

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 8, 2021

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



МЕДИЦИНА[®]

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 17, № 8, 2021

СУЧАСНІ МЕТОДИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ В ОНКОПУЛЬМОНОЛОГІЇ

РОЛЬ МАГНІЮ В ЛІКУВАННІ СТАНУ ВІДМІНИ
АЛКОГОЛЮ З ДЕЛІРІЄМ

МЕХАНІЧНА ВЕНТИЛЯЦІЯ ЛЕГЕНЬ,
КЕРОВАНА ОБ'ЄМОМ АБО ТИСКОМ
ПІД ЧАС НЕЙРОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ.
ЧИ Є ПЕРЕВАГА?

ГЕМОСТАЗ ТА ЗАПАЛЕННЯ
У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЛІТРАВМОЮ

НОВИЙ МЕТОД ВИКОНАННЯ
МІЖФАСЦІАЛЬНОЇ БЛОКАДИ М'ЯЗІВ —
ВИПРЯМЛЯЧІВ СПИНИ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ


Publishing house
www.mif-ua.com

**ТЕМА НОМЕРА:
ВИБРАНІ ПИТАННЯ
АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ
ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ**

8

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ



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

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

АНЕСТЕЗИОЛОГИ ГЛАЗАМИ АКУШЕРА

Спеціальність анестезіолога вимагає максимально глибокої теоретичної і практичної підготовки, надзвичайно важливі вони і в акушерській практиці, де не тільки від знань, але й від людських якостей лікаря залежать життя матері й дитини. Книга занурює читача в нелегкі будні лікарів акушерів й анестезіологів, знайомить із складними клінічними ситуаціями, наслідок яких 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

Тел.: +38(067) 325 10 26

**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, № 8, 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, № 8, 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 № 14 від 29.11.2021

Українською та англійською мовами

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

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 11,63
Тираж 12 000 прим. Зам. 2021-mns-119

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Тел.: +38 (057) 715-33-41.
E-mail: medredactor@i.ua
nikonov.vad@gmail.com
alexeskov1963@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «МНС»)
www.mif-ua.com
http://emergency.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідectво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

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

Головний редактор

Ніконов В.В.

Науковий редактор

Бойко В.В. (Харків, Україна)

Редакційна колегія

Авдосьєв Ю.В. (Харків, Україна)
Більченко О.В. (Харків, Україна)
Воротинцев С.І. (Запоріжжя, Україна)
Георгіянц М.А. (Харків, Україна)
Голдовський Б.С. (Запоріжжя, Україна)
Долженко М.М. (Київ, Україна)
Зозуля І.С. (Київ, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іванова Ю.В. (Харків, Україна)
Клигуненко О.М. (Дніпро, Україна)
Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)
Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)
Курділь Н.В. (Київ, Україна)
Курсов С.В. (Харків, Україна)
Лакно І.В. (Харків, Україна)
Лоскутов О.А. (Київ, Україна)
Михайлусов Р.М. (Харків, Україна)
Новицька-Усенко Л.В. (Дніпро, Україна)
Павлов О.О. (Харків, Україна)
Пархоменко К. Ю. (Харків, Україна)
Підгірний Я.М. (Львів, Україна)
Постернак Г.І. (Рубіжне, Україна)
Ринденко В.Г. (Харків, Україна)
Сушков С.В. (Харків, Україна)
Тарабан І.А. (Харків, Україна)
Федак Б.С. (Харків, Україна)
Феськов О.Е. (Харків, Україна)
Целуйко В.Й. (Харків, Україна)
Шейман Б.С. (Київ, Україна)
Черній В.І. (Лиман, Україна)
Миронов Л.Л. (Мінськ, Білорусь)
Вашадзе Шорена (Батумі, Грузія)
Macas Andrius (Каунас, Литва)
Stefan De Hert (Гент, Бельгія)

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

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 7

Лікарю, що практикує

Олександра Демецька
Порушення ритму:
Ліксарит у запитаннях та відповідях 9

Усенко Л.В., Царев А.В., Кобеляцкий Ю.Ю.
Сердечно-легочная и церебральная реанимация:
новые рекомендации Европейского совета
по реанимации 2021 года 12

Науковий огляд

Рушай А.К., Плюта І.І.
Профілактика тромбозів у хворих
зі шлунково-кишковими кровотечами,
антикоагулянтна терапія:
літературний огляд 26

Супрун А.С., Лисенко В.Й.
Сучасні методи анестезіологічного
забезпечення в онкопульмонології
(огляд літератури) 30

*Курсов С.В., Никонов В.В., Белецкий А.В.,
Киношенко Е.И., Скороплет С.Н.*
Физиология обмена магния
и применение магнeзии в интенсивной терапии
(литературный обзор с результатами
собственных наблюдений, часть 3) 39

Оригінальні дослідження

Гаврилов О.О., Гомон М.Л.
Роль магнію в лікуванні стану
відміни алкоголю з делірієм 53

Мерза Р.О., Підгірний Я.М.
Механічна вентиляція легень,
керована об'ємом або тиском під час
нейрохірургічних операцій.
Чи є перевага? 57

Contents

Editor’s Page

Appeal of editor-in-chief 7

Practicing Physician

Olexandra Demetska
Heart rhythm disorders:
Lixarit in questions and answers 9

L.V. Usenko, A.V. Tsarev, Yu.Yu. Kobelatsky
Cardiopulmonary and cerebral resuscitation:
new European Resuscitation Council Guidelines
for resuscitation 2021 12

Scientific Review

A.K. Rushay, I.I. Pliuta
Prevention of thrombosis
in patients with gastrointestinal bleedings,
anticoagulant therapy:
literature review 26

A.S. Suprun, V.Y. Lysenko
Modern methods of anesthesia
in oncopulmonology
(literature review) 30

*S.V. Kursov, V.V. Nikonov, O.V. Biletskyi,
Ye.I. Kinoshenko, S.M. Skoroplit*
Physiology of magnesium metabolism
and the use of magnesium in intensive care
(literature review with the results of personal
observations, part 3) 39

Original Researches

O.O. Havrylov, M.L. Gomon
The role of magnesium in the treatment of alcohol
withdrawal with delirium 53

R.O. Merza, Ya.M. Pidhirnyi
Mechanical ventilation
is controlled by volume or pressure
during neurosurgery.
Is there an advantage? 57

<i>Філик О.В., Рижковський А.В.</i> Періопераційна аналгезія абдомінальних гістеректомій: ретроспективне дослідження 61	<i>O.V. Filyk, A.V. Ryzhkovskyi</i> Perioperative analgesia for abdominal hysterectomies: a retrospective study 61
<i>Льчишин О.Я., Підгірний Я.М.</i> Порушення натрієвого балансу у хворих з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки при черепно-мозковій травмі 67	<i>O.Ya. Ilchyschyn, Ya.M. Pidhirnyi</i> Disorders of sodium balance in patients with hypothalamic-pituitary lesions in traumatic brain injury 67
<i>Філик О.В., Вишинська М.Б.</i> Гемостаз та запалення у пацієнтів із політравмою 72	<i>O.V. Filyk, M.B. Vyshynska</i> Hemostasis and inflammation in patients with polytrauma 72
<i>Трихліб В.І., Цюрак Н.Р., Беляєва К.П., Лисенко Т.І., Єрошенко А.О., Мартинчик О.С.</i> Особливості клінічних проявів нової коронавірусної інфекції у хворих при їх госпіталізації під час епідемії COVID-19 залежно від ступеня тяжкості 79	<i>V.I. Trykhlіb, N.R. Tsiurak, K.P. Beliaeva, T.I. Lysenko, A.O. Yeroshenko, O.S. Martynchyk</i> Features of clinical manifestations of new coronavirus infection in patients at hospitalization during the COVID-19 epidemic depending on the severity 79

Випадок із практики

<i>Собко Р.Ю., Бойко М.Т.</i> Артеріотрахеальна нориця як ускладнення продовженої трахеостомії 87
<i>Барса М.М., Філик О.В.</i> Новий метод виконання міжфасціальної блокади м'язів — випрямлячів спини (erector spine plane block) для лікування больового синдрому 90
<i>Собко Р.Ю., Борачок Т.Т., Оранський Т.Б., Ковальов М.О., Запотошна Х.М., Фесенко У.А.</i> Застосування екстракорпоральних методів детоксикації для елімінації метотрексату 96

Case Study

<i>R.Yu. Sobko, M.T. Boiko</i> Tracheoarterial fistula as a complication of prolonged tracheostomy 87
<i>M.M. Barsa, O.V. Filyk</i> New method of performing erector spine plane block for treatment of pain syndrome 90
<i>R.Yu. Sobko, T.T. Borachok, T.B. Oranskyi, M.O. Kovalov, Kh.M. Zapotochna, U.A. Fesenko</i> Use of the extracorporeal detoxification methods for methotrexate elimination 96

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



Профілактика та лікування



запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Лікарський засіб має імуномодулюючу дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокинів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток слишкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Фармакокінетика.** Інфламафертин – складний комплекс регуляторних пептидів, частка з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-посередників в організмі людини та тварин, тому вивчення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічне запалення захворювання (сальпінгіт, оофорит, періофорит, сальпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія слишкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Клінічні випробування не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2-тижневі перерви. 3 інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції зникають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною чарунковою вкладкою. **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.

