з групою стандартної ШВЛ знайдено статистично вірогідну відмінність між даними показниками, індексом оксигенації та альвеолярно-артеріально-кисневим градієнтом [17].

Для оцінки впливу рівня тиску в кінці видиху на стан легеневої механіки також був проведений коре-

ляційний аналіз залежності рівня ПТКВ на значення динамічного легеневого комплаєнсу в пацієнтів досліджуваної групи (рис. 1).

З рис. 1 видно, що статистично вірогідного зв'язку між рівнем ПТКВ та значенням C<sub>dyn</sub> знайдено не було ( $r = -0,17$ ,  $p > 0,05$ ). Такий результат може бути пов'язаний з індивідуальними особливостями механічних властивостей легеневої тканини, що підтверджує необхідність індивідуалізованого підходу при проведенні респіраторної підтримки та підборі позитивного тиску в кінці видиху.

Отримані в нашій роботі дані збігаються з результатами дослідження L. Hoі та співавт., опублікованого у 2020 році [18]. Авторами було запропоновано проводити підбір значення позитивного тиску в кінці видиху так, щоб це дозволяло одночасно зменшувати ефекти циклічного закриття/розкриття альвеол та запобігати їх надмірному перерозтягненню. Результати даного дослідження продемонстрували, що індивідуалізована стратегія протективної вентиляції з підбором

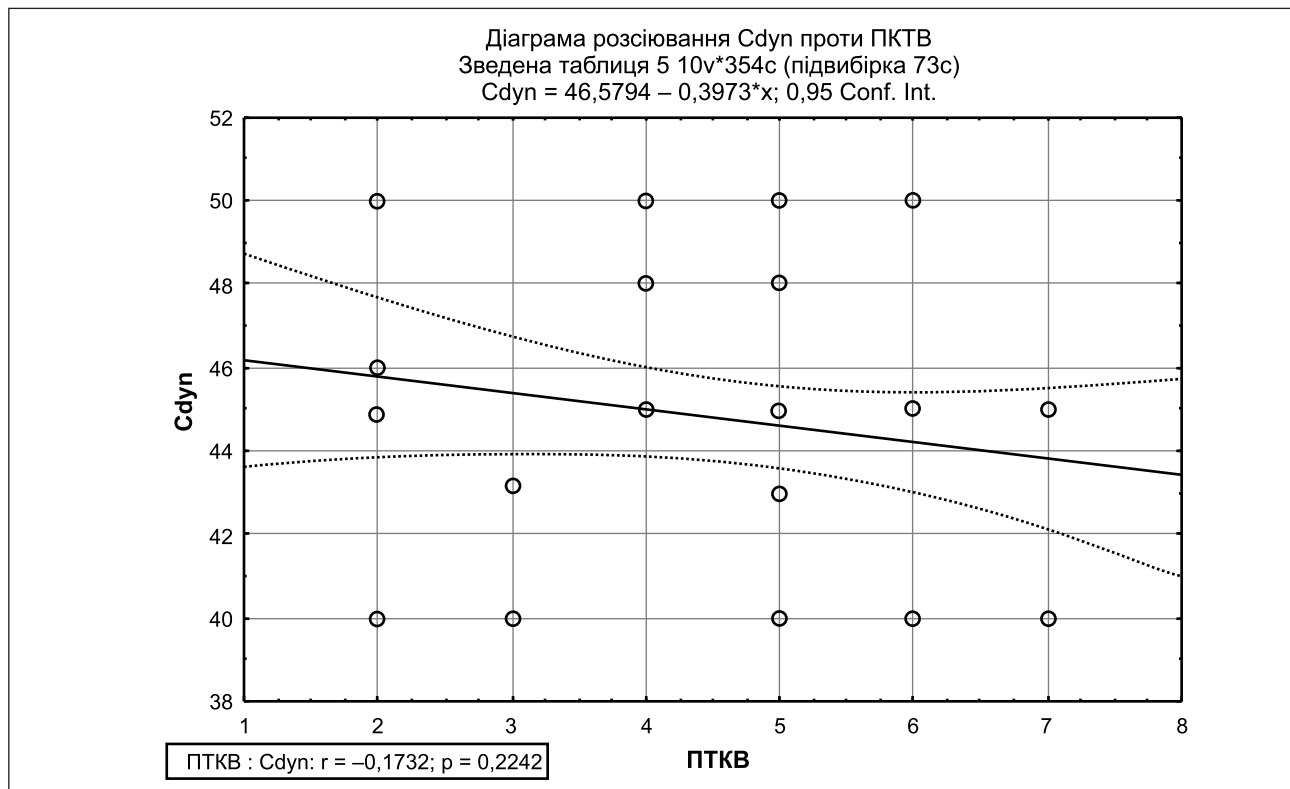
Таблиця 2. Клінічна характеристика хірургічного лікування пацієнтів

Показник	Група дослідження, n = 47
Оперативні втручання на шлунку та дванадцятипалій кишці, n (%)	9 (19)
Оперативні втручання на жовчному міхурі та жовчовивідних шляхах, n (%)	8 (17)
Оперативні втручання на тонкому та товстому кишечнику, n (%)	21 (45)
Оперативні втручання з приводу вентральних кіст, n (%)	9 (19)
Тривалість оперативного втручання, хв	137,5 [120,0; 155,0]
Тривалість штучної вентиляції легень, хв	283,0 [150,0; 355,0]
Знеболювання, n (%):	
— Тотальна внутрішньовенна анестезія	23 (49)
— Інгаляційна загальна анестезія	14 (30)
— Комбінована анестезія (загальна анестезія + епідуральне знеболювання)	10 (21)

Таблиця 3. Зміни показників легеневої механіки та газообміну на етапах дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Етапи дослідження							
	До РМ, n = 47	Після РМ, n = 47	30 хв, n = 47	60 хв, n = 47	90 хв, n = 43	120 хв, n = 41	150 хв, n = 18	180 хв, n = 4
P <sub>peak</sub> , см вод.ст.	12 [12; 13]	15 [14; 16]*	15 [14; 16]*	15 [14; 16]*	15 [14; 17]*, #	16 [14; 17]*, #	15 [14; 17]*, #	14 [13; 17]
P <sub>plat</sub> , см вод.ст.	10 [10; 11]	13 [12; 14]*	13 [12; 14]*	13 [12; 14]*	13 [12; 14]*, #	13 [12; 14]*, #	14 [12; 15]*, #	13 [12; 15]
P <sub>drive</sub> , см вод.ст.	12 [12; 13]	10 [10; 11]*	10 [10; 11]*	10 [10; 11]*	11 [10; 11]*, #	11 [10; 12]*, #	11 [10; 12]*, #	10 [10; 12]
C <sub>dyn</sub> , мл/см вод.ст.	39 [37; 42]	45 [44; 50]*	45 [44; 50]*	45 [44; 48]*, #	45 [44; 48]*, #	45 [42; 46]*, #	44 [40; 46]*, #	45 [44; 48]*
ДО, мл	500 [450; 500]	500 [450; 500]	500 [450; 500]	500 [450; 500]	500 [450; 500]	500 [450; 500]	500 [450; 500]	500 [450; 500]
ПТКВ, см вод.ст.	—	4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [4; 5]	4 [4; 5]
SpO <sub>2</sub> , %	99 [99; 99]	99 [99; 99]	99 [99; 99]	99 [99; 99]	99 [99; 99]	99 [99; 99]	99 [99; 99]	99 [99; 99]

Примітки: \* — вірогідність різниці значень показників вентиляції порівняно з даними до проведення РМ ( $p < 0,05$ ); # — вірогідність різниці значень показників вентиляції порівняно з даними після проведення РМ та підбору індивідуалізованого ПТКВ ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 1. Кореляційний аналіз залежності рівня Cdyn від рівня ПТКВ**

оптимального ПТКВ, уникаючи підвищення driving pressure або зниження легеневого комплаєнсу, краще захищає пацієнтів від розвитку респіраторних ускладнень у післяопераційному періоді, ніж та стратегія, що використовує фіксований високий рівень позитивного тиску в кінці видиху. До сьогодні лише два клінічні дослідження перевіряли дану гіпотезу [9, 19]. Дані першого дослідження, де проводилася інтраопераційна вентиляція під час великих абдомінальних втручань, показали переваги індивідуалізованого ПДКВ та РМ у вигляді зменшення кількості післяопераційних легеневих ускладнень, хоча при цьому статистично вірогідного впливу індивідуалізованої протективної ШВЛ на ризик розвитку післяопераційних легеневих ускладнень знайдено не було [9]. В іншому клінічному дослідженні також було продемонстровано зниження кількості післяопераційних легеневих ускладнень у пацієнтів після торакальних втручань з однолегеневою ШВЛ [19].

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність та безпечність застосованого режиму вентиляції та можливість його використання для мінімізації негативного впливу ШВЛ на легеневу механіку.

## Висновки

Індивідуалізована протективна вентиляція в пацієнтів з інтактними легенями, які мають помірний або високий ризик розвитку легеневих ускладнень у післяопераційному періоді, є безпечною методикою, що покращує інтраопераційну легеневу механіку.