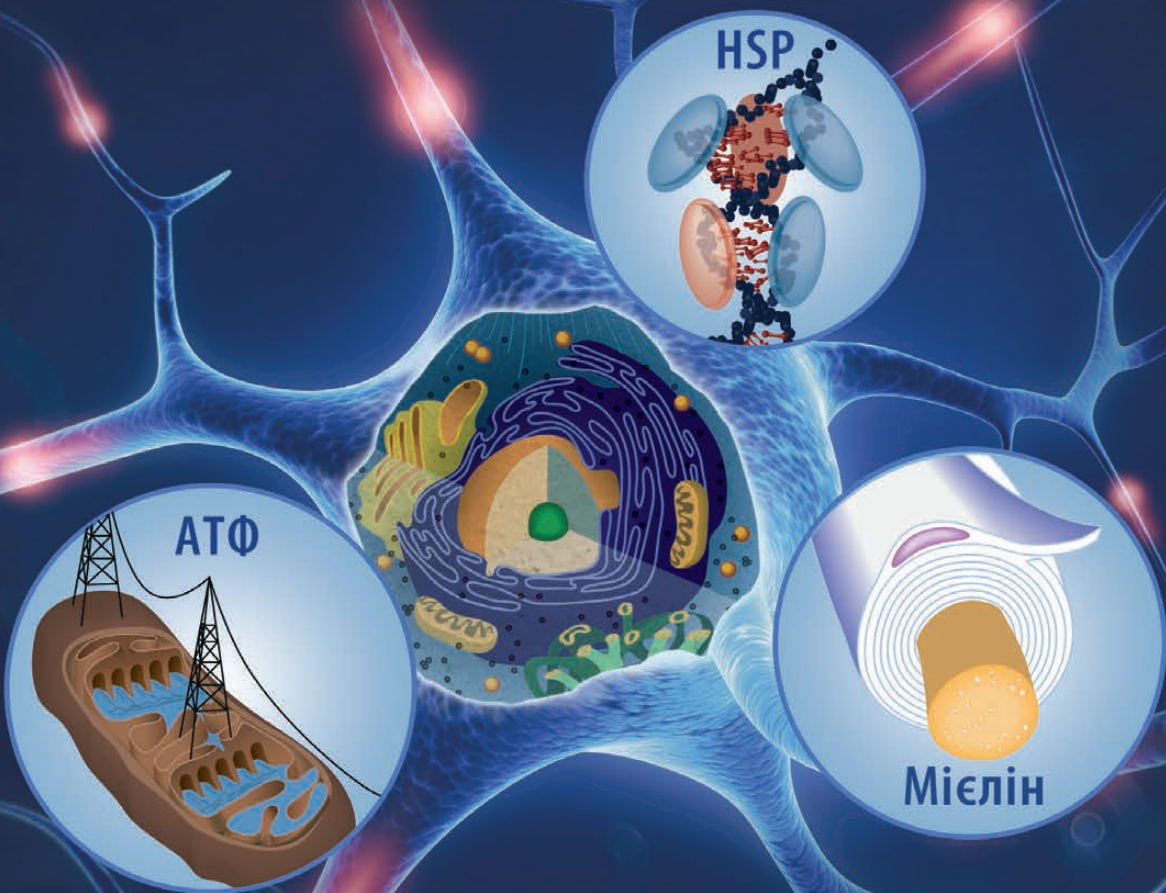
www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



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



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

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

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

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Північний модулятор Цереброкурин® впливає на вміст нервової діяльності шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочку руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелаторепараторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мнестических функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі 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, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алапії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), алапичному (декорікаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, м'яких паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сінильна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, 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 дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендують проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10-12 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перифузарно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA75560101 від 17.01.2016

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245566>

Уважаемые коллеги!

Вот и пришел 2022 год, или 7530 год от сотворения мира! А этот год, по славянскому календарю — год Златорогого Тура, связывают с достатком и благополучием. Тур любит людей трудолюбивых и упорных, так что нам придется трудиться на совесть. Особенно удачным наступающий год будет для тех, кто готов учиться всему новому и пробовать неизведанные пути.

Златорогий Тур, как и сам бог Велес, любит людей смелых и готовых к риску. Люди, рожденные под покровительством Тура, стремятся к благу не только для себя, но и для окружающих.

Все эти очень приятные для слуха характеристики относятся к нам с вами, дорогие коллеги, и к нашей очень сложной профессии. Коллектив Издательского дома «Заславский» и редакционный совет журнала «Медицина неотложных состояний» поздравляют вас и ваших близких с наступающим Новым годом! Мы желаем вам благополучия, счастья, мирного неба, теплого, ласкового солнышка в душе!

Хай вам щастить!

Ричард Бах, из книги «Карманный справочник Мессии»:

Найди величайших учителей,
Задай им труднейшие вопросы.
Они никогда не скажут:
«Изучай философию»
Или
«Защити диссертацию».
Они скажут:
«Ты уже знаешь».

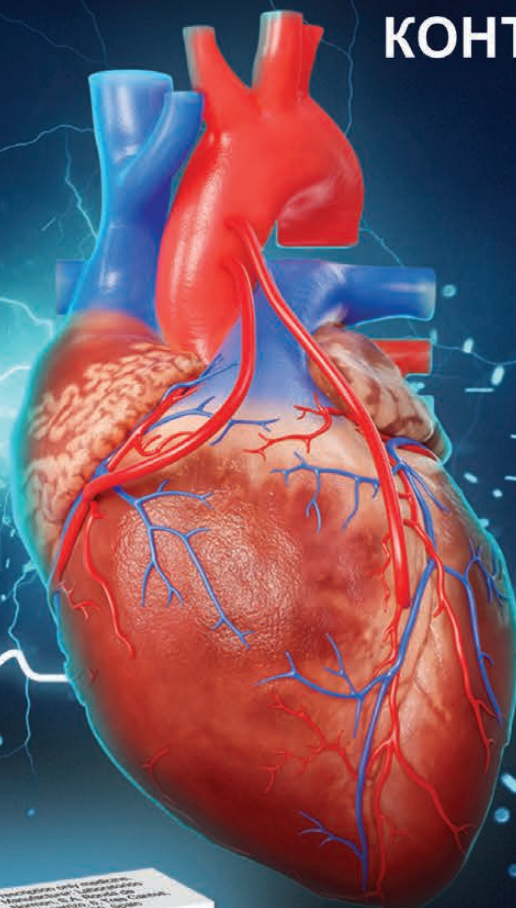
Ваш главный редактор
проф. В.В. Никонов ■

Ліксарит

ЕФЕКТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ

ТА СТАБІЛЬНИЙ

КОНТРОЛЬ РИТМУ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ лікарського засобу ЛІКСАРИТ

Склад: діюча речовина: flecainide acetate, 1 таблетка містить 100 мг флекаїніду ацетату. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антиаритмічні засоби класу IC. Флекаїнід. Код АТХ C01B C04. **Фармакологічні властивості.** Флекаїніду ацетат – антиаритмічний засіб класу IC, призначений для лікування за розлогою для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик змінного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїніду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнід 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 волокон Пуркінє, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. За значними електрофізіологічними властивостями флекаїніду ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнід викликає слабе пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним втрогним 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 відповіді 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 безсумнівної 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 небачаного підсилення аритмії. **Протипоказання.** – Реакція підвищеної чутливості до флекаїніду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. – Серцева недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі із безсимптомною вентрикулярною ектопією 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. – Знижені або порушені вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардії тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонії тяжкого ступеня. – Застосування у комбінації з протитаритмічними засобами класу I (блокатори натрієвих каналів). – Синдром Бругада. – Якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнід не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушенням провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді нижньої гілки Гіса або блокаді дистальних відділів. – Безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. **Побічні реакції.** Запаморочення, порушення зору, такі як дитопія та нечіткість зору, проаритмічний вплив, задишка, астения, втомлюваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Laboratorios Normon, S.A. **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, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення НРУ/17741/01/01. UA-LIC-IMI-042021-015

ТОВ «Асіно Україна» | Бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua



Порушення ритму: Ліксарит у запитаннях та відповідях

Медикаментозне відновлення й підтримання нормального синусового ритму — бажана мета для багатьох пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) та іншими порушеннями ритму. Про можливості та 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, у яких ситуаціях зазвичай застосовують флекаїнід (Ліксарит)?

— Ліксарит призначають при деяких шлуночкових та 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, фракція викиду лівого шлуночка $> 45 \%$, немає застійної або прогресувальної серцевої недостатності, гіпертрофії лівого шлуночка > 14 мм та вроджених чи набутих вад серця.

— Якщо наявні структурні зміни та непереносимість аміодарону, чи можна застосовувати Ліксарит?

— Пацієнтів із структурними змінами міокарда або без них за наявності складних шлуночкових порушень ритму слід направляти до центру третинної (високотехнологічної) медичної допомоги. Там вони мають отримати лікування відповідно до європейських стандартів (абляція, кардіовертер-дефібрилятор тощо).

— Чи можливе в 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 суворо враховувати показання, протипоказання та можливі побічні дії ААП. Варто призначати пробні дози ААП (наприклад, 50 мг Ліксариту двічі на добу) та слідкувати, чи немає подо-

вження QRS на 25 % (якщо ні — можна збільшити дозу до 100 мг два рази 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 пропafenону та флекаїніду характерні досить радикальні відмінності. Так, пропafenон має близько 60 % β -блокувальних властивостей, виражено уповільнює частоту шлуночкових скорочень та більше підходить для адренергічних пацієнтів, у яких зрив ритму відбувається після фізичних навантажень та на тлі психо-емоційних стресів. Принципова відмінність полягає в тому, що флекаїнід виводиться нирками, а пропafenон печінкою. Флекаїнід виводиться впродовж 12–14 год, що передбачає використання двічі на добу, пропafenон — 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 рази/добу при ФП із переходом на підтримувальну дозу 50 мг 2 рази/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 два рази на день. І якщо на цій дозі у хворого не відмічатимуться 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. Вечірнє приймання дози 100 мг слід

пропустити незалежно від відновлення ритму, оскільки препарат виводиться із крові 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, уже протягом 7–10 днів пацієнт сам повідомить, що йому стало краще та зменшилися прояви ФП чи шлуночкової 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 прийнятої навантажувальної дози.

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

— Якщо протягом 24 год ритм не відновлений, 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 β -адреноблокаторами. Стосовно інших ААП інформацію можна отримати на вебсайті Medscape у розділі «Drug interaction checker». Загалом чим більше ААП міститься у крові, тим гірший ефект: може відбутися нашарування їх дії з наступним 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 із флекаїнідом, якщо пацієнт вже приймає бісопролол у дозі 5 мг, але є показання для призначення флекаїніду?**

— Комбінація флекаїніду та бісопрололу максимально сприятлива щодо профілактики зриву ритму. Безумовно, дозу слід титрувати та розглянути мінімаль-

не дозування і β -блокатора, і флекаїніду. Якщо пацієнт уже приймає бісопролол по 5 мг, варто спробувати призначити 50 мг флекаїніду двічі на добу, але можливе й застосування 100 мг два рази на день. Необхідно слідкувати за інтервалом QRS та хоча б раз на рік робити ЕхоКГ. Зниження фракції викиду 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»: щойно пацієнт відчув зрив ритму, він може негайно прийняти препарат. Адже чим раніше застосування, тим вищою буде ефективність.