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

## Список літератури

1. Kor D.J., Warner D.O., Alsara A., Fernández-Pérez E.R. et al. Derivation and Diagnostic Accuracy of the Surgical Lung Injury Prediction Model. *Anesthesiology*. 2011. 115. 117-128. doi: 10.1097/ALN.0b013e31821b5839.
2. Gropper M.A. Postoperative Respiratory Muscle Dysfunction: Only the Strong Survive. *Anesthesiology*. 2013. 118. 783-784. doi: 10.1097/ALN.0b013e318288823b.
3. Smith P.R., Baig M.A., Brito V., Bader F. et al. Postoperative Pulmonary Complications after Laparotomy. *Respiration*. 2010. 80. 269-274. doi: 10.1159/000253881.
4. Nafiu O.O., Ramachandran S.K., Ackwerh R., Tremper K.K. et al. Factors associated with and consequences of unplanned postoperative intubation in elderly vascular and general surgery patients. *European journal of anaesthesiology*. 2011. 28. 220-224. doi: 10.1097/EJA.0b013e328342659c.
5. Ramachandran S.K., Nafiu O.O., Ghaferi A., Tremper K.K. et al. Independent predictors and outcomes of unanticipated early postoperative tracheal intubation after nonemergent, noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011. 115. 44-53. doi: 10.1097/ALN.0b013e31821cf6de.
6. Fisher B.W., Majumdar S.R., McAlister F.A. Predicting pulmonary complications after nonthoracic surgery: a systematic review of blinded studies. *The American journal of medicine*. 2002. 112. 219-225. doi: 10.1016/s0002-9343(01)01082-8.
7. Güldner A., Kiss T., Serpa Neto A., Hemmes S.N. et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology*. 2015. 123. 692-713. doi: 10.1097/ALN.0000000000000754.
8. Serpa Neto A., Hemmes S.N., de Abreu M.G., Pelosi P. et al. PROVE Network investigators. Protocol for a systematic review and

individual patient data meta-analysis of benefit of so-called lung-protective ventilation settings in patients under general anesthesia for surgery. *Systematic Reviews*. 2014. 3. 2. doi: 10.1186/2046-4053-3-2.

9. Ferrando C., Soro M., Unzueta C., Suarez-Sipmann F. et al. Individualized Perioperative Open-lung Ventilation (iPROVE) Network. Individualised perioperative open-lung approach versus standard protective ventilation in abdominal surgery (iPROVE): a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018. 6. 193-203. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30024-9.

10. Serpa Neto A., Cardoso S.O., Manetta J.A., Pereira V.G. et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012. 308. 1651-1659. doi: 10.1001/jama.2012.13730.

11. Neto A.S., Hemmes S.N., Barbas C.S., Beiderlinden M. et al. PROVE Network Investigators. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016. 4. 272-280. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00057-6.

12. Young C.C., Harris E.M., Vacchiano C., Bodnar S. et al. Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations. *British Journal of Anaesthesia*. 2019. 123. 898-913. doi: 10.1016/j.bja.2019.08.017.

13. Miskovic A., Lumb A.B. Postoperative pulmonary complications. *British Journal of Anaesthesia*. 2017. 118. 317-334. doi: 10.1093/bja/aex002.

14. URL: <https://medic.ru/devine> (дата звернення: 07.02.2021).

15. Aoyama H., Yamada Y., Fan E. The future of driving pressure: a primary goal for mechanical ventilation? *Journal of Intensive Care*. 2018. 6. 64. doi: 10.1186/s40560-018-0334-4.

16. Wirth S., Baur M., Spaeth J., Guttman J. et al. Intraoperative positive end-expiratory pressure evaluation using the intratidal compliance-volume profile. *British Journal of Anaesthesia*. 2015. 114. 483-490. doi: 10.1093/bja/aeu385.

17. Liu J., Meng Z., Lv R., Zhang Y. et al. Effect of intraoperative lung-protective mechanical ventilation on pulmonary oxygenation function and postoperative pulmonary complications after laparoscopic radical gastrectomy. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*. 2019. 52. e8523. doi: 10.1590/1414-431x20198523.

18. DESIGNATION-investigators, Bulte CSE. Driving Pressure During General Anesthesia for Open Abdominal Surgery (DESIGNATION): study protocol of a randomized clinical trial. *Trials*. 2020. 21. 198. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4075-z>

19. Park M., Ahn H.J., Kim J.A., Yang M. et al. Driving Pressure during Thoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology*. 2019. 130. 385-393. doi: 10.1097/ALN.0000000000002600.

Отримано/Received 16.04.2021

Рецензовано/Revised 28.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.05.2021 ■

#### Information about authors

T.S. Kuzmenko, MD, PhD, Assistant at the Department of anesthesiology and intensive care, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: [tatianakuzmenko1212@gmail.com](mailto:tatianakuzmenko1212@gmail.com); <http://orcid.org/0000-003-3038-3463>.

S.I. Vorotyntsev, MD, PhD, Head of Department of anesthesiology and intensive care, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: [vorotyntsev\\_s@ukr.net](mailto:vorotyntsev_s@ukr.net); <https://orcid.org/0000-0002-9159-6617>.

**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.

T.S. Kuzmenko, S.I. Vorotyntsev  
Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

### Evaluation of the influence of individualized protective ventilation on the lung mechanical properties

**Abstract.** The work is devoted to the study of the influence of individualized protective ventilation support on pulmonary mechanics. The study included 47 patients who underwent open abdominal surgery under general anesthesia. All patients had a moderate to high risk of developing postoperative pulmonary complications by the ARISCAT scale. Intraoperatively, the impact of individualized protective ventilation on respiratory mechanics, namely Ppeak, Pplat, Pdrive, dynamic pulmonary compliance was assessed. Individualized protective respiratory support was ventilation with a tidal volume of 7 ml/kg of ideal body weight, with the selection of the optimal level of positive pressure at the end of exhalation (PEEP), focusing on dynamic pulmonary compliance and performing recruiting maneuver, and then in the case of a decrease in dynamic pulmonary compliance by more than 20 %, followed by re-selection of PEEP. The studied parameters were recorded before and after the recruiting maneuver, as well as on the 30<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup>,

120<sup>th</sup>, 150<sup>th</sup>, 180<sup>th</sup> minutes after the recruiting maneuver, depending on the duration of the operation. The use of alveolar straightening techniques led to an improvement in pulmonary mechanics, namely, an increase in dynamic pulmonary compliance by 16 % and a decrease in Pdrive by 17 %. The intraoperative level of PEEP averaged 4 [4; 5] cm of water. No cases of hypoxemia or recurrence of recruiting maneuver were reported. The obtained results indicate that chosen technique of recruiting maneuver is effective and safe, and its use allows reducing the negative impact of mechanical ventilation. The study did not find a statistically significant correlation between the level of PEEP and the value of dynamic pulmonary compliance. Such data prove the need for individual selection of ventilation parameters according to the characteristics of the mechanical properties of each patient.

**Keywords:** respiratory mechanic; individualized protective ventilation

УДК 616.71-018.3-002

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242330>

Григор'єв С.В.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

## Інвазивне лікування хронічного вертебрального болювого синдрому

**Резюме. Актуальність.** Необхідність пошуку нових ефективних методів лікування хронічного болю сьогодні не викликає сумнівів. Біль, стійкий до нестероїдних анальгетиків і габапентину, стимулює впровадження інвазивних способів лікування хронічного болювого синдрому. **Матеріали та методи.** Проведено порівняння ефективності застосування комбінації диклофенаку та габапентину з епідуральним введенням дексаметазону 8 мг та епідуральним нейролізісом 30% етилового спирту в 1% розчині лідокаїну. **Результати.** Комбінація диклофенаку і габапентину, як і використання епідуральних глюкокортикоїдів, не показала достатню ефективність. Після застосування глюкокортикоїдів тривалу оцінку за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) спостерігали на рівні 3,5 бала, що відповідало результатам одноразового нейролізісу. При 2 введеннях нейролітичної суміші або більше оцінка за ВАШ була нижче на 1,5 бала порівняно з результатами введення глюкокортикоїдів. Після 3-го етапу нейролізісу відсутність потреби в анальгетиках для коригування вертебрального болювого синдрому супроводжується показовою відсутністю конверсії до інших методів анальгезії.

**Висновки.** Безпека й ефективність 3-разового епідурального нейролізісу 30% етиловим спиртом у 1% розчині лідокаїну дозволяє рекомендувати дану процедуру пацієнтам із хронічним резистентним вертеброгенним болем, особливо в разі низької ефективності та поганої переносимості нестероїдних анальгетиків.

**Ключові слова:** хронічний болювий синдром; резистентний біль; інвазивне лікування болю; епідуральне введення глюкокортикоїдів; епідуральний нейролізіс

### Вступ

Сьогодні ми є свідками збільшення кількості хворих і постраждалих із хронічним вертебральним болювим синдромом [2, 4, 6]. Старіння населення, погіршення екологічних умов призводять до зростання кількості онкопатології і дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату.

Бойові дії в Україні сформували досить великий контингент потерпілих, які також потребують ефективної корекції. Консервативні фармакологічні методи не завжди здатні вирішити дану актуальну проблему. Більше 50 % пацієнтів вважають використання нестероїдних анальгетиків неефективним. Такий біль слід оцінювати як резистентний [1, 2, 4].

Введення глюкокортикоїдів (ГКК) епідурально є альтернативним методом вибору при резистентності вертеброгенного болю до звичайного лікування нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) [3, 4].

Використання різних фармакологічних речовин, здатних пошкоджувати клітини аксонів задніх рогів

спинного мозку, відкриває нові можливості в лімуванні аферентної імпульсації з болювого вогнища, що може бути особливо цінним в умовах непереносимості класичних методів анальгезії [2, 6]. Поступовий репараційний процес у клітинах аксонів робить нейролітичну процедуру реверсивною, що відносить дану процедуру до лікувальних, а не до втручань, які призводять до каліцтва. Методика лікування болю дозволяє домагатися стійких результатів від декількох місяців до років [6].

**Мета:** дослідити можливості епідурального введення глюкокортикоїдів, епідурального нейролізісу для корекції хронічного вертеброгенного болю, стійкого до лікування диклофенаком і габапентином.

### Матеріали та методи

Під спостереженням були 25 пацієнтів із дегенеративними, дистрофічними, метастатичними і компресійними змінами грудного і поперекового відділу хребта і кісток грудної клітки, у тому числі зі зміна-



ми кісткової структури хребців і ребер, з протрузіями міжхребцевих дисків, компресіями дурального мішка і спінальних нервів, вираженим больовим синдромом терміном більше 1 місяця. У роботі запропоновано порівняння ефективності перорального прийому НПЗЗ (диклофенак 75–225 мг/добу) + габапентин (тебантин, конваліс) 300 мг 2–3 рази на добу, добова доза — 900 мг (n = 10), епідурального введення глюкокортикоїдів (дексаметазон 8 мг) + бупівакаїн 0,125% 5,0 мг (n = 7) та епідурального нейролізу етиловим спиртом 30% після введення лідокаїну 1% 5 мл (n = 8).

Вік пацієнтів становив  $58,32 \pm 2,21$  року, із них жінок було 14, чоловіків — 11. Усі пацієнти отримали інформацію щодо нейролізу та підписали інформовану згоду.

Для стратифікації і верифікації больового синдрому використовувалася оцінка за візуально-аналоговою шкалою болю (ВАШ), оцінка протягом 30 днів вище від 4 балів була обов'язковою для долучення хворих, яким проводили інвазивне лікування болю, у дослідження [1].

Для оцінки ступеня порушення життєдіяльності перед епідуральним введенням глюкокортикоїдів та нейролізом використовували індекс непрацездатності Освестрі (Oswestry Disability Index v.2.0–2.1a — ODI). Оцінка була вищою від 41 бала та в більшості пацієнтів (n = 6) — від 61 бала [8].

Для проведення нейролізу використовували введення 30% етилового спирту через епідуральний катетер після зональної верифікації об'єму робочим розчином 1% лідокаїну. Об'єм первинного нейролітичного розчину був ідентичний об'єму місцевого анестетика та становив у середньому 5 мл. Розподіл хворих за типом анальгезії наведений у табл. 1.

Введення нейролітичної суміші повторювали до 3 разів з інтервалом 1–2 доби амбулаторно або в стаціонарі за згодою. Після досягнення постійного задовільного анальгетичного ефекту епідуральний катетер витягували.

Після кожного сеансу нейролізу в умовах спокою через 6–12 годин оцінювали біль за ВАШ, половина 1 бала враховувалася, наприклад оцінку 2,5 бала брали до уваги і використовували в статистичних розрахунках.

Статистичну обробку результатів проводили стандартними засобами MS Office 2010, 365.

## Результати та їх обговорення

Пацієнти першої групи відзначили недостатню ефективність комбінації НПЗЗ/габапентин. Зберігалися виражена астенизація і біль, що моделював своєрідну іммобілізацію пацієнтів: хворі приймали вимушену позу, як правило лежачи, й уникали руху. Оцінка за ВАШ знижувалася при прийомі НПЗЗ/габапентину в середньому менше ніж на 1,5 бала. Необхідно відзначити, що задоволеність пероральною анальгезією у 2 хворих при невисокому вихідному рівні болю (4 бали) стала причиною відмови від запропонованого проведення інвазивного лікування болю. Зі свого боку, недостатній ефект епідуральних глюкокортикоїдів був підставою прийняття пацієнтами рішення про проведення процедур нейролізу.

У всіх випадках нейролізу спостерігали гіпестезію у відповідній зоні іннервації. Вираженість її варіювала, за відгуками пацієнтів, від задовільної (n = 3) при 1-му введенні до значної та достатньої (n = 5) після 2-ї та 3-ї спроб. Частковий моторний блок розвинувся в 1 пацієнтки після 3-го введення нейролітичної суміші, що проявився зміною ходи і порушенням дефекації. Дані явища практично зникли через 5 діб на тлі збереження анальгезії. Порушення функції тазових органів

Таблиця 1. Розподіл хворих за типом анальгезії

Тип анальгезії	Кількість хворих	Доза/об'єм
НПЗЗ/габапентин, мг	10	100/900
Бупівакаїн 0,125% + дексона 8 мг	7	5,0/2,0
Нейролізис 1	8	5,0
Нейролізис 2	4	8,0
Нейролізис 3	3	10,0

Таблиця 2. Результати лікування залежно від методики анальгезії

Вид анальгезії	Початкова оцінка (ВАШ), медіана (n)	Кінцева оцінка (ВАШ), медіана (n)
НПЗЗ/габапентин	5 (10)	3,5 (7)
Епідуральні ГКК	5 (7)	3,5 (7)
Нейролізис 1	6 (8)	3,5 (8)
Нейролізис 2	3,5 (4)*	3 (4)
Нейролізис 3	3 (3)**	2 (3)

Примітки: \* — після першого нейролізу. 4 пацієнти після першого введення погодились на друге введення нейролітичного розчину, і 3 пацієнтам виконано третє введення; \*\* — після 2-го введення нейролітичного розчину. 1 пацієнт продовжив використовувати диклофенак для корекції екстравертебрального больового синдрому.

на довготривалій основі не спостерігали. Ставлення до сенсорних дефектів на нижніх кінцівках та в тазовій ділянці було різноманітним. Але, як правило, після бесіди та роз'яснень безпечності даних проявів всі пацієнти оцінювали дану особливість задовільно.

Кількість спостережень була недостатньою для параметричної статистичної обробки, тому результати опрацювали методами непараметричної статистики, винайшли моду та медіану, значення останньої можна побачити в табл. 2.

Після прийому НПЗЗ/габapентину спостерігали такі негативні реакції, як гіпокінезія, запаморочення, дисфорія і втрата соціальної активності. Незадоволеність результатами перорального лікування комбінацією анагетиків призводила до згоди пацієнтів на проведення інвазивного лікування болю.

Слід зазначити послідовність нейролітичних етапів. Так, нейролізис 2 не є самостійною одиницею дослідження, а є продовженням нейролізису 1, а нейролізис 3, зі свого боку, проводили після нейролізису 2.

Ефективність одноразового нейролізису слід вважати недостатньою, згідно з оцінкою за ВАШ. Більшості пацієнтів було потрібне повторне введення нейролітичної рідини. Полегшення болю в пацієнтів із попереднім епідуральним введенням ліків наставало швидше і більшою мірою, ніж у пацієнтів без епідурального анагетанамнезу. Після 2 сеансів нейролізису 3 пацієнти розцінили ефект як недостатній і був проведений третій сеанс нейролізису.

## Висновки

Комбінація диклофенаку і габapентину, як і використання епідуральних ГКК, не показала достатню ефективність. Після застосування глюкокортикоїдів тривалу оцінку за ВАШ спостерігали на рівні 3,5 бала, що відповідало результатам одноразового нейролізису. При 2 введеннях нейролітичної суміші або більше оцінка за ВАШ була нижче на 1,5 бала порівняно з результатами при введенні ГКК. Після 3-го етапу нейролізису відсутність потреби в анагетиках для коригування вертебрального болювого синдрому супроводжується показовою відсутністю конверсій до інших методів анагезії.

Таким чином, інвазивне лікування болю довело свою ефективність у лікуванні резистентного вертеброгенно-

го болювого синдрому. Безпека й ефективність 3-разового епідурального нейролізису 30% етиловим спиртом у 1% розчині лідокаїну дозволяють рекомендувати дану процедуру пацієнтам із хронічним резистентним вертеброгенним болем, особливо в разі низької ефективності та поганої переносимості нестероїдних анагетиків.

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

## Список літератури

1. Cooper S.A., Desjardins P.J., Turk D.C., Dworkin R.H., Katz N.P. et al. Research design considerations for single-dose analgesic clinical trials in acute pain: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2016. 157. 288-301.
2. Huskisson E.C. Measurement of pain. *Lancet*. 1974, Nov 9. 2(7889). 1127-1131.
3. Laxmaiah Manchikanti, Vijay Singh, Kimberly A. Cash, Vidyasagar Pampati, Kim S. Damron, Mark V. Boswell. A randomized, controlled, double-blind trial of fluoroscopic caudal epidural injections in the treatment of lumbar disc herniation and radiculitis. *Spine*. 2011, Nov 1. 36(23). 1897-1905.
4. Mehmet Ali Taskaynatan, Kutay Tezel, Ferdi Yavuz, Arif Kenan Tan. The effectiveness of transforaminal epidural steroid injection in patients with radicular low back pain due to lumbar disc herniation two years after treatment. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.* 2015. 28(3). 447-451.
5. Turk D.C., Dworkin R.H., McDermott M.P., Bellamy N., Burke L.B. et al. Analyzing multiple endpoints in clinical trials of pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2008. 139. 485-493.
6. Ісаєв В.П. Лікування хронічного болювого синдрому у онкологічних хворих методом епідурального і субарахноїдального хімічного нейролізису: Інформаційний лист. К., 2003. С. 3.
7. Черній В.І., Ісаєв В.П. Лікування хронічного болювого синдрому в онкологічних хворих методом хімічного нейролізису: Методичні рекомендації. Донецьк, 2003. С. 10.
8. [https://www.researchgate.net/publication/333817122\\_Indeks\\_ogranicenia\\_ziznedeatelnosti\\_izza\\_boli\\_v\\_niznej\\_casti\\_spiny\\_oprosnik\\_Osvestri\\_ocenka\\_nadeznosti\\_i\\_validnosti\\_russkoj\\_versii](https://www.researchgate.net/publication/333817122_Indeks_ogranicenia_ziznedeatelnosti_izza_boli_v_niznej_casti_spiny_oprosnik_Osvestri_ocenka_nadeznosti_i_validnosti_russkoj_versii).

Отримано/Received 01.06.2021

Рецензовано/Revised 14.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 18.06.2021 ■

S.V. Grigoriev

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

## Invasive treatment of chronic vertebral pain

**Abstract. Background.** The need to find new effective treatments for chronic pain today is beyond doubt. Pain resistant to nonsteroidal analgesics and gabapentin stimulates the introduction of invasive treatments for chronic pain. **Materials and methods.** The efficacy of the combination of diclofenac and gabapentin with epidural administration of dexamethasone 8 mg and epidural neurolysis of 30% ethyl alcohol in 1% lidocaine solution was compared. **Results.** The combination of diclofenac and gabapentin, as well as the use of epidural glucocorticoids, has not shown sufficient efficacy. After the use of glucocorticoids, a long-term assessment on the visual analog scale was at the level of 3.5 points, which corresponded to the results of a one-time neurolysis. At 2 injections of the neurolytic

mixture or more, the score on the visual analog scale was lower by 1.5 points compared to the results of glucocorticoid administration. After the 3rd stage of neurolysis, the lack of need for analgesics to correct vertebral pain is accompanied by a reliable absence of conversions to other methods of analgesia. **Conclusions.** The safety and efficacy of three-time epidural neurolysis with 30% ethyl alcohol in 1% lidocaine solution allow recommending this procedure to patients with chronic resistant vertebrogenic pain, especially in case of low efficacy and poor tolerability of nonsteroidal analgesics.