Якщо тривалість пароксизму ФП > 48 год, фармакотерапія 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 в 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 β -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 ендокарду до сигналів кардіостимуляторів, тобто його чутливість до кардіостимуляції зменшується. Цей ефект оборотний 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, у 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 в 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.

У 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 ефек-

тивну дозу. Потрібно визначитися, що більше потребує уваги — клінічна ситуація, через яку пацієнтові призначено 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 100 мг флекаїніду два рази 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 стосовно 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
Уперше надруковано в тематичному номері
«Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»
газети «Здоров'я України»,
червень 2021 р., № 3 ■*

УДК 616.12:616.24-08(07)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245567>

Усенко Л.В., Царев А.В., Кобеляцкий Ю.Ю.

Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

Сердечно-легочная и церебральная реанимация: новые рекомендации Европейского совета по реанимации 2021 года

Резюме. В статье изложены современные изменения в алгоритме сердечно-легочной и церебральной реанимации (СЛР), принятые Европейским советом по реанимации в 2021 г. Представлены принципы базового и расширенного поддержания жизни, в том числе с учетом Европейских рекомендаций, опубликованных в 2020 г., посвященных особенностям проведения СЛР в условиях пандемии COVID-19. Главный акцент в правилах проведения СЛР в условиях пандемии COVID-19 делается на том положении, что никогда нельзя ставить под угрозу безопасность медицинских работников, а время, необходимое для обеспечения безопасности реаниматоров при оказании помощи, является приемлемой частью процесса СЛР. Освещены принципы проведения электрической дефибрилляции, в том числе у пациентов с коронавирусной болезнью, находящихся в prone position, фармакологического обеспечения СЛР; современные возможности мониторинга для оценки качества реанимационных мероприятий и выявления потенциально обратимых причин остановки кровообращения; использования технологий экстракорпорального поддержания жизни в процессе СЛР. Отдельно излагаются современные подходы к интенсивной терапии постреанимационного синдрома, позволяющие обеспечить улучшение исходов у пациентов, перенесших остановку кровообращения.

Ключевые слова: сердечно-легочная и церебральная реанимация; остановка кровообращения; дефибрилляция; COVID-19; интенсивная терапия

Весной этого года были опубликованы новые рекомендации Европейского совета по реанимации (ERC'2021), которые внесли ряд изменений в алгоритм сердечно-легочной реанимации (СЛР) [1, 2] и рекомендации по интенсивной терапии постреанимационного периода, разработанные совместно с Европейским обществом интенсивной медицины (ESICM) [3]. Пандемия COVID-19, вызвавшая развитие мирового кризиса, привела к глобальному переосмыслению возможностей использования существующих медицинских ресурсов, и наиболее критично это коснулось интенсивной медицины, что обусловило множественные ограничения возможности проведения эффективной СЛР. В 2020 г. был опубликован ряд рекомендаций Европейского совета по реанимации и Американской ассоциации сердца (АНА), которые касались особенностей проведения СЛР в условиях пандемии COVID-19 [4, 5]. На сегодняшний день однозначных ответов на

возникшую проблему нет, но эта задача требует своего решения.

Частота внегоспитальной остановки кровообращения в Европе варьирует от 67 до 170 случаев на 100 000 населения в год. При этом выживаемость на этапе выписки из больницы остается на достаточно низком уровне и в среднем составляет 8 % (от 0 до 18 %) [6].

Необходимо подчеркнуть, что в европейских странах, в которых прекращение жизнеподдерживающей терапии в отделениях интенсивной терапии (т.е. осуществления пассивной эйтаназии у пациентов в случаях развития неблагоприятного неврологического статуса) является рутинной практикой, хороший неврологический исход регистрируется у более чем 90 % пациентов, перенесших остановку кровообращения, и большинство из них возвращаются к работе.

Напротив, в странах, где не практикуется прекращение жизнеподдерживающей терапии, неврологиче-

ские исходы менее благоприятны (только около 50 %) и характеризуются большим уровнем инвалидизации. Так, развитие персистирующего вегетативного состояния регистрируется в 33 % случаев [6].

Среди лиц, перенесших остановку кровообращения и имевших хорошее неврологическое восстановление, наиболее часто отмечались когнитивные нарушения, быстрая утомляемость, проблемы в эмоциональной сфере, являясь, таким образом, характерными факторами, обуславливающими снижение качества жизни.

Современные организационные принципы оказания помощи базируются на «цепочке выживания», которая включает: раннее распознавание остановки кровообращения и сообщение соответствующим службам, скорейшее начало СЛР, включая раннюю дефибрилляцию, а также оказание специализированной помощи на раннем этапе постреанимационного периода.

Первичным механизмом остановки кровообращения на догоспитальном этапе в 76 % случаев является развитие фибрилляции желудочков (ФЖ) [7]. Этот факт подчеркивает важность общественно доступной дефибрилляции с использованием автоматических наружных дефибрилляторов — AED (Automatic External Defibrillator), что позволяет обеспечить условия для проведения ранней дефибрилляции в местах значительного скопления людей, продемонстрировавшей свою высокую эффективность во всем мире. Однако, согласно европейским данным, частота использования автоматических наружных дефибрилляторов остается достаточно низкой и составляет в среднем 28 % (от 3,8 до 59 % в разных странах Европы) [6]. К большому сожалению, в Украине за последние годы внедрение общественно доступной дефибрилляции так и осталось на уровне отдельных спорадических случаев. Поскольку основной успех СЛР, обеспечивающий хорошие неврологические исходы, достигается, согласно данным мировой статистики, именно на догоспитальном этапе, особое значение приобретает системная подготовка диспетчеров службы неотложной медицинской помощи, которые по телефону смогут консультировать обратившихся за помощью лиц и инструктировать непрофессионалов в проведении СЛР до момента приезда бригады неотложной медицинской помощи, что уже давно реализовано за рубежом.

Базовое поддержание жизни (Basic Life Support — BLS)

Основной акцент при обучении непрофессионалов должен быть сделан на таких признаках критического состояния, как бессознательное состояние и нарушение внешнего дыхания, которые должны использоваться в качестве маркеров наступления остановки кровообращения. Таким образом, для непрофессионалов при наличии двух признаков — пострадавший без сознания и после восстановления проходимости дыхательных путей не дышит или плохо дышит — необходимо вызвать скорую помощь, обратиться к окружающим за помощью и немедленно начать СЛР. При наличии автоматического внешнего дефибриллятора необходимо его включить и следовать его командам.

Указанные диагностические критерии остановки кровообращения для непрофессионалов получили свое обоснование в результате проведенного анализа 345 случаев проведения непрофессионалами компрессии грудной клетки пациентам, которые были без сознания, но у которых не было остановки кровообращения. В результате в данной категории пациентов была выявлена небольшая частота развития осложнений в виде переломов ребер и ключицы (в 1,7 % случаев) и боли в области грудной клетки в месте проведения компрессии (в 8,7 % случаев). При этом более серьезных, а тем более фатальных осложнений при поведении компрессии грудной клетки у пациентов с сохраненным спонтанным кровообращением установлено не было [8–10]. Полученные данные послужили обоснованием для обучения непрофессионалов указанным маркерам возможной остановки кровообращения, поскольку гипердиагностика клинической смерти лучше, чем ее нераспознавание и, соответственно, непроведение СЛР пациентам, которым она в буквальном смысле слова жизненно необходима.

Важно отметить, что агональное дыхание (гаспинг) в первые минуты остановки кровообращения наблюдается у 40 % пациентов, и его наличие ассоциировано с более высоким уровнем выживаемости [11].

Современный комплекс СЛР представляет собой алгоритм C-A-B (A — Airway, B — Breathing, C — Circulation). Таким образом, первым этапом после диагностики остановки кровообращения является немедленное начало компрессий грудной клетки и лишь затем восстановление проходимости дыхательных путей и искусственное дыхание.

Компрессия грудной клетки. Фундаментальной проблемой искусственного поддержания кровообращения является очень низкий (менее 30 % от нормы) уровень сердечного выброса, создаваемого при компрессии грудной клетки. Правильно проводимая компрессия обеспечивает поддержание систолического артериального давления (АД) на уровне 60–80 мм рт.ст., в то время как диастолическое АД редко превышает 40 мм рт.ст. и, как следствие, обуславливает низкий уровень мозгового (30–60 % от нормы) и коронарного (5–20 % от нормы) кровотока [12]. При проведении компрессии грудной клетки коронарное перфузионное давление повышается только постепенно и поэтому с каждой очередной паузой, необходимой для проведения дыхания «изо рта в рот», оно быстро снижается. Необходимо минимум 20 компрессий, чтобы достигнуть максимально возможного уровня системной гемодинамики. В этой связи было показано, что отношение числа компрессий к частоте дыхания, равное 30 : 2, является наиболее эффективным [12].

Проведенное исследование у интубированных пациентов показало, что правильно проводимая компрессия грудной клетки генерирует дыхательный объем, равный 40 мл, что является недостаточным для адекватной вентиляции [13]. Однако в случаях, когда реаниматор не знает, как проводить искусственное дыхание «рот в рот», либо не желает делать это, от него требуется проведение только одной компрессии груд-

ной клетки — так называемой безвентиляционной СЛР (compression — only resuscitation) [1].

Следует подчеркнуть, что правильное и непрерывное проведение компрессии грудной клетки является основным залогом успеха реанимационных мероприятий. Поэтому основной акцент современных рекомендаций ставится на минимизации любых пауз, прекращающих проведение компрессии грудной клетки [1].

Частота компрессии должна составлять 100–120 в 1 минуту, глубина компрессий должна быть не менее 5 см, но не более 6 см. Базируясь на проведенном исследовании у 9136 пациентов, глубина компрессии в диапазоне 4–5,5 см ассоциировалась с лучшим уровнем выживаемости [14, 15]. Глубина компрессий более 6 см достоверно ассоциировалась с более высокой частотой развития переломов ребер и грудины [1, 16].