**Key words:** chronic pain syndrome; resistant pain; invasive pain treatment; epidural administration of glucocorticosteroids; epidural neurolysis

УДК 616-002-031.13-06:[616.98:578.834COV]-06]-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242331>

Горелкин И.И., Капуста В.Н., Буйный И.А., Бахтина Е.В., Жмыхова С.А.

Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская детская больница № 5» Запорожского городского совета, г. Запорожье, Украина

## Мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с COVID-19

**Резюме.** Коронавирусная болезнь тяжело протекает у пожилых людей и у лиц с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, болезни сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания. Общепринято, что у детей COVID-19 протекает в намного более легкой форме, а часто даже бессимптомно. Но есть часть детей, у которых на фоне перенесенной коронавирусной инфекции отмечалось развитие мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C). Патофизиология до конца не изучена. Существует несколько гипотез о механизмах развития MIS-C. Предполагается, что синдром развивается вследствие чрезмерного иммунного ответа на вирус. Имея некоторые схожие механизмы с болезнью Kawasaki, синдромом активации макрофагов, развитие MIS-C все же демонстрирует существенные отличия. Полиорганное поражение возникает из-за системного воспаления, гипоксии, тканевой ишемии. Вследствие этого развивается синдром полиорганной недостаточности. Клинические проявления специфичны и отражают изменения во всех системах организма. Лабораторно отмечается повышение воспалительных маркеров, трансаминаз, креатинина, мочевины, нарушения со стороны системы коагуляции. Лечение мультисистемного воспалительного синдрома состоит из иммуномодулирующей и глюкокортикоидной линии терапии. Также назначаются антибиотики, антикоагулянты, дезагреганты, при явлениях почечной недостаточности — заместительная диализная терапия. В статье описаны случаи успешного лечения детей с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с COVID-19, которые показывают, что MIS-C может скрываться под маской большого количества заболеваний. Следует обратить внимание на необходимость госпитализации таких больных в стационар с возможностью проведения гемодиализа, разных вариантов подхода к лечению, на важность почечной заместительной терапии. При выполнении вышеперечисленных требований возможно добиться полного излечения больных.

**Ключевые слова:** интенсивная терапия; гемодиализ; дети; коронавирус

В этом году весь мир столкнулся с тяжелым течением COVID-19. Особенно тяжело это заболевание протекает у пожилых людей и у лиц с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, болезни сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания. Общепринято, что у детей коронавирусная болезнь протекает в намного более легкой форме, а часто даже бессимптомно. Но также есть дети, у которых на фоне перенесенной коронавирусной инфекции отмечалось развитие мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C). Впервые этот синдром был описан в апреле 2020 г.

**Патофизиология:** до конца не изучена. Существует несколько гипотез о механизмах развития MIS-C. Предполагается, что синдром развивается вследствие чрезмерного иммунного ответа на вирус. Имея

некоторые схожие механизмы с болезнью Kawasaki, синдромом активации макрофагов, развитие MIS-C все же демонстрирует существенные отличия. Полиорганное поражение возникает вследствие гиперергического системного воспаления, гипоксии, тканевой ишемии. Вследствие этого развивается синдром полиорганной недостаточности разной степени выраженности.

### Клинические проявления MIS-C:

- лихорадка более 3 дней;
- двусторонний негнойный конъюнктивит;
- сыпь, шелушение околоногтевых зон, поражение ротовой полости, «клубничный» язык, отеки кистей и стоп;
- признаки дисфункции миокарда, перикардита, вальвулита, сердечной недостаточности;

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

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

Для кореспонденції: Горелкин И.И., дитячий лікар-анестезіолог, КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМП, м. Запоріжжя, Україна; e-mail: reanimation1985@rambler.ru  
For correspondence: I.I. Gorelkin, pediatric anesthesiologist, Zaporozhye Municipal Child Hospital 5, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: reanimation1985@rambler.ru

— признаки почечной недостаточности, вплоть до анурии;

- отечный синдром;
- гипотония;
- одышка;
- спутанность сознания;
- судороги;
- головная боль;
- рвота;
- синкопальные состояния;
- боль в животе;
- гепатомегалия;
- диарея;
- конъюнктивит;
- кашель;
- лимфаденопатия;
- припухлость в области шеи;
- боль в горле;
- выраженные миалгии, артралгии;
- общая гиперестезия.

**Лабораторно** отмечают: лимфопения, моноцитопения, нейтрофилез с выраженным сдвигом лейкоформулы влево, умеренная анемия, тромбоцитопения, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), D-димера, ферритина, прокальцитонина, интерлейкина-6; снижение содержания альбумина, повышение трансаминаз, концентрации мочевины и креатинина.

**Дифференциальная диагностика:**

1. Болезнь Kawasaki.
2. Аппендицит.
3. Острая кишечная инфекция.
4. EBV-инфекция.
5. Сепсис.
6. Корь.
7. Скарлатина.
8. Синдром Лайелла.
9. Вирусный менингит.
10. Энцефалит.
11. Геморрагический инсульт.
12. Гемолитико-уремический синдром.
13. Коллагенозы, болезнь Стилла.
14. Васкулиты.
15. Синдром активации макрофагов.
16. Синдром токсического шока.

**Лечение мультисистемного воспалительного синдрома:**

Иммуномодулирующая терапия:

**Первая линия терапии** — иммуноглобулин человека внутривенный в дозе 1–2 г/кг, которая может быть введена за один раз либо распределена в зависимости от клинической картины. Введение второй дозы иммуноглобулина может быть рассмотрено у пациентов, которые не отреагировали должным образом на первую дозу. Перед введением иммуноглобулина пациентам с шоком следует оценить сердечную функцию и жидкостный баланс. Иммуноглобулин следует вводить, когда сердечная функция будет восстановлена.

**Вторая линия терапии** — использование системных кортикостероидов (например, метилпреднизолон

2–30 мг/кг/сут, независимо от потребности в кислороде) у пациентов, у которых отсутствует эффект через 24 часа после введения иммуноглобулина (тахикардия, необходимость вазоактивной поддержки), особенно у детей с лихорадкой.

Глюкокортикоиды в низких и средних дозах могут рассматриваться для лечения мультисистемного воспалительного синдрома. Пульс-терапия глюкокортикоидами в высоких дозах может быть вариантом лечения пациентов с жизнеугрожающими осложнениями, такими как шок, особенно если пациенту требуется введение высоких или повторных доз инотропов и/или вазопрессоров.

Дозы кортикостероидов должны постепенно снижаться в течение 2–3 недель, с учетом результатов лабораторных анализов и состояния сердечно-сосудистой системы.

В нашем отделении анестезиологии и интенсивной терапии и ХД пролечено несколько детей с данным заболеванием.

Для примера приводим следующие случаи.

1. Ребенок К., 5 лет, поступил в нашу клинику с первоначальным диагнозом: скарлатина. Окончательный клинический диагноз: мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с коронавирусной инфекцией. Из анамнеза: заболела 7 дней назад, когда появились боль в горле, повышение температуры до фебрильных цифр, сыпь по всему телу, снижение темпа диуреза. Месяц назад перенесла коронавирусную инфекцию. При поступлении состояние тяжелое, обусловлено дегидратацией, интоксикационным синдромом, вторичными неврологическими и кардиологическими нарушениями. В сознании, вялая, заторможенная. На осмотр и манипуляции реагирует криком и плачем. Острой очаговой неврологической симптоматики нет. Аппетит резко снижен. Полиадения. Явления геморрагического стоматита. Миотонус равномерно снижен. Кожные покровы бледные, с мраморным рисунком. Мелкопластинчатое шелушение. Дыхание спонтанное, через естественные дыхательные пути, тахипноэ. Аускультативно жесткое, проводится с 2 сторон, хрипов нет. Гемодинамика: артериальная гипотензия. Тахикардия. Живот мягкий, поддутый. Увеличение печени до +5 см ниже реберной дуги. Диурез снижен до анурии.

Лабораторно: при поступлении общий анализ крови (ОАК): гемоглобин — 85, эритроциты — 2,9, гематокрит — 0,25, тромбоциты — 126, лейкоциты — 16, СОЭ — 18, п/ядерные — 24, с/ядерные — 62, лимфоциты — 9, моноциты — 2.

Биохимически: при поступлении белок — 57, К — 3,5, Na — 129, Cl — 105, мочевины — 36, креатинин — 381, АЛТ — 0,12, АСТ — 0,14, тимоловая проба — 3,1, общий билирубин — 12. В коагулограмме — гиперкоагуляция.

Кислотно-щелочное состояние (КЩС) — декомпенсированный метаболический ацидоз.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на SARS-CoV-2 отрицательная. IgG на коронавирусную инфекцию положительный, IgM — отрицательный.

За время нахождения в клинике состояние значительно улучшилось. Проведены 2 сеанса гемодиализации (ГДФ), после чего в течение 10 дней регрессировали проявления почечной, кардиореспираторной недостаточности. Сыпь полностью регрессировала, сознание восстановилось полностью, без неврологического дефицита.

Получала терапию: гепарин 100–150 ед/кг/сут, дипиридамол 5 мг/кг/сут, глюкокортикостероиды (ГКС) 5 мг/кг/сут (по преднизолону), сбалансированные кристаллоиды, эмпирически цефтриаксон, вазопрессоры (дофамин), интермиттирующий гемодиализ в режиме ГДФ — два сеанса.

В состоянии ближе к удовлетворительному переведена в соматическое отделение, выписана из клиники через 15 дней с момента поступления.