Особенности BLS в условиях пандемии COVID-19. Как в европейских, так и в американских рекомендациях большое внимание уделяется рискам заражения как непрофессионалов, которые оказывают первую помощь, так и медицинского персонала при проведении сердечно-легочной реанимации у пациентов с возможным или подтвержденным инфицированием коронавирусной инфекцией, поскольку основным механизмом передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный путь непосредственно от пациента или при прикосновении к загрязненным поверхностям. Необходимо отметить, что взвешенные частицы аэрозоля от инфицированного пациента могут оставаться в воздухе в течение длительного времени, что требует особых мер предосторожности с обязательным использованием средств индивидуальной защиты (СИЗ) [4, 5, 17].

Минимально необходимый перечень СИЗ от падения капель должен включать: перчатки, короткий фартук с рукавами, водонепроницаемую хирургическую маску. Для защиты глаз и лица необходимо использовать водостойкую хирургическую маску с защитным козырьком/щитком либо защитные очки.

Минимальный перечень средств индивидуальной защиты для обеспечения воздушной биобезопасности включает: перчатки, длинный халат с рукавами, фильтрующую маску (FFP3), респиратор N99 (или FFP2, N95 при недоступности FFP3).

Особые меры предосторожности при контакте с кровью не предусмотрены.

Международный объединенный комитет по реанимации (ILCOR) сформулировал следующие вопросы, посвященные риску инфицирования при проведении СЛР:

1. Имеет ли место образование аэрозоля при проведении компрессии грудной клетки или дефибрилляции?

2. Увеличивается ли передача вирусной инфекции при проведении компрессии грудной клетки, дефибрилляции или использовании комплекса СЛР в целом?

3. Какой тип СИЗ оптимален для защиты от инфицирования лиц, проводящих компрессию грудной клетки, дефибрилляцию или комплекс СЛР в целом?

При проведении компрессии грудной клетки образование аэрозоля возможно, поскольку она сама по себе генерирует небольшие дыхательные объемы. В условиях, когда реаниматор при проведении СЛР находится в непосредственной близости от дыхательных путей пациента, возможна передача вирусной инфекции. Однако не было обнаружено доказательств того, что электрическая дефибрилляция способна генерировать аэрозоли, а использование адгезивных электродов позволяет провести дефибрилляцию без прямого контакта между оператором дефибриллятора и пациентом.

На основании проведенного систематического обзора ILCOR были предложены следующие рекомендации по проведению СЛР в условиях пандемии COVID-19:

1. Компрессия грудной клетки и в целом осуществление комплекса СЛР могут приводить к формированию аэрозолей.

2. В условиях пандемии COVID-19 непрофессиональным реаниматорам рекомендуется проводить безвентиляционную (без проведения искусственного дыхания) СЛР, а также использовать AED.

3. Непрофессиональные реаниматоры, которые имеют подготовку и желание, могут провести искусственное дыхание детям в дополнение к компрессии грудной клетки.

4. В условиях пандемии COVID-19 медицинским работникам рекомендуется использовать средства индивидуальной защиты при проведении процедур, связанных с образованием аэрозолей, при СЛР.

5. Для медицинских работников является рациональным рассмотреть возможность проведения дефибрилляции до момента надевания средств индивидуальной защиты в тех случаях, когда, по мнению реаниматоров, преимущества данного шага могут превышать риск инфицирования [4, 5, 17].

В целом проведение BLS для непрофессионалов строится на следующих принципах:

— Уделить внимание личной безопасности!

— Диагноз остановки кровообращения устанавливается при наличии двух признаков: пострадавший без сознания и плохо дышит.

— Для определения признаков сознания надо потормозить и громко окликнуть пострадавшего и параллельно оценить адекватность внешнего дыхания.

— Для оценки внешнего дыхания не рекомендуется маневр открытия дыхательных путей и приближение реаниматора ко рту и носу пострадавшего с целью минимизации риска заражения. **Оценивать наличие и адекватность внешнего дыхания у пострадавшего необходимо только визуально!**

— При проведении СЛР одним реаниматором по возможности необходимо включить функцию громкой связи в телефоне для общения с диспетчером службы скорой медицинской помощи и следовать его инструкциям. Поскольку коронавирус распространяется воздушно-капельным путем, до начала проведения компрессии грудной клетки и использования AED надо положить ткань/полотенце/защитную медицинскую



Рисунок 1. Особенности проведения СЛР в условиях пандемии COVID-19



Рисунок 2. Алгоритм АНА при проведении СЛР в условиях пандемии COVID-19

маску на рот и нос пострадавшего для снижения риска инфицирования (рис. 1).

— После проведения СЛР реаниматоры должны как можно быстрее тщательно вымыть руки с мылом и/или продезинфицировать антисептиком.

Американской ассоциацией сердца был предложен алгоритм проведения СЛР в условиях пандемии COVID-19, представленный на рис. 2.

Расширенное поддержание жизни (Advanced Life Support — ALS)

А. Искусственное поддержание кровообращения. В целом правила проведения компрессии грудной клетки представлены в следующих положениях:

1. Глубина компрессии не менее 5 см, но не более 6 см.
2. Частота компрессий должна составлять 100–120 в 1 минуту с минимизацией, насколько это возможно, пауз в проведении.
3. Обеспечение после компрессии грудной клетки ее полной декомпрессии, не допуская руками сопротивление, при этом руки не должны отрываться от грудной клетки.
4. Отношение числа компрессий к частоте дыхания без протекции дыхательных путей (через лицевую маску) либо с протекцией ларингеальной маской должно

составлять 30 : 2 и осуществляться с паузой на проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) за счет высокого риска развития аспирации.

5. У интубированных пациентов компрессия грудной клетки должна проводиться с частотой 100–120 в 1 минуту, вентиляция — с частотой 10 в 1 минуту (в случае использования мешка Амбу — 1 вдох каждые 5 секунд), без паузы при проведении ИВЛ (так как компрессия грудной клетки с одновременным раздуванием легких увеличивает коронарное перфузионное давление) [2].

Использование механических устройств для проведения компрессии грудной клетки может быть полезным в целом ряде случаев, облегчая проведение СЛР, например, в процессе транспортировки или выноса пациента из помещений, когда неудобно проводить ручную компрессию, а также в случаях необходимости пролонгированного проведения СЛР [2].

В. Восстановление проходимости дыхательных путей. Золотым стандартом обеспечения проходимости дыхательных путей является интубация трахеи. При этом необходимо отметить, что, согласно данным исследования [7], проведение интубации трахеи у пациентов с остановкой кровообращения было сопряжено с задержкой компрессии грудной клетки длительностью в среднем 110 секунд (от 113 до 146 секунд), а в 25 % случаев интубация продолжалась более 3 минут. Поэтому попытка интубации трахеи должна длиться не более 5 секунд, и, если за это время интубация не удастся, необходимо немедленно прекратить попытки интубации и начать проведение компрессии грудной клетки и ИВЛ мешком Амбу (или респиратором) через лицевую маску с резервуарным мешком и обязательной подачей кислорода в мешок со скоростью 10–15 л/мин в соотношении 30 : 2. Через 2 минуты необходимо сделать повторную попытку интубации трахеи или использовать альтернативные методы обеспечения проходимости дыхательных путей. Рекомендуются обучать интубации трахеи без прекращения компрессии грудной клетки. Короткая пауза в компрессиях допускается в момент проведения эндотрахеальной трубки через голосовые связки, при этом такая пауза не должна быть более 5 секунд [2].

Повышение успешности интубации трахеи может обеспечить использование видеоларингоскопии. С целью верификации нахождения эндотрахеальной трубки рекомендуется использование капнографии [2].

Однако интубация трахеи является достаточно сложным навыком, требующим длительного обучения и постоянной практики. Так, в одном из исследований было показано, что только после проведения интернами-анестезиологами около 125 интубаций в операционной уровень успешных интубаций начинал достигать 95 % [18]. В целом в странах Евросоюза при подготовке врачей-анестезиологов критерием освоения интубации трахеи считается проведение обучающимися более 3 тысяч интубаций за период обучения в резидентуре. При этом необходимо отметить, что интубация трахеи на догоспитальном этапе у пострада-

давших с различными критическими состояниями остается неудовлетворительной из-за многочисленных безуспешных попыток, приводящих к ухудшению исходов и даже фатальным осложнениям. Так, в США парамедики считаются обученными интубации трахеи после проведения только 5 успешных попыток в клинике, при этом ни одной у детей, что явно является недостаточным. Эти факты привели к переосмыслению приоритетности интубации трахеи на догоспитальном этапе по сравнению с протекцией дыхательных путей ларингеальной маской I-gel. В США и Великобритании было проведено рандомизированное клиническое исследование среди > 9000 пациентов с догоспитальной остановкой кровообращения, которым парамедики обеспечивали восстановление проходимости дыхательных путей первоначальным использованием ларингомаски I-gel, в сравнении с интубацией трахеи. В результате не было выявлено достоверных различий между группами по уровню благоприятных исходов в постреанимационном периоде (mRS 3; 6,4 против 6,8 %; P = 0,33) [19]. Все эти факты привели к активному обсуждению данной проблемы на страницах международных медицинских журналов.

С. Искусственное поддержание дыхания. При проведении ИВЛ методом «изо рта в рот» каждый искусственный вдох должен проводиться в течение 1 секунды (не форсированно), одновременно следует наблюдать за экскурсией грудной клетки с целью достижения оптимального дыхательного объема и предотвращения попадания воздуха в желудок. При этом длительность проведения двух искусственных вдохов «изо рта в рот» не должна превышать 10 секунд, после чего необходимо немедленно продолжить компрессию грудной клетки. Дыхательный объем должен составлять 500–600 мл (6–7 мл/кг), частота дыхания — 10/мин с целью недопущения гипервентиляции. Исследованиями было показано, что гипервентиляция во время СЛР, повышая внутригрудочное давление, снижает венозный возврат к сердцу и уменьшает сердечный выброс, ассоциируясь с низким уровнем выживаемости таких больных [20].

Путь введения лекарственных препаратов. Как и в предыдущих рекомендациях, используются два основных доступа для введения препаратов [2]:

а) внутривенный, в центральные или периферические вены. Оптимальным путем введения являются центральные вены — подключичная и внутренняя яремная, поскольку обеспечивается доставка вводимого препарата в центральную циркуляцию. Для достижения этого же эффекта при введении в периферические вены препараты должны быть разведены в 20 мл физиологического раствора;

б) внутрикостный путь — внутрикостная инъекция лекарственных препаратов в плечевую или большеберцовую кость обеспечивает адекватную плазменную концентрацию, по времени сравнимую с введением препаратов в центральную вену. Использование механических устройств для внутрикостного введения лекарственных препаратов обеспечивает простоту и доступность данного пути введения.

Фармакологическое обеспечение реанимации [2]:

1. Адреналин:

а) при электрической активности без пульса/асистолии (ЭАБП/асистолия) — 1 мг каждые 3–5 минут внутривенно;

б) при ФЖ/желудочковой тахикардии (ЖТ) без пульса адреналин вводится только после третьего неэффективного разряда электрической дефибрилляции в дозе 1 мг. В последующем данная доза вводится каждые 3–5 минут внутривенно (т.е. перед каждой второй дефибрилляцией) столь долго, сколько сохраняется ФЖ/ЖТ без пульса. При этом необходимо отметить, что после восстановления самостоятельного кровообращения даже маленькие дозы адреналина (50–100 мкг) могут вызвать развитие тахикардии, ишемии миокарда, ФЖ/ЖТ без пульса. Поэтому в раннем постреанимационном периоде адреналин больше не вводится, а при необходимости вазопрессорной поддержки используется норадреналин или мезатон.

Мы хотели бы отметить еще один практический момент, который не обсуждается в рекомендациях ERC'2021, но который нам кажется важным. Так, в нашей практике с момента начала СЛР и обеспечения венозного доступа мы сразу подключаем вазопрессорную поддержку (обычно мезатоном). После восстановления самостоятельного гемодинамически эффективного ритма в этом случае имеется подпор общего периферического сопротивления сосудов, не допускающий повторной остановки кровообращения вследствие критической гипотензии. А с учетом того факта, что больше чем в половине случаев пациентам, перенесшим остановку кровообращения, в раннем постреанимационном периоде требуется вазопрессорная поддержка, данный подход может повышать эффективность СЛР [20].

2. Амиодарон — антиаритмический препарат первой линии при ФЖ/ЖТ без пульса, рефрактерной к электроимпульсной терапии, вводится **после 3-го неэффективного разряда** в начальной дозе 300 мг (разведенные в 20 мл 5% раствора глюкозы либо физиологического раствора), а после 5-го неэффективного разряда повторно однократно вводится еще 150 мг.

3. Лидокаин — применяется в случае отсутствия амиодарона (при этом он не должен использоваться в качестве дополнения к амиодарону) — начальная доза 100 мг (1–1,5 мг/кг) в/в, при необходимости дополнительно болюсно вводится по 50 мг (при этом общая доза не должна превышать 3 мг/кг в течение первого часа).

4. Бикарбонат натрия — рутинное применение в процессе СЛР или после восстановления самостоятельного кровообращения не рекомендуется.

Остановка кровообращения представляет собой комбинацию респираторного и метаболического ацидоза. Наиболее оптимальным методом коррекции ацидоза при остановке кровообращения является проведение компрессии грудной клетки, дополнительный положительный эффект обеспечивается проведением вентиляции. Бикарбонат натрия вызывает ряд неблагоприятных эффектов вследствие генерации CO₂, диффундирующего в клетки:

- усиление внутриклеточного ацидоза;
- отрицательное инотропное действие на ишемизированный миокард;
- нарушение кровообращения в головном мозге за счет наличия высокоосмолярного натрия;
- смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево, что может снижать доставку кислорода тканям.

Абсолютным показанием для введения бикарбоната натрия является развитие жизнеугрожающей гиперкалиемии [21], а также случаи остановки кровообращения, ассоциированной с гиперкалиемией или передозировкой трициклических антидепрессантов в дозе 50 ммоль (50 мл 8,4% раствора) или 1 ммоль/кг в/в [2].

5. Хлорид кальция — в дозе 10 мл 10% раствора в/в (6,8 ммоль Ca^{2+}) при гиперкалиемии, гипокальциемии, передозировке блокаторов кальциевых каналов [2].

Дефибрилляция. Проведение ранней дефибрилляции в течение первых 3–5 минут с момента остановки кровообращения обеспечивает уровень выживаемости 50–70 %, что возможно реализовать только при внедрении общественно доступной дефибрилляции. При этом каждая минута задержки проведения дефибрилляции снижает выживаемость пациентов в постреанимационном периоде на этапе выписки из больницы на 10–12 %. При этом необходимо отметить, что ряд проведенных исследований использования AED медицинскими бригадами в больничных условиях в сравнении с использованием профессиональных дефибрилляторов показал снижение уровня выживаемости пациентов [7].

Выделяют трехфазную времязависимую модель развития фибрилляции желудочков, которая включает последовательно развивающиеся фазы:

- электрическую (первые 4–5 минут), во время которой эффективным методом устранения ФЖ является электрическая дефибрилляция;

- циркуляторную (последующие 5–10 минут — пролонгированная ФЖ), эффективным методом ее устранения является предварительное проведение компрессии грудной клетки и только в последующем — электрической дефибрилляции;

- метаболическую, при которой необходимо проведение метаболической терапии [20].

Следует подчеркнуть, что непрерывная компрессия грудной клетки может быть полезной на ранних стадиях ФЖ, в электрическую и циркуляторную фазу, в то время как дополнительная вентиляция более значимой становится в позднюю — метаболическую фазу ФЖ. Также было установлено, что проведение перед дефибрилляцией компрессии грудной клетки в течение 180 секунд может быть полезным (более короткий, 30–60 с, как и более длинный период, > 180 с, неэффективны) [7].

При выявлении на кардиомониторе/дефибрилляторе ФЖ/ЖТ без пульса необходимо немедленно нанести один разряд электрической дефибрилляции. Сразу же после нанесения разряда дефибрилляции следует продолжить компрессию грудной клетки и

другие компоненты СЛР в течение 2 минут, и только затем провести оценку ритма по ЭКГ и в случае восстановления синусового ритма оценить его гемодинамическую эффективность по наличию пульса на сонной артерии. Даже если дефибрилляция будет эффективной и восстановится по данным ЭКГ синусовый ритм, крайне редко сразу после дефибрилляции он является гемодинамически эффективным (т.е. способным генерировать пульс, а значит, и кровообращение). Обычно еще требуется проведение ≥ 1 минуты компрессии грудной клетки для восстановления самостоятельного кровообращения (пульса). При этом необходимо подчеркнуть, что в случае восстановления гемодинамически эффективного ритма дополнительная компрессия грудной клетки не приведет к повторному развитию ФЖ. И наоборот, в случае восстановления только организованной биоэлектрической активности сердца, но гемодинамически неэффективной прекращение проведения компрессии грудной клетки неизбежно приведет к рефибрилляции желудочков.

Вышеизложенные факты являются обоснованием немедленного начала проведения компрессии грудной клетки после разряда дефибрилляции в течение 2 минут и только последующей оценки ритма по ЭКГ, а в случае восстановления синусового ритма — оценки пульсации на сонной артерии.

Промежуток между проведением разряда дефибрилляции и продолжением компрессии грудной клетки не должен превышать 5 секунд [2].

Оценка ритма/пульса также не должна превышать 5 секунд — в случае сохранения на ЭКГ ФЖ/ЖТ без пульса необходимо нанести повторный разряд дефибрилляции с более высокой энергией и продолжить компрессию грудной клетки в течение 2 минут. В случае восстановления синусового ритма по данным ЭКГ-мониторинга, но отсутствия пульса необходимо немедленно продолжить компрессию грудной клетки в течение 2 мин, с последующей оценкой ритма и пульса:

разряд → СЛР в течение 2 мин → оценка ритма/пульса → разряд → СЛР в течение 2 минут.

Монофазная дефибрилляция больше не используется в связи с тем, что дефибрилляторы такого типа уже не выпускаются, а сам принцип, реализованный в старых моделях дефибрилляторов, малоэффективен и вызывает выраженное постдефибрилляционное повреждение миокарда.

Бифазная дефибрилляция, использующая меньшую энергию разряда, значительно более эффективна и в меньшей степени вызывает повреждение и постреанимационную дисфункцию миокарда по сравнению с эквивалентной энергией монофазного импульса [7, 20].

Начальный уровень энергии для бифазных дефибрилляторов должен составлять 150 Дж (или ниже, с учетом рекомендаций завода — изготовителя конкретного бифазного дефибриллятора, в зависимости от реализованной в нем формы электрического импульса) с последующей эскалацией энергии при повторных разрядах [2].

При проведении электрической дефибрилляции важным является правильное расположение электродов (один справа по парастеральной линии ниже ключицы, другой слева по среднеподмышечной линии в проекции верхушки сердца). Для стандартных электродов (неадгезивных) в момент нанесения разряда необходимо обеспечить силу приложения на электроды в пределах 8 кг с обязательным использованием специального электропроводного геля для дефибрилляции, а при его отсутствии — прокладок, смоченных любым токопроводящим раствором. **Недопустимо использование «сухих» электродов**, так как это существенно снижает эффективность дефибрилляции (сводя ее практически к нулю) и вызывает ожоги кожных покровов [20].

Рекомендуется преимущественное использование *адгезивных (самоклеящихся) электродов*, а не стандартных, поскольку их применение является более удобным, высвобождает руки и позволяет минимизировать паузы перед проведением дефибрилляции. В настоящее время все современные модели дефибрилляторов наряду со стандартными электродами комплектуются самоклеящимися электродами.

Если у пациента имеется имплантированный электрокардиостимулятор, то электроды дефибриллятора должны размещаться от него на расстоянии минимум 8 см. В этой ситуации также рекомендуется использование передне-заднего расположения электродов [2, 21].

Потенциально обратимые причины СЛР. Вероятность благоприятного исхода СЛР при ЭАБП/асистолии (как и при рефрактерной ФЖ/ЖТ) можно повысить, только если имеются потенциально обратимые причины остановки кровообращения, поддающиеся лечению. Они представлены в виде универсального алгоритма «четыре Г — четыре Т» (рис. 3).