2. Ребенок П., 16 лет, поступил в отделение с предварительным диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), менингит? Окончательный клинический диагноз: мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с коронавирусной инфекцией. За несколько дней перед госпитализацией появились жалобы на головную боль, повышение температуры тела до 39 °С, снижение аппетита, вялость. Из анамнеза: перенесла коронавирусную инфекцию в легкой форме 3 недели назад. Поводом для госпитализации были нарастающий интоксикационный синдром, потеря сознания, тонико-клонические судороги.

При поступлении объективно ребенок резко вялый, апатичный, выраженные менингеальные знаки. Кожные покровы бледные, множественные элементы пятнисто-папулезной сыпи. Выраженное тахипноэ. Гипотония. Тоны глухие, тахикардия. Живот мягкий, доступен пальпации, поддут. Гепатомегалия. Диурез снижен.

Выполнена люмбальная пункция, результат отрицательный. На УЗИ кардиомегалия, гидроперикард.

ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательная, IgG на коронавирусную инфекцию положительный, IgM — отрицательный.

Лабораторно: при поступлении ОАК: гемоглобин — 115, эритроциты — 4,0, гематокрит — 0,35, тромбоциты — 90, лейкоциты — 13,9, СОЭ — 40, метамиелоциты — 1, п/ядерные — 57, с/ядерные — 38, лимфоциты — 2, моноциты — 1.

Биохимически: при поступлении белок — 50, К — 3,9, Na — 137, Cl — 107, мочевины — 20, креатинин — 208, АЛТ — 1,2, АСТ — 0,7, тимоловая проба — 1,1, общий билирубин — 10. В коагулограмме — выраженная гиперкоагуляция. D-димер — 4250, прокальцитонин — 0,40, СРБ — 344.

КЩС — метаболический ацидоз.

Получал терапию: заместительная иммунотерапия 2 г/кг внутривенно в течение 2 дней, гепарин 100–150 ед/кг/сут, дипиридамол 5 мг/кг/сут, метилпреднизолон 1 г/сут с постепенным уменьшением с 6-го дня, сбалансированные кристаллоиды, эмпирически цефтриаксон, вазопрессоры (дофамин, мезатон), диуретики.

За время нахождения в клинике динамика положительная в виде полного регресса кардиореспиратор-

ных, неврологических нарушений, купирование интоксикационного синдрома. Диурез восстановился без необходимости гемодиализа. Спустя 11 дней с момента госпитализации ребенок переведен в соматическое отделение, через 4 дня выписан домой с полным выздоровлением.

3. Ребенок С., 12 лет, поступила в отделение с диагнозом: ОРВИ, судорожный синдром. Окончательный клинический диагноз: мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с коронавирусной инфекцией. Из анамнеза болезни: в течение последней недели беспокойный сон, делириозные состояния при пробуждении. Накануне отмечался подъем температуры до 39 °С. Перед поступлением развились тонико-клонические судороги, что и стало поводом для госпитализации. Месяц назад вся семья переболела коронавирусной инфекцией, лабораторно подтвержденной.

При поступлении состояние тяжелое за счет выраженного интоксикационного синдрома, неврологических нарушений. Ребенок резко вялый, периодически дезориентированный, очаговой симптоматики нет. Кожные покровы бледные, элементы пятнисто-папулезной сыпи. Дыхание спонтанное, эффективное. Гипотония. Тоны глухие, тахикардия. Гепатомегалия. Живот мягкий, доступен пальпации, поддут. Диурез достаточный.

ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательная. IgG на коронавирусную инфекцию положительный, IgM — отрицательный.

Лабораторно: при поступлении ОАК: гемоглобин — 98, эритроциты — 3,5, гематокрит — 0,33, тромбоциты — 95, лейкоциты — 21,8, СОЭ — 18, метамиелоциты — 3, п/ядерные — 43, с/ядерные — 37, лимфоциты — 3, моноциты — 2.

Биохимически: при поступлении белок — 51, К — 4,6, Na — 139, Cl — 107, мочевины — 8,3, креатинин — 90, АЛТ — 7,2, АСТ — 4,7, тимоловая проба — 4,1, общий билирубин — 19. В коагулограмме гиперкоагуляция.

КЩС — декомпенсированный метаболический ацидоз.

Получала лечение: инфузионная терапия рестриктивно, гепатопротекторы, гепарин 100–150 ед/кг/сут, дипиридамол 5 мг/кг/сут, ГКС из расчета 5 мг/кг/сут по преднизолону, эмпирически цефтриаксон.

За время нахождения в клинике динамика положительная. Отмечались в течение 2 дней гипертермия, повторялись эпизоды дезориентированности, которые полностью регрессировали. Судороги не повторялись, интоксикационный синдром купирован. Диурез за время заболевания MIS-C не снижался. Спустя 8 дней с момента госпитализации ребенок переведен в соматическое отделение, через 6 дней выписана домой с полным выздоровлением.

Данные клинические примеры показывают, что MIS-C может скрываться под маской большого количества заболеваний, таких как менингит, скарлатина, корь, синдром Кавасаки, что обусловлено всеобъемлющим характером органного поражения. Велика

значимість подробного изучения анамнеза, которое позволяет вовремя диагностировать MIS-C и назначить терапию. Следует обратить внимание на необходимость госпитализации таких больных в стационар с возможностью проведения гемодиализа при наличии показаний, разные варианты подхода к лечению, важность вовремя начатой почечной заместительной терапии.

При выполнении всех вышперечисленных требований возможно относительно быстро добиться стабилизации больных с последующим полным излечением без остаточных последствий.

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

## Список литературы

1. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. URL: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>.
2. Carbajal R., Lorrot M., Levy Y. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children rose and fell with the first wave of the

COVID-19 pandemic in France. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.15667>.

3. Camila Rosat Consiglio, Nicola Cotugno, Fabian Sardh et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.08.20148353v1.full.pdf>.

4. Lauren A. Henderson, Scott W. Canna, Kevin G. Friedman et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41454>

5. Даугурдас Д., Блейк П. Руководство по диализу. М.: Трудата, 2019. 776 с.

6. Стецюк Е.А. Основы гемодиализа. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001.

7. Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C), связанный с COVID-19. URL: <https://niiioz.ru/upload/medialibrary/a42/a42328fd9167f1ec09ddceedbae536.pdf>.

Получено/Received 15.04.2021

Рецензировано/Revised 28.04.2021

Принято в печать/Accepted 12.05.2021 ■

I.I. Gorelkin, V.N. Kapusta, I.A. Buynyi, E.V. Bachtina, S.A. Zhmychova  
Municipal Children's Hospital 5, Zaporizhzhia, Ukraine

## Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19

**Abstract.** Coronavirus disease is severe in the elderly and in people with chronic diseases such as diabetes mellitus, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancers. It is generally accepted that in children, COVID-19 is much milder, and often is even asymptomatic. But there are some children who, against the background of the coronavirus infection, developed multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). Its pathophysiology is not fully understood. There are several hypotheses about the mechanisms of MIS-C development. It is assumed that the syndrome develops due to an excessive immune response to the virus. Having some similar mechanisms with Kawasaki disease, macrophage activation syndrome, the development of MIS-C still has significant differences. Multiple organ damage occurs due to systemic inflammation, hypoxia, tissue ischemia. As a result, multiple organ dysfunction syndrome develops. Clinical manifestations are specific and

reflect changes in all body systems. Laboratory studies revealed an increase in inflammatory markers, transaminases, creatinine, urea, coagulation disturbances. Treatment of multisystem inflammatory syndrome includes immunomodulatory and glucocorticoid therapies. Antibiotics, anticoagulants, antiplatelet agents are also administered, and in case of renal failure symptoms — dialysis replacement therapy. The article describes cases of successful treatment of children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19, which show that MIS-C can mask a large number of diseases. Attention should be paid to the need for hospitalization of such patients into a unit with the possibility of hemodialysis, to the different approaches to treatment, the importance of renal replacement therapy. If the above requirements are met, it is possible to achieve a complete recovery of patients.

**Keywords:** intensive care; dialysis; children; coronavirus

Горелкін І.І., Капуста В.М., Буйний І.О., Бахтіна О.В., Жмихова С.А.

Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, м. Запоріжжя, Україна

## Мультисистемний запальний синдром у дітей, пов'язаний з COVID-19

**Резюме.** Коронавірусна хвороба тяжко перебігає у літніх людей і в осіб із хронічними захворюваннями, такими як цукровий діабет, хвороби серця, хронічна обструктивна хвороба легень, онкологічні захворювання. Загальноприйнято, що в дітей COVID-19 перебігає в набагато легшій формі, а часто навіть безсимптомно. Але є частка дітей, у яких на тлі перенесеної коронавірусної інфекції розвивався мультисистемний запальний синдром (MIS-C). Патофізіологія до кінця не вивчена. Існує кілька гіпотез про механізми розвитку MIS-C. Передбачається, що синдром розвивається внаслідок надмірної імунної відповіді на вірус. Маючи деякі схожі механізми зі хворобою Кавасакі, синдромом активації макрофагів, розвиток MIS-C все ж демонструє істотні відмінності. Поліорганне ураження виникає через системне запалення, гіпоксію, тканинну ішемію. Унаслідок цього розвивається синдром поліорганної недостатності. Клінічні прояви специфічні і відображають зміни в усіх системах

організму. Лабораторно відзначається підвищення запальних маркерів, трансаміназ, креатиніну, сечовини, порушення з боку системи коагуляції. Лікування мультисистемного запального синдрому складається з імуномодуючої і глюкокортикоїдної терапії. Також призначаються антибіотики, антикоагулянти, дезагреганти, при явищах ниркової недостатності — замісна діалізна терапія. У статті описані випадки успішного лікування дітей із мультисистемним запальним синдромом, пов'язаним із COVID-19, які показують, що MIS-C може ховатися під маскою великої кількості захворювань. Слід звернути увагу на необхідність госпіталізації таких хворих у стаціонар із можливістю проведення гемодіалізу, різних варіантів підходу до лікування, на важливість ниркової замісної терапії. При виконанні перерахованих вище вимог можна досягти повного вилікування хворих.