Мониторинг во время проведения СЛР. В новых рекомендациях большое внимание уделяется мониторингу, позволяющему оценить качество и эффективность проводимых реанимационных мероприятий за счет использования следующих технологий:

1. Устройств, позволяющих оценить качество проводимой СЛР по частоте и глубине компрессий грудной клетки, а вентиляции — по частоте и объему. Данная технология реализована в ряде современных дефибрилляторов и представляет собой устройство, которое располагается на грудной клетке пациента, и на него оказывается компрессия в процессе СЛР. При этом на кардиомониторе дефибриллятора отображаются параметры проводимой компрессии и вентиляции, а также имеется возможность голосовой подсказки правильности проведения реанимационных мероприятий. Именно данное устройство позволяет контролировать оптимальную глубину (не меньше 5 и не более 6 см) и частоту компрессии, не допускать гипервентиляцию.

2. Капнографии, позволяющей верифицировать положение эндотрахеальной трубки, оценить качество проводимой СЛР, являясь ранним индикатором восстановления самостоятельного гемодинамически эффективного кровообращения.

3. Ультразвукового исследования для выявления в процессе СЛР потенциально обратимых причин остановки кровообращения согласно алгоритму 4Г — 4Т (тампонада сердца, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), пневмоторакс), а также идентификации псевдоэлектрической активности без пульса [2].

Длительность реанимационных мероприятий. СЛР необходимо проводить так долго, как долго сохраняется на ЭКГ фибрилляция желудочков, поскольку при этом сохраняется минимальный метаболизм в миокарде, что обеспечивает потенциальную возможность восстановления самостоятельного кровообращения.

В случае остановки кровообращения по механизму ЭАБП/асистолии при отсутствии потенциально обратимой причины (алгоритм «четыре Г — четыре Т») СЛР проводят в течение 30 минут, при ее неэффективности — прекращают.

Ранее рекомендовалось проведение СЛР более 30 минут только в случаях общего переохлаждения, утопления в ледяной воде и передозировки лекарственных препаратов. Однако в последние годы появилось множество сообщений об успехе СЛР с хорошими неврологическими исходами в случае пролонгации реанимационных мероприятий больше 30 минут, что дает авторам право поднимать вопрос о пересмотре временных пределов проведения СЛР, особенно при наличии механических устройств для компрессии грудной клетки или портативных аппаратов искусственного кровообращения (АИК).

В связи с этим в рекомендации ERC'2021 были внесены изменения. Так, если причиной остановки кровообращения является ТЭЛА и в процессе СЛР был проведен тромболизис, реанимационные мероприятия необходимо проводить на протяжении 60–90 минут с момента введения тромболитических препаратов [2].

Экстракорпоральное поддержание жизни. Проводимые исследования все больше расширяют возможности систем неотложной перфузионной реанимации (EPR — Emergency Perfusion Resuscitation). Данные системы представляют собой портативные АИК, обеспечивающие экстракорпоральное поддержание кровообращения у пациентов в состоянии клинической смерти, у которых стандартный комплекс СЛР неэффективен, но при этом имеется потенциально обратимая причина, на которую можно воздействовать специфическими методами терапии. Потенциально обратимыми причинами, для которых показано применение EPR, являются: острый коронарный тромбоз — для проведения чрескожного коронарного вмешательства, массивная ТЭЛА — для проведения эмболектomie, тяжелое общее переохлаждение — для экстракорпорального согревания пациента. Необходимо подчеркнуть, что указанные аппараты могут, кроме экстракорпорального согревания, обеспечить индукцию лечебной гипотермии в постреанимационном периоде [2].

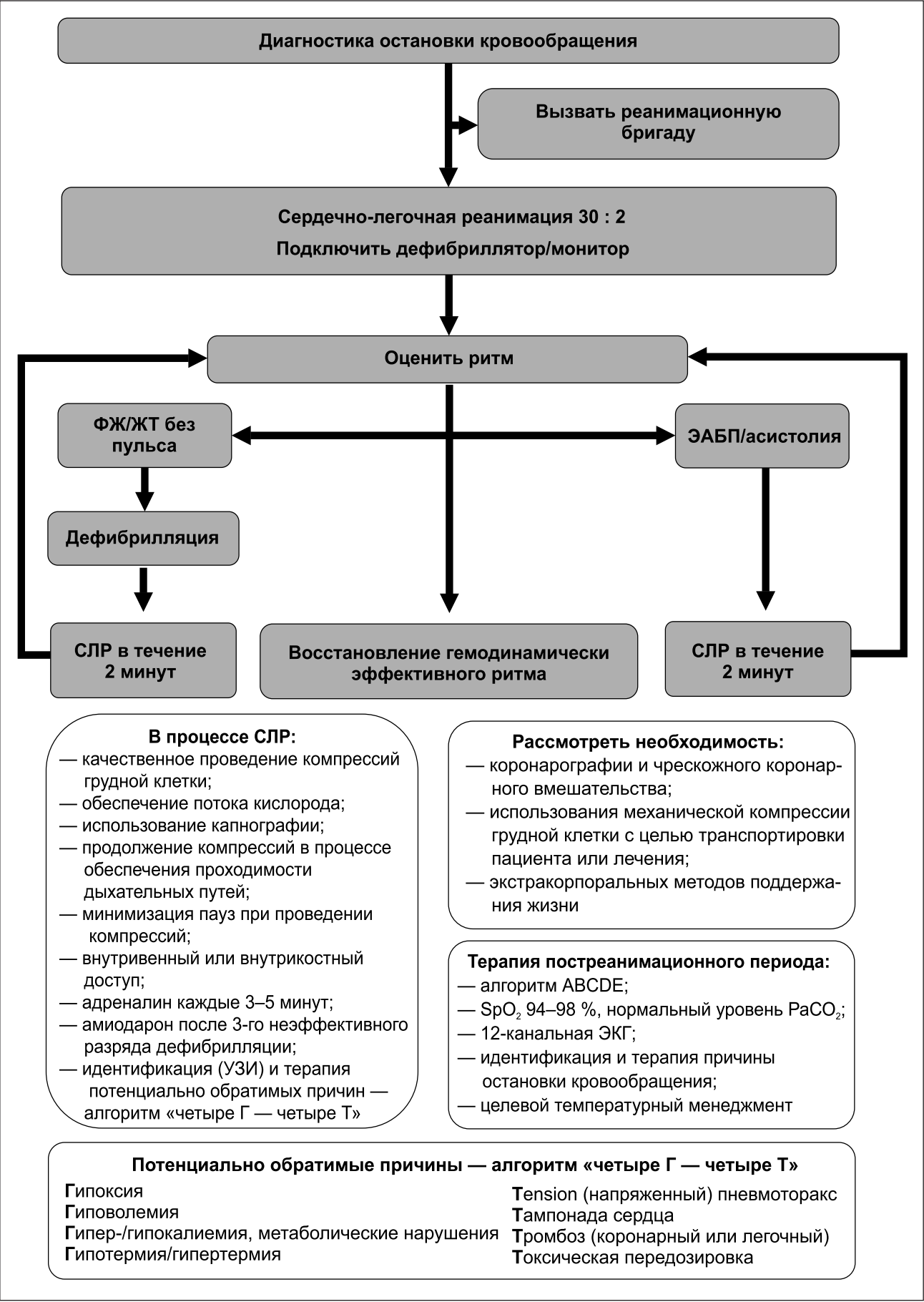


Рисунок 3. Алгоритм ALS [2]

Особенности ALS в условиях пандемии COVID-19

Главный акцент рекомендаций Европейского совета по реанимации делается на том, что никогда нельзя ставить под угрозу безопасность медицинских работников. Он базируется на том положении, что время, необходимое для обеспечения безопасности реаниматоров, оказывающих помощь, является приемлемой частью процесса СЛР [2].

Необходимо отметить, что в момент возникновения пандемии в Китае в городе Ухань при анализе 136 пациентов с тяжелой формой COVID-19, у которых имела место внутрибольничная остановка кровообращения, в 87,5 % случаев ее причиной были респираторные нарушения. По механизму остановки кровообращения в 89,7 % случаев была зарегистрирована асистолия, в 4,4 % — ЭАБП и только в 5,9 % случаев — ФЖ/ЖТ без пульса. Таким образом, в большинстве случаев остановки кровообращения у пациентов с COVID-19 не было необходимости в проведении электрической дефибрилляции. Это явилось следствием системного гипоксического воздействия и/или прямого повреждения сердца коронавирусом. Причем из всех указанных случаев остановки кровообращения в Ухане только четыре пациента (2,9 %) имели выживаемость в течение 30 дней, и только у одного из них было зарегистрировано благоприятное неврологическое восстановление [22].

В настоящее время возможности интенсивной терапии тяжелого COVID-19 еще крайне ограничены и проведение СЛР у данной категории пациентов в случае развития остановки кровообращения мало перспективно в связи с наступлением необратимой полиорганной недостаточности, в том числе у пациентов с так называемым «постковидным синдромом», число которых растет. Но, на наш взгляд, правильнее говорить о фазах развития коронавирусной болезни, и данное представление в последнее время начало терминологически оформляться в международной литературе как «долговременный эффект коронавирусной болезни» (long-COVID) [23].

Проведение СЛР у пациентов с COVID-19 во внутрибольничных условиях должно базироваться на следующих принципах:

- раннее выявление всех пациентов с заболеванием, похожим на COVID-19, которые подвержены риску острого ухудшения состояния или развития остановки кровообращения;

- использование систем мониторинга, позволяющих на раннем этапе выявлять развитие критического состояния, с целью недопущения остановки кровообращения и проведения «незащищенной» СЛР;

- после вызова реанимационной бригады больницы к пациенту с остановкой кровообращения в случае, если немедленно доступен дефибриллятор, рекомендуется его подключение и при наличии ФЖ/ЖТ без пульса проведение разряда дефибрилляции. При сохранении ФЖ/ЖТ без пульса, в случае если уже надеты СИЗ, необходимо начать проведение компрессии грудной клетки. Если СИЗ еще не надеты, допустимо

проведение двух дополнительных разрядов (что возможно только при применении профессионального дефибриллятора), пока другие медицинские работники надевают СИЗ;

- постоянная доступность СИЗ для медперсонала при проведении СЛР. Несмотря на то что надевание СИЗ может вызвать кратковременную задержку начала СЛР, безопасность медперсонала должна иметь приоритетное значение;

- при проведении ИВЛ необходимо убедиться, что между мешком Амбу и лицевой маской (ларингомаской, эндотрахеальной трубкой) находится бактериально-вирусный фильтр (с функцией тепло- и влагообмена либо НЕРА-фильтр) для фильтрации выдыхаемого воздуха;

- диагностика остановки кровообращения должна основываться на признаке **наличия/отсутствия пульса на сонной артерии**, при этом не допускается выслушивание наличия дыхания приближением к лицу пациента;

- в случае если компрессия грудной клетки еще не была начата, необходимо надеть пациенту кислородную маску и начать оксигенотерапию, которую следует продолжать до тех пор, пока не будет доставлен мешок Амбу;

- компрессию грудной клетки и ИВЛ с помощью мешка Амбу и лицевой маски с подачей кислорода необходимо проводить в соотношении 30 : 2, делая паузу на компрессию в момент проведения вентиляции с целью минимизации риска образования аэрозоля. С этой же целью один реаниматор должен двумя руками плотно держать маску, а второй реаниматор, обеспечивающий компрессию грудной клетки, после окончания цикла должен провести 2 вдоха мешком Амбу;

- специально подготовленный медицинский персонал должен на ранней стадии обеспечить восстановление проходимости дыхательных путей (ларингеальная маска, интубация трахеи), чтобы свести к минимуму продолжительность ИВЛ при помощи лицевой маски;

- видеоларингоскопия для интубации трахеи имеет преимущество, позволяющее обеспечить дистанцирование от дыхательных путей пациента;

- при необходимости пролонгированной СЛР следует рассмотреть возможность использования механических устройств для проведения компрессии грудной клетки [4, 5, 17].

Особенности проведения СЛР у пациентов, находящихся в prone position. В случае остановки кровообращения у *неинтубированных* пациентов, находящихся в prone position, при условии, что медперсонал одет в СИЗ, необходимо немедленно перевернуть пациента на спину перед началом СЛР.

У *интубированных* пациентов можно начать проведение компрессии грудной клетки путем нажатия на спину пациента (рис. 4а), что может обеспечить некоторую перфузию жизненно важных органов до того момента, пока медперсонал готовится повернуть пациента на спину, — этот маневр должен быть предварительно отработан медицинской командой.

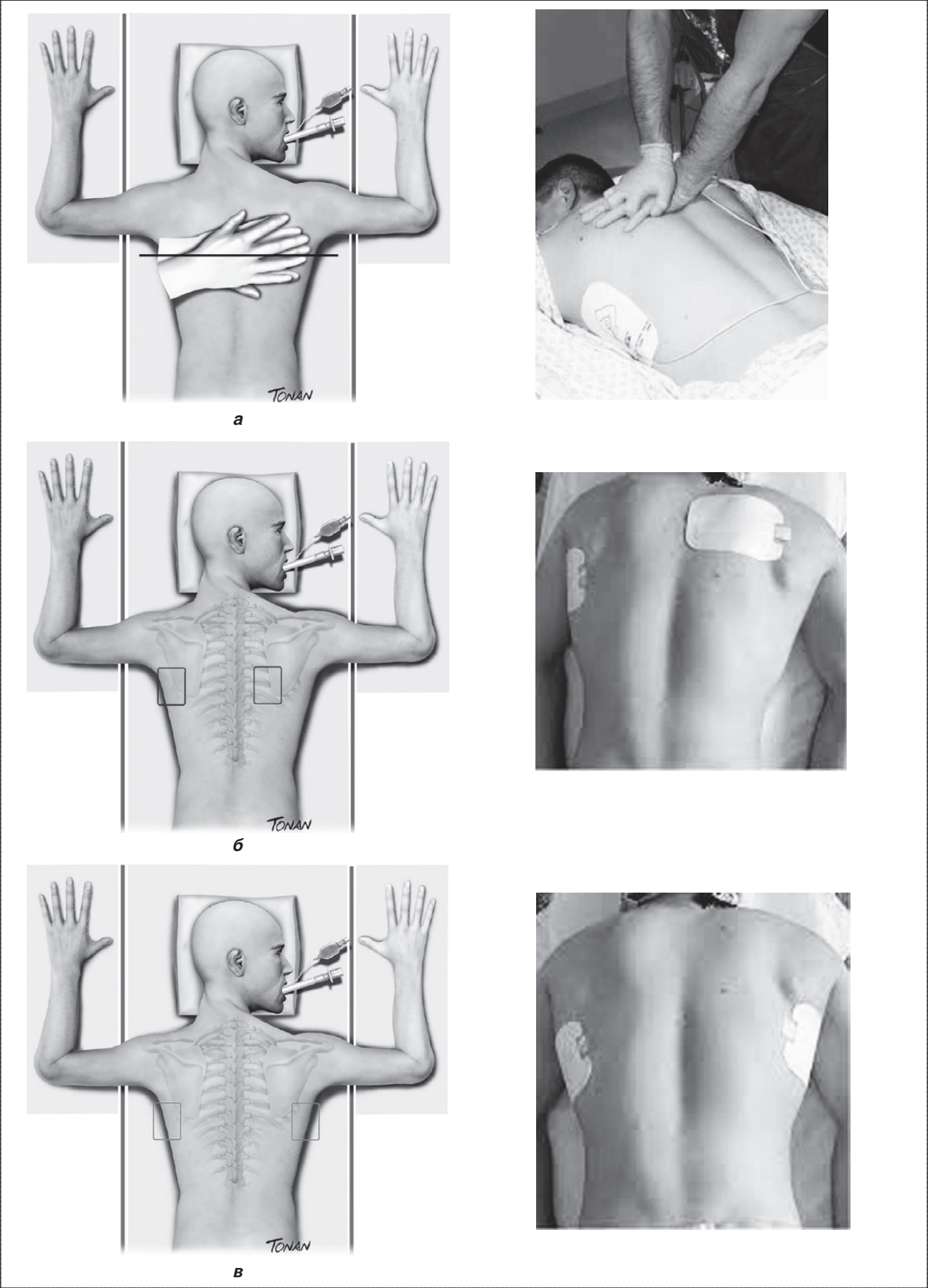


Рисунок 4. Техника проведения компрессии грудной клетки и дефибрилляции у пациентов, находящихся в prone position [24]

Техника проведения компрессии грудной клетки у пациентов, находящихся в prone position, заключается в проведении компрессий между лопатками со стандартной глубиной компрессии (не менее 5 см, но не более 6 см) и частотой 2 компрессии в 1 секунду.

В положении на животе возможно также проведение электрической дефибрилляции с использованием адгезивных самоклеящихся электродов. При этом используют такие варианты расположения электродов дефибриллятора:

- передне-заднее (рис. 4б);
- биаксиллярное (обе подмышки) (рис. 4в) [24].

При оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19 возникает целый ряд этических проблем:

- ограниченность коммуникации с родственниками в случае смерти больного;
- недопустимо использовать категориальные или общие критерии (например, возрастные пороги) для определения правомочия пациента получать или не получать определенные медицинские ресурсы;
- ключевой проблемой СЛР во время пандемии COVID-19 является сложность надежного баланса риска для тех, кто оказывает помощь, и потенциальной пользы для пациента;
- делая все возможное для отдельного пациента, медицинские работники должны в равной степени осознавать свою ответственность перед своими родственниками, коллегами и более широким сообществом [4, 5, 17].

Интенсивная терапия постреанимационного синдрома

На современном этапе термин «постреанимационная болезнь», введенный В.А. Неговским (1972), был заменен на термин «постреанимационный синдром», который можно определить как специфическое патологическое состояние, развивающееся в организме пациента вследствие ишемии, вызванной тотальным нарушением кровообращения и реперфузии после успешной СЛР, и характеризующееся тяжелыми расстройствами различных звеньев гомеостаза на фоне нарушенной интегративной функции ЦНС и развития полиорганной недостаточности [25–27].

Прогностическая оценка состояния в постреанимационном периоде. Коматозное состояние в течение 48 и более часов является предиктором плохого неврологического исхода. Если через 72 часа после остановки кровообращения неврологический дефицит составляет ≤ 5 баллов по шкале комы Глазго, отсутствует двигательная реакция в ответ на болевое раздражение или зрачковый рефлекс, то данные признаки являются предиктором развития персистирующего вегетативного состояния [3].

Принципы интенсивной терапии постреанимационного периода. Интенсивная терапия постреанима-

ционного периода нацелена на причины, вызвавшие остановку кровообращения и реперфузионное повреждение органов.

Оксигенация и вентиляция. Артериальная гипоксия должна быть исключена, уровень FiO_2 должен обеспечивать SpO_2 94–98 %, поскольку проведение ИВЛ с 100% кислородом в первый час постреанимационного периода ассоциируется с плохими неврологическими последствиями за счет создания дополнительного оксидативного стресса для постишемических нейронов.

Поддержание нормоксемии (PaO_2 75–100 мм рт.ст.) и недопущение гипоксемии ($\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст.); поддержание нормокапнии — уровня PaCO_2 35–45 мм рт.ст. Необходимо подчеркнуть, что вазодилатация сосудов головного мозга, обусловленная гиповентиляцией, приводит к повышению внутричерепного давления (ВЧД), так же как и вазоконстрикция, вызванная гипервентиляцией, увеличивает церебральное ишемическое повреждение [3].

Ранняя оптимизация гемодинамики. Вследствие срыва ауторегуляции мозгового кровотока в постреанимационном периоде уровень церебрального перфузионного давления (ЦПД) становится зависимым от уровня среднего артериального давления (САД): $\text{ЦПД} = \text{САД} - \text{ВЧД}$. Поэтому очень важным является поддержание нормотензии — систолическое АД должно быть больше 100 мм рт.ст., САД > 65 мм рт.ст. Рекомендуются использование инвазивного измерения АД и поддержка целевых значений гемодинамики за счет коррекции инфузионной терапией возможной гиповолемии и использования вазопрессорных и инотропных препаратов.