**Ключові слова:** інтенсивна терапія; гемодіаліз; діти; коронавірус

## Тиреоидный шторм: японская перспектива

В выпуске за январь 2018 г. журнала «Thyroid» опубликована статья «Тиреоидный шторм: японская перспектива».

Обновление подготовлено Японской тиреоидной ассоциацией.

1. Определение тиреоидного шторма (ТШ): тиреоидный шторм, или криз, является жизнеугрожающим состоянием, требующим неотложного лечения. Он очень часто вызывается тяжелым физическим или ментальным стрессом у пациентов с тиреотоксикозом. У пациентов развивается полиорганный недостаток как результат поломки компенсаторных механизмов.

2. Условия для выставления диагноза: наличие тиреотоксикоза с повышенным уровнем свободного трийодтиронина (fT3) или свободного тироксина (fT4).

3. Симптомы:

— проявления со стороны ЦНС: беспокойство, делирий, ментальные нарушения или психоз, сонливость или летаргия, кома ( $\geq 1$  по Японской шкале комы или  $\leq 14$  по шкале комы Глазго);

— лихорадка  $\geq 38^\circ\text{C}$ ;

— тахикардия  $\geq 130$  ударов в 1 минуту или частота сердечных сокращений  $\geq 130$  при мерцательной аритмии;

— сердечная недостаточность: отек легких, влажные хрипы в более чем половине легочного поля, кардиогенный шок либо класс IV по NYHA или  $\geq$  класс III по Killip;

— проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)/печени: тошнота, рвота, диарея или уровень общего билирубина  $\geq 3$  мг/дл.

4. Диагностика (степень тиреоидного шторма, комбинация признаков, требования для установления диагноза):

— ТШ1 (явный ТШ): первая комбинация: тиреотоксикоз плюс как минимум 1 проявление со стороны ЦНС и 1 из следующих симптомов: лихорадка, тахикардия, сердечная недостаточность или проявление со стороны ЖКТ/печени;

— ТШ1 (явный ТШ): альтернативная комбинация: тиреотоксикоз и как минимум 3 из следующих симптомов: лихорадка, тахикардия, сердечная недостаточность или проявления со стороны ЖКТ/печени;

— ТШ2 (подозрение на ТШ): первая комбинация: тиреотоксикоз и комбинация 2 из следующих симптомов: лихорадка, тахикардия, сердечная недостаточность или проявления со стороны ЖКТ/печени;

— ТШ2 (подозрение на ТШ): альтернативная комбинация: отвечает диагностическим критериям степе-

ни 1 ТШ, но при отсутствии результатов анализа сыворотки крови на fT3 или fT4.

Исключения и условия: исключениями являются случаи, когда другие заболевания явно становятся причиной следующего: лихорадка (например, пневмония и злокачественная гипертермия), угнетение сознания (например, психические и цереброваскулярные заболевания), сердечная недостаточность (например, острый инфаркт миокарда) и заболевания печени (например, вирусный гепатит и острая печеночная недостаточность). Поэтому бывает трудно определить, является ли симптом проявлением тиреоидного шторма или другого заболевания. Необходимо расценивать симптом как проявление тиреоидного шторма, который развился ввиду этих провоцирующих факторов. В данных ситуациях требуется клиническое суждение.

### Лечение

В данной статье даются только рекомендации по лечению гипертиреозидизма при болезни Грейвса, тахикардии и сердечной недостаточности. Все остальные рекомендации можно посмотреть в Японском руководстве 2016 г.

Японская тиреоидная ассоциация рекомендует метимазол как антитиреоидный препарат первого выбора для лечения компенсированной болезни Грейвса, за исключением ранних сроков беременности. Учитывая это, японские врачи отдают предпочтение метимазолу для лечения декомпенсированного тиреотоксикоза при тиреоидном шторме. Недавние данные из США также показали, что нет значительной разницы в исходах между пациентами с тиреоидным штормом, которые получили метимазол или пропилтиоурацил. Учитывая эти доказательства, метимазол может не уступать пропилтиоурацилу при лечении тиреотоксикоза при тиреоидном шторме. С другой стороны, пропилтиоурацил может быть полезен в случаях, когда повышенный уровень Т3 является доминирующим признаком.

Неорганический йодид должен назначаться одновременно с антитиреоидным препаратом у пациентов с тиреоидным штормом, вызванным тиреотоксическими заболеваниями, связанными с гипертиреозидизмом.

Бета-1-селективные адреноблокаторы, такие как ландиолол, эсмолол (внутривенный) или пероральный бисопролол, являются препаратами первой линии при лечении тахикардии тиреоидного шторма. Неселективные бета-блокаторы не рекомендуются для лечения тахикардии тиреоидного шторма с сердечной недостаточностью. ■

## Щедрая терапия кислородом повышает смертность

Оценка, согласно которой щедрая подача кислорода пациенту, страдающему острым заболеванием, в лучшем случае может оказаться полезным делом, а в худшем — неопасным, вполне возможно, является слишком оптимистичной. Согласно одному метаанализу, либеральная терапия кислородом у этих пациентов ассоциируется с повышенной смертностью в краткосрочном и отдаленном периодах, при этом позитивное влияние на смертность не ожидается.

В этом метаанализе врачи во главе с Derk Chu из университета McMaster, расположенного в канадском городе Гамильтон, проконтролировали 25 рандомизированных исследований. В ходе исследования сравнивалась либеральная и консервативная терапия кислородом у более 16 000 взрослых пациентов с острыми заболеваниями — сепсисом, критическими стадиями заболеваний, которые лечили в отделении интенсивной терапии, — апоплексия, травма, инфаркт миокарда, остановка сердца или неотложные оперативные вмешательства. Пациентов с гипоксемией было 12, из исследования были исключены все пациенты, имевшие тяжелую гипоксемию. В среднем периферическая сатурация к началу либеральной кислородной терапии составляла 96,4 % и при консервативной — 96,7 %. Либеральной терапией в исследовании считалось достижение высокого содержания кислорода, хотя цели исследований менялись. Средней концентрацией кислорода во вдыхаемом воздухе считались 52 % для 8 исследований либеральной терапии и 21 % при консервативной терапии. В большинстве исследований вентиляция проводилась через лицевую маску (13 исследований) или с помощью респиратора.

### Зависимый от дозы рост риска смертельного исхода

Щедрая кислородная терапия повышает в сравнении с консервативной риск смерти во время стационарного лечения на 21 %. Риск смерти через 30 дней и через 3 месяца возрастает соответственно на 14 и 10 %, это уже существенная разница. Причинная связь зависела от дозы: с увеличением сатурации крови кислородом ( $SpO_2$ ) возрастал риск смерти в стационаре и в течение следующих трех месяцев. При этом не было разницы, находился ли пациент в отделении реанимации, проводилась ли инвазивная вентиляция или нет. Абсолютное возрастание риска смертельного исхода при щедрой терапии кислородом составляет 1,1 % больницы смертности и 1,4 % смертности первых 30 дней или 1,2 % смертности в течение первых 3 месяцев. Тем

самым Number Needed to Harm достигает 71 пункта. Это значит, что если 71 остро заболевший пациент получил либеральную терапию кислородом, то можно рассчитывать на один дополнительный смертельный исход.

### Никакого влияния на смертность — во всяком случае, после неотложной операции

Либеральная стратегия не имеет преимуществ: на инвалидизацию после нарушения мозгового кровообращения, на развитие пневмонии или длительность пребывания в стационаре при нозокомиальной инфекции повлиять нельзя. И лишь у группы пациентов, у которых была проведена неотложная операция, при использовании либеральной терапии кислородом заметно снижалось число случаев нозокомиальной инфекции. Однако в этих исследованиях нельзя было исключить статистические погрешности.

«При острых заболеваниях у взрослых пациентов мы имеем статистику высшего качества, которая говорит о том, что либеральная терапия кислородом повышает риск смертности без улучшения каких-либо важных для пациента результатов», — резюмируют авторы исследования. При уровне  $SpO_2$  94–96 % кислородная терапия может подействовать отрицательно. Однако нужны дополнительные исследования, чтобы определить уровень, при котором существует риск перехода гипероксемии в гипоксемию.

### «Биологически убедительна»

Взаимосвязь между щедрой терапией кислородом и более высокой смертностью, согласно Chu и его коллегам, «биологически убедительна». Из механистических исследований мы знаем, что сужение сосудов, воспаление и оксидативный стресс в легких, сердечно-сосудистой и нервной системе стимулируется повышенным содержанием кислорода. По этому поводу в клинических исследованиях существуют указания на повышенный риск развития респираторной недостаточности, повторения шокового состояния или инфаркта миокарда. Кроме того, в клинической рутине либеральная терапия кислородом ведет к тому, что высокие показатели  $SpO_2$  маскируют ухудшение состояния, которое распознается слишком поздно.

Подготовлено по материалу:  
<https://www.springermedizin.de/nichtinvasive-beatmung/grosszuegige-sauerstofftherapie-erhoeht-die-mortalitaet/15764374> ■



## Вимоги до оформлення статей

### Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

#### 1. РУКОПИС

**1.1. Формат тексту.** Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

**1.2. Обсяг тексту рукопису,** включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

**1.3. Мова публікації.** До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

**1.4. Відправка рукопису.** До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції [medredactor@i.ua](mailto:medredactor@i.ua) (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титільний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі \*JPG або \*TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірний палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

**Супровідна документація.** До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

#### 2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

**2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:**

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

**2.2. Резюме (Abstract)** оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 %

від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РІНЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносок і посилань на літературні джерела.

**2.3. Ключові слова (Keywords).** Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

**2.4. Текст статті.** Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

**Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).**

**2.5. Додаткова інформація** вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

**2.6. Пристатейний список літератури.** Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

**Загальні рекомендації.** Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси

DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

**1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України** оформляється відповідно до **ДСТУ 8302:2015** «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

**2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).** Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвища авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

**Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.**

### 3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового записування і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

**Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.**

**Матеріали для публікацій надсилати**  
на електронну адресу редакції: [medredactor@i.ua](mailto:medredactor@i.ua)

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора  
(Ніконов Вадим Володимирович):  
[nikonov.vad@gmail.com](mailto:nikonov.vad@gmail.com),

або відповідального секретаря  
(Феськов Олександр Ернстович):  
[alexeskov1963@gmail.com](mailto:alexeskov1963@gmail.com)

або через форму надсилання рукопису на сайті  
<http://emergency.zaslavsky.com.ua>  
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/  
«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор  
(пункт «Зареєструватися»). ■

**Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (67) 325-10-26.**

**Докладніше про книги на сайті [WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)**

<b>Невідкладні стани, медицина катастроф</b>		
<b>H02101</b>	Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 томах. Том 2 (книга + CD-диск) / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — 784 с.	<b>1114,00</b>
<b>H02052</b>	Клиническая анестезиология и неотложная терапия / С.Ф. Грицук. — 368 с.	<b>164,00</b>
<b>H02019</b>	Лимфология экстремальных состояний / А.В. Ефремов. — 248 с.	<b>92,00</b>
<b>H02111</b>	Медицина катастроф. Избранные лекции: сборник / Под ред. Б.В. Бобия, Л.А. Аполлоновой. — 432 с.	<b>409,00</b>
<b>H02002</b>	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 1 (3-е изд., доп. и перераб.) / В.В. Никонов. — 500 с.	<b>70,00</b>
<b>H02003</b>	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 2 / В.В. Никонов. — 404 с.	<b>70,00</b>
<b>H02088</b>	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 3 (2-е изд., исправ. и доп.) / В.В. Никонов. — 448 с.	<b>70,00</b>
<b>H02072</b>	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 4 / В.В. Никонов. — 556 с.	<b>70,00</b>
<b>H02128</b>	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 6 / В.В. Никонов. — 416 с.	<b>70,00</b>
<b>H02131</b>	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 7 / В.В. Никонов. — 416 с.	<b>70,00</b>
<b>H02013</b>	Неотложная доврачебная помощь. Учебник / С.А. Сумин. — 728 с.	<b>342,00</b>
<b>H02014</b>	Неотложная медицинская помощь / З.А. Черкашина. — 808 с.	<b>388,00</b>
<b>H02062</b>	Неотложная помощь: современные аспекты / под редакцией К.Кейта Стоуна, Роджера Л.Хамфриза. — 560 с.	<b>258,00</b>
<b>H02016</b>	Неотложная травматология / Т.А. Скалетта. — 744 с.	<b>437,00</b>
<b>H02132</b>	Неотложная травматология в очаге массового поражения / Шипков Н.Н., Голубев В.Г. — 908 с.	<b>832,00</b>
<b>H02017</b>	Неотложная хирургия черепно-мозговой травмы / В.В. Лебедев, Н.В.Лебедев. — 528 с.	<b>347,00</b>
<b>H02038</b>	Неотложные врачебные манипуляции. Цветной атлас / К. Кусталоу. — 160 с.	<b>560,00</b>
<b>H02097</b>	Неотложные состояния в кардиологии / Майерсон С. — 336 с.	<b>218,00</b>
<b>H02054</b>	Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. — 180 с.	<b>50,00</b>
<b>H02076</b>	Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Ю.Ю. Бонитенко с соавт. — 446 с.	<b>270,00</b>
<b>H02099</b>	Практикум по неотложной абдоминальной хирургии / Майстренко Н.А. — 288 с.	<b>197,00</b>
<b>H02006</b>	Профилактика и интенсивная терапия острых отравлений у детей и подростков / В.И. Черний, Б.С. Шейман, Н.П. Гребняк, А.Н. Колесников, А.Ю. Федоренко. — 1012 с.	<b>240,00</b>
<b>H02122</b>	Руководство по неотложным состояниям у детей / Курек. — 624 с.	<b>639,00</b>
<b>H02090</b>	Скорая медицинская помощь. Руководство для фельдшеров: учебное пособие / Верткин А.Л. — 400 с.	<b>327,00</b>

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ [WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)

<b>H02126</b>	Скорая медицинская помощь. Справочник практикующего врача / А.В.Тополянский. — 784 с.	<b>776,00</b>
<b>H02048</b>	Справочник врача скорой и неотложной помощи (3-е изд.) / Н.П. Никитин. — 256 с.	<b>173,00</b>
<b>H02118</b>	Справочник по неотложной и интенсивной терапии / В.М. Мавродий. — 462 с.	<b>210,00</b>
<b>H02133</b>	Справочник по неотложной и интенсивной терапии. 5-е изд. / В.М. Мавродий. — 582 с.	<b>270,00</b>
<b>H02127</b>	Тепловая травма. Патоморфологические и клинические аспекты / Т.В.Павлова. — 224 с.	<b>281,00</b>
<b>H02125</b>	Термические субфасциальные поражения / В.К.Гусак, Э.Я.Фисталь. — 276 с.	<b>150,00</b>
<b>H02109</b>	Тромбоэмболия легочной артерии в хирургии. Учебное пособие (2-е изд., доп. и перераб.) / В.Н.Коробков. — 64 с.	<b>61,00</b>
<b>H02010</b>	Тромбоэмболия легочной артерии. Учебное пособие. — 219 с.	<b>74,00</b>
<b>H02080</b>	Тромбоэмболия легочной артерии: руководство / Ускак Т.М., Косицына И.В., Жиров И.В. и др. — 96 с.	<b>100,00</b>
<b>H02008</b>	Фельдшер скорой помощи / А.Н. Нагнибеда. — 256 с.	<b>86,00</b>
<b>H02078</b>	Экстренная диагностика и лечение в неотложной кардиологии: Руководство для врачей / В.С. Волков. — 336 с.	<b>280,00</b>
<b>H02001</b>	Экстренная медицинская помощь на догоспитальном этапе (3-е изд., перераб. и доп.) / Г.И. Постернак, И.Ф. Вольный, Ю.В. Пешков, М.Ю. Ткачева. — 228 с.	<b>55,00</b>
<b>H02041</b>	Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, А.М. Маруков. — 200 с.	<b>66,00</b>
<b>Ревматологія та анестезіологія</b>		
<b>P02075</b>	Актуальные проблемы анестезиологии, хирургии и интенсивной терапии / Под ред. И.Е. Верхулецкого. — 560 с.	<b>150,00</b>
<b>P02090</b>	Анестезиология и интенсивная терапия: практическое руководство / Под ред. Б.Р.Гельфанда. — 672 с.	<b>480,00</b>
<b>P02050</b>	Анестезиология: В 5 томах. Т.5: Перспективные направления в анестезиологии и интенсивной терапии / Под редакцией В.И. Черния, Р.И. Новиковой. — 356 с.	<b>60,00</b>
<b>P02078</b>	Анестезиология: национальное руководство / Под ред. А.А. Бунятына, В.М. Мизикова. — 1104 с.	<b>1114,00</b>
<b>P02082</b>	Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве / Абрамченко В.В. — 624 с.	<b>594,00</b>
<b>P02063</b>	Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник / Ф.С. Глумчер, Л.П. Чепкий та ін. — 336 с.	<b>160,00</b>
<b>P02080</b>	Аутодонорство и аутогемотрансфузии: руководство / Под ред. А.А. Рагимова. — 256 с.	<b>312,00</b>
<b>P02096</b>	Єдині рекомендації з нутритивної підтримки / Павлов О.О., Кабаков Б.О. — 75 с.	<b>100,00</b>
<b>P02005</b>	Искусственное кровообращение у детей в условиях ганглионарной блокады и пульсирующего потока / И.Н. Меньшугин. — 127 с.	<b>50,00</b>
<b>P02081</b>	Искусственное лечебное питание в многопрофильном хирургическом стационаре: руководство / Щербакова Г.Н., Рагимов А.А., Никода В.В. — 128 с.	<b>112,00</b>
<b>P02083</b>	Клиническая анестезиология. Издание большое / Пол Бараш. — 720 с.	<b>691,00</b>
<b>P02089</b>	Нейроаксиальные блокады / Корячкин В.А. — 544 с.	<b>479,00</b>
<b>P02061</b>	Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитация. В 2 томах (монография) / Под редакцией Л.В. Усенко, Л.А. Мальцевой. — 296 с.	<b>300,00</b>
<b>P02093</b>	Основы анестезиологии и реаниматологии. Учебник для медицинских вузов / Ю.С.Александрович. — 656 с.	<b>540,00</b>
<b>P02006</b>	Острые отравления этанолом и его суррогатами. — 224 с.	<b>50,00</b>
<b>P02001</b>	Респираторная поддержка при анестезии, реанимации и интенсивной терапии / А.И. Левшанков. — 299 с.	<b>86,00</b>
<b>P02010</b>	Руководство к практическим занятиям по анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, гриф УМО / Н.М. Федоровский. — 280 с.	<b>125,00</b>

Терапія, сімейна медицина		
<b>T01102</b>	2668 клинических симптомов и синдромов (4-е изд., перераб. и доп.) / И.Р. Лазовскис. — 296 с.	<b>164,00</b>
<b>T01248</b>	30 невідкладних станів у терапії, 3-тє видання, доповнене / Мостовий Ю.М. — 112 с.	<b>97,00</b>
<b>T01127</b>	Антибактериальная терапия в амбулаторно-поликлинической практике: карманный справочник / Под ред. Ю.Ю. Белоусова. — 256 с.	<b>119,00</b>
<b>T01128</b>	Антибактериальная терапия в клинической практике: карманный справочник. Франк У. / Перевод с нем. Яковлев С.В. — 448 с.	<b>169,00</b>
<b>T01013</b>	Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика: руководство для врачей первичного звена здравоохранения/ Ю.И.Нестеров. — 256 с.	<b>50,00</b>
<b>T01129</b>	Безопасность пациента: руководство. Перевод с англ. / Под ред. Е.Л. Никонова. — 184 с.	<b>175,00</b>
<b>T01211</b>	Введение в гепатологию: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 704 с.	<b>405,00</b>
<b>T01087</b>	Внутренние болезни в вопросах и задачах: учебное пособие / Л.И. Волкова, Е.Б. Букреева, Н.А. Животягина и др. — 208 с.	<b>50,00</b>
<b>T01063</b>	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 5. Болезни пищеварительной системы. Болезни иммунной системы, соединительной ткани и суставов / Т.Р. Харрисон. — 491 с.	<b>304,00</b>
<b>T01065</b>	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 7. Нервные болезни. Вредные факторы окружающей среды / Т.Р. Харрисон. — 445 с.	<b>304,00</b>
<b>T01154</b>	Внутренние болезни. Клинические разборы. Том 1 (2-е изд.) / Под ред. Н.А. Мухина. — 576 с.	<b>360,00</b>
<b>T01088</b>	Внутренние болезни: учеб. пособие для вузов (3-е изд., перераб. и доп.) / М.В. Малишевский. — 864 с.	<b>338,00</b>
<b>T01089</b>	Внутренние болезни: учебник (5-е изд., доп. и перераб.) / Н.И. Федюкович. — 576 с.	<b>95,00</b>
<b>T01168</b>	Внутренняя медицина: В 3 т. — Т. 1. Учебник для мед. вузов III–IV ур. аккред. Рекомендовано МЗ / Под ред. Е.Н. Амосовой. — 1064 с.	<b>270,00</b>
<b>T01169</b>	Внутренняя медицина: В 3 т. — Т.2. Учебник для мед. вузов III–IV ур. аккред. Рекомендовано МЗ / Под ред. Е.Н. Амосовой. — 1128 с.	<b>456,00</b>
<b>T01119</b>	Внутрішні хвороби / І.І. Сахарчук та ін. — 408 с.	<b>135,00</b>
<b>T01074</b>	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III–IV рів. акред. У 3 т. — Т. 2. Рекомендовано МОЗ / За ред. К.М. Амосової. — 1088 с.	<b>392,00</b>
<b>T01075</b>	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III–IV рів. акред. Допущено МОЗ / Н.М. Середюк. — 1104 с.	<b>400,00</b>
<b>T01076</b>	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III–IV рів. акред. У 3 т. — Т. 1. Рекомендовано МОЗ / За ред. К.М. Амосової. — 1056 с.	<b>250,00</b>
<b>T01117</b>	Внутрішня медицина: Терапія: Підруч. для мед. ВНЗ. — 3-тє вид., стер. Допущено МОЗ / Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк. — 688 с.	<b>192,00</b>
<b>T01260</b>	Военно-полевая терапия. Национальное руководство / Быков И.Ю. — 415 с.	<b>100,00</b>
<b>T01084</b>	Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. — 240 с.	<b>88,00</b>
<b>T01014</b>	Восстановительная медицина: учеб.пособие/ под ред. В.Г.Лейзерман, О.В.Бугровой, С.И.Красикова. — 416 с.	<b>68,00</b>
<b>T01030</b>	Депрессии в общей медицине / А.Б. Смулевич. — 256 с.	<b>111,00</b>
<b>T01022</b>	Депрессия в терапевтической клинике (патопсихологические, психотерапевтические и психофармакотерапевтические аспекты): руководство для врачей / С.Л. Соловьева, Ю.П. Успенский, Е.В. Балуква. — 206 с.	<b>129,00</b>
<b>T01170</b>	Диагноз по внешним признакам. Атлас-справочник по клинической и дифференциальной диагностике / Франк В.Тишендорф. — 320 с.	<b>560,00</b>
<b>T01137</b>	Диагностика болезней внутренних органов: Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения / А.Н. Огороков. — 552 с.	<b>140,00</b>
<b>T01136</b>	Диагностика болезней внутренних органов: Т.10. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Огороков. — 370 с.	<b>104,00</b>
<b>T01138</b>	Диагностика болезней внутренних органов: Т.2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний / А.Н. Огороков. — 568 с.	<b>140,00</b>

T01139	Диагностика болезней внутренних органов: Т.3. Диагностика болезней органов дыхания / А.Н. Окорочков. — 454 с.	104,00
T01141	Диагностика болезней внутренних органов: Т.5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек / А.Н. Окорочков. — 498 с.	104,00
T01231	Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б.М.Липовецкий. — 80 с.	132,00
T01223	Дифференциальный диагноз внутренних болезней. Алгоритмический подход / Хили П. — 280 с.	300,00
T01077	Догляд за хворими і медична маніпуляційна техніка: Навч. посіб. для мед. ВНЗ I–III рів. / Л.С. Савка, Л.І. Разінкова. — 480 с.	120,00
T01085	Заболевания внутренних органов в амбулаторной практике (2-е изд., перераб. и допол.) / Под ред. В.Г. Радченко. — 440 с.	94,00
T01190	Загальна практика — сімейна медицина / Общая практика — семейная медицина / За ред. О.В.Синяченка. — 672 с.	200,00
T01179	Загальний догляд за хворими і медична маніпуляційна техніка: Підручник для мед. ВНЗ I–III рів. акред. — 4-те вид. Затверджено МОЗ / За ред. В.І. Литвиненка. — 424 с.	120,00
T01010	Инфекции и антибиотики / Березняков И.Г. — 448 с.	50,00
T01134	Инфузионно-трансфузионная терапия: руководство / Рагимов А.А., Щербакова Г.Н. — 240 с.	135,00
T01217	История болезни терапевтического больного / Ослопов В.Н. — 112 с.	83,00
T01008	Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування. Частина I: Кардіологія. Ревматологія (Видання 2-ге) / За ред. В.З. Нетяженка. — 408 с.	65,00
T01213	Классификация болезней. Симптомы и лечение: учебное пособие по английскому языку / Берзегова Л.Ю. — 320 с.	173,00
T01240	Классификация заболеваний внутренних органов / Гордиенко А.В. — 160 с.	189,00
T01230	Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / Камышников В.С. — 96 с.	50,00
T01207	Клиническая медицина / Форбс, Джексон. — 544 с.	761,00
T01171	Клиническое обследование и оформление истории болезни / Немцов Л.М. — 192 с.	74,00
T01073	Критерии диагностики, современные классификации и лечение заболеваний внутренних органов. Справочное пособие (2-е изд., пер. и доп.) / В.М. Юрлов. — 358 с.	140,00
T01148	Лечение болезней внутренних органов: Т.2. Лечение ревматических болезней. Лечение эндокринных болезней. Лечение болезней почек / А.Н. Окорочков. — 608 с.	104,00
T01149	Лечение болезней внутренних органов: Т.3, кн.1. Лечение болезней сердца и сосудов / А.Н. Окорочков. — 454 с.	104,00
T01150	Лечение болезней внутренних органов: Т.3, кн.2. Лечение болезней сердца и сосудов. Лечение болезней системы крови / А.Н. Окорочков. — 470 с.	140,00
T01114	Лечение сочетанных расстройств / Ф.И.Белялов. — 352 с.	67,00
T01167	Логика клинического диагноза / Один В.И. — 80 с.	82,00
T01044	Медицинская реабилитация (2-е изд.) / В.А. Епифанов. — 352 с.	193,00
T01159	Медицинская реабилитация. Книга 2 / Боголюбов В.М. — 424 с.	169,00
T01247	Медична і соціальна реабілітація, підручник I–III рівня акредитації / Самойленко В.Б. — 463 с.	136,00
T01045	Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг.	224,00
T01157	Метаболический синдром / Маколкин В.И.	106,00
T01218	Метаболический синдром / Фонсека В. — 272 с.	303,00
T01090	Методика обследования терапевтического больного: учеб.пособие / В.В. Скворцов. — 192 с.	50,00
T01235	Міжнародна статистична класифікація хвороб — МКХ-10.	138,00
T01173	Нарушения липидного обмена: руководство / Тот П.П., Мэки К.К. — 272 с.	189,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:  
[WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)**



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

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

# АНЕСТЕЗИОЛОГИ ГЛАЗАМИ АКУШЩЕРА

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

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

Замовити книгу можна на сайті [www.bookvamed.com.ua](http://www.bookvamed.com.ua)

Тел.: +38(067) 325 10 26

Симптоматичне лікування гострого болю<sup>1-3, \*</sup>

# Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА<sup>3-5</sup> та ЕФЕКТИВНА<sup>1, 6-10</sup>  
знеболювальна дія



ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2020<sup>12</sup>



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17.

**ДЕКСАЛГІН®.** Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю), та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Додатково. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. **Виробник.** Laboratorios Menarini S. A. Альфонс XII, 587, Бадалона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л., В'я Кампо ді П'аве, 67108 Іт'Аква (АК), Італія.

**ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ.** Склад: 1 мл розчину для ін'єкції містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недостатнє, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 59 мл/хв). 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'ЕКТ** призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анагетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування меншої ефективної дози протягом короткого часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ** від 15.10.2020 №2338. **Виробник.** АльфаСігма С.П.А., вул. Енріко Фермі, 1 - 65020 Аяноно (Пескара), Італія.

**ДЕКСАЛГІН® САШЕ.** Склад: декскетопрофену трометамолу. 1 одозодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,9 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. Додатково. 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, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

<sup>1</sup>Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. <sup>2</sup>Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721. <sup>3</sup>Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 15.10.2020 №2338. <sup>4</sup>Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. <sup>5</sup>Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. <sup>6</sup>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. <sup>7</sup>Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001; 118:147-151. <sup>8</sup>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. <sup>9</sup>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. <sup>10</sup>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. <sup>11</sup>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). <sup>12</sup><http://panacea.ua/> **Показання:** симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. **\*\*** Пациєнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функцій нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Будь ласка, прочитайте повні інструкції про лікарські засоби та ознайомтеся з повним переліком показань, протипоказань, побічних реакцій, способами та особливостями застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 №81, Дексалгін® ін'єкт від 15.10.2020 №2338, Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721. **ДЕКСАЛГІН®** не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ** призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недостатнє. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ** призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анагетиків, якщо це можливо. **ДЕКСАЛГІН® САШЕ** призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.



Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ІмбХ»  
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,  
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718