Фармакологическое обеспечение для достижения целевых значений интенсивной терапии:

- мониторинг уровня лактата, являющегося маркером адекватности перфузии органов, и поддержание его в пределах нормы;
- коррекция гипокалиемии, обуславливающей развитие желудочковой аритмии;
- диурез $> 0,5$ мл/кг/час;
- использование седативных препаратов и опиоидов короткого действия для возможности оценки неврологического статуса пациента;
- не рекомендуется рутинное применение миорелаксантов (за исключением обеспечения целевого температурного менеджмента);
- тромбопрофилактика и профилактика развития стрессорных язв желудочно-кишечного тракта;
- поддержание целевого уровня гликемии 7,8–10,0 ммоль/л. При превышении верхней границы уровня глюкозы — коррекция инсулином короткого действия, не допуская при этом развития гипогликемии ($< 4,0$ ммоль/л);
- начало насколько возможно раннего энтерального питания;
- не рекомендуется рутинное проведение антибиотикопрофилактики;
- не рекомендуется рутинное использование глюкокортикоидов [3].

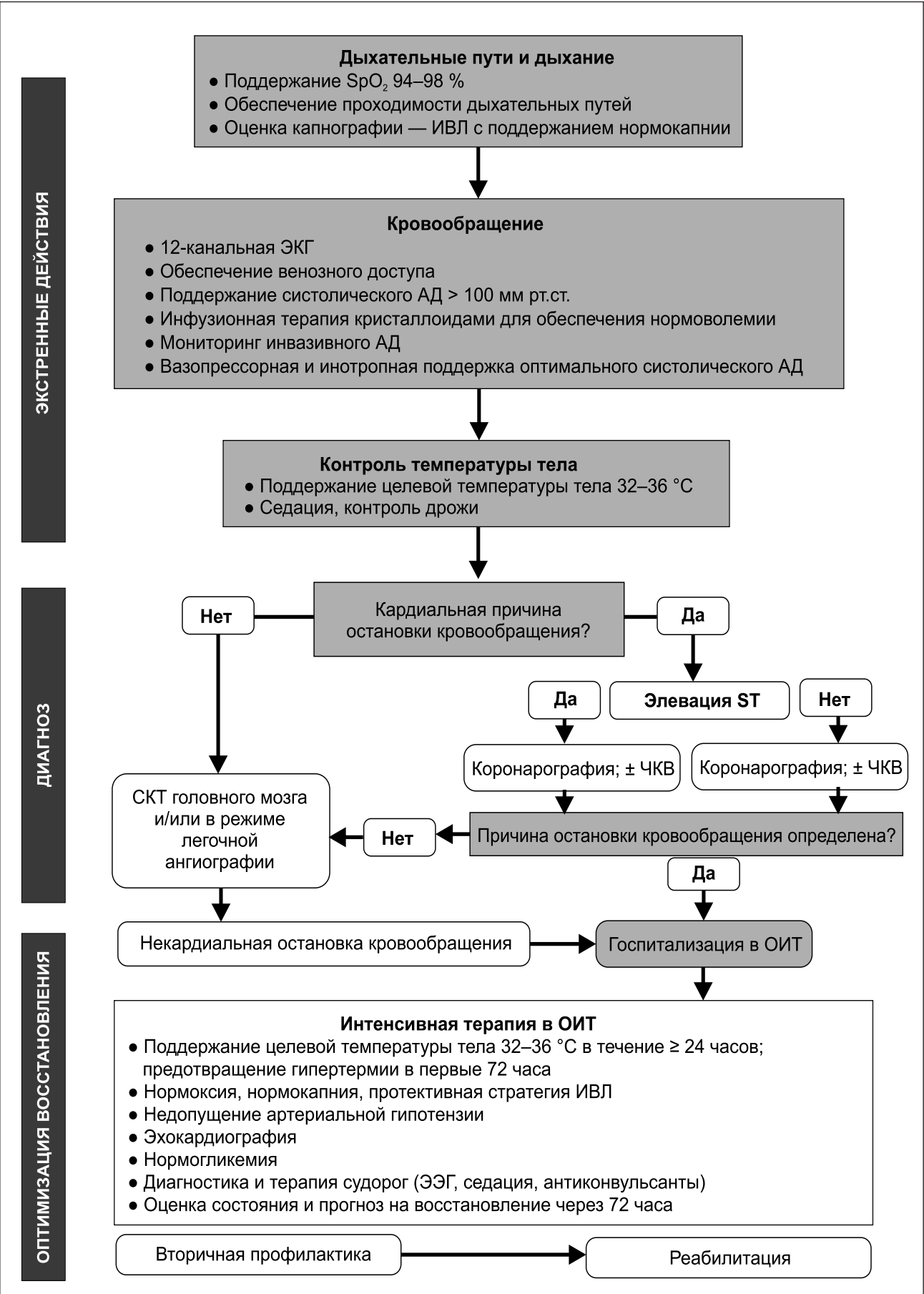


Рисунок 5. Алгоритм ведения постреанимационного периода у коматозных пациентов [3]

Контроль судорожної активності. Судорожний синдром, і особливо ранній епістатус, являється предиктором неблагоприятного исхода. С целью выявления судорожной активности и оценки эффективности действия назначенных противосудорожных препаратов рекомендуется использование электроэнцефалографии.

Для купирования судорожной активности рекомендуется применение левотирацетама или натрия вальпроата в качестве препаратов первой линии в дополнение к седативным препаратам. Рутинное введение противосудорожных препаратов с профилактической целью не рекомендуется [3].

Целевой температурный менеджмент. Лечебная гипотермия является наиболее многообещающим методом нейропротекторной защиты головного мозга, и с позиций доказательной медицины это единственный метод, который обеспечивает снижение летальности, улучшает неврологическое восстановление у пациентов, перенесших остановку кровообращения с развитием постреанимационного синдрома. Всем пациентам **без сознания** в постреанимационном периоде необходимо обеспечить поддержание температуры тела в диапазоне 32–36 °C.

В современных рекомендациях делается акцент на поддержании прежде всего нормотермии и недопущении развития гипертермии (> 37,7 °C) в первые 72 часа постреанимационного периода, поскольку риск неблагоприятного неврологического исхода повышается с каждым градусом выше температуры 37 °C [3].

Алгоритм интенсивной терапии в постреанимационный период представлен на рис. 5.

В заключение необходимо подчеркнуть, что крайне важно внедрение современного протокола сердечно-легочной и церебральной реанимации в клиническую практику лечебных учреждений и обучение на его основе медицинского персонала, как и стандартизированного протокола интенсивной терапии постреанимационного периода в соответствии с местными особенностями и возможностями.

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

Список литературы

1. Olasveengen T.M., Semeraro F., Ristagno G., Castren M., Handley A., Kuzovlev A., Monsieurs K.G., Raffay V., Smyth M., Svaersdottir H., Perkins G.D. *European Resuscitation Council Guidelines 2021: Basic Life Support. Resuscitation.* 2021. Vol. 161. P. 98-114. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.009
2. Soar J., Bottiger B.W., Carli P., Couper K., Deakin C.D., Djarv T., Lott C., Olasveengen T., Paal P., Pellis T., Perkins G.D., Sandroni C., Nolan J.P. *European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. Resuscitation.* 2021. Vol. 161. P. 115-151. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.010.
3. Nolan J.P., Sandroni C., Bottiger B.W., Cariou A., Cronberg T., Friberg H., Genbrugge C., Haywood K., Lilja G., Moulart V.R.M., Nikolaou N., Olasveengen T.M., Skrifvars M.B., Taccone F., Soar J. *European Resuscitation Council and European Society*

of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. Resuscitation. 2021. Vol. 161. P. 220-269. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.012.

4. Edelson D.P., Sasson C., Chan P.S. et al. *Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in adults, children, and neonates with suspected or confirmed COVID-19 from the Emergency Cardiovascular Care Committee and get with the guidelines-resuscitation adult and pediatric task forces of the American Heart Association. Circulation.* 2020. Vol. 141(25). P. e933-e943. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047463.

5. Kundra P., Vinayagam S. *COVID-19 cardiopulmonary resuscitation: Guidelines and modifications. J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2020. Vol. 36 (Suppl. 1). S39-S44. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_257_20.

6. Gräsner J.T., Herlitz J., Tjelmeland I.B.M., Wnent J., Masterson S., Lilja G., Bein B., Bottiger B.W., Rosell-Ortiz F., Nolan J.P., Bossaert L., Perkins G.D. *European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe 2021. Resuscitation.* 2021. Vol. 161. P. 61-79. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.007.

7. Perkins G.D., Handley A.J., Koster R.W. et al. *European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015. Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. Resuscitation.* 2015. Vol. 95. P. 81-99. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.015.

8. White L., Rogers J., Bloomingdale M. et al. *Dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation: risks for patients not in cardiac arrest. Circulation.* 2010. Vol. 121. P. 91-97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872366.

9. Haley K.B., Lerner E.B., Pirralo R.G., Croft H., Johnson A., Uihlein M. *The frequency and consequences of cardiopulmonary resuscitation performed by bystanders on patients who are not in cardiac arrest. Prehosp. Emerg. Care.* 2011. Vol. 15. P. 282-287. DOI: 10.3109/10903127.2010.541981.

10. Moriwaki Y., Sugiyama M., Tahara Y., Iwashita M., Kotsuge T., Harunari N., Arata S., Suzuki N. *Complications of bystander cardiopulmonary resuscitation for unconscious patients without cardiopulmonary arrest. J. Emerg. Trauma Shock.* 2012. Vol. 5. P. 3-6. DOI: 10.4103/0974-2700.93094.

11. Bobrow B.J., Zuercher M., Ewy G.A., Clark L., Chikani V., Donahue D., Sanders A.B., Hilwig R.W., Berg R.A., Kern K.B. *Gasp ing during cardiac arrest in humans is frequent and associated with improved survival. Circulation.* 2008. Vol. 118. P. 2550-2554. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799940.

12. Koster R.W., Bauhin M.A., Bossaert L.L. et al. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillators. Resuscitation.* 2010. Vol. 81. P. 1277-1292.

13. Deakin C.D., O'Neill J.F., Tabor T. *Does compression-only cardiopulmonary resuscitation generate adequate passive ventilation during cardiac arrest? Resuscitation.* 2007. Vol. 75. P. 53-59. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.04.002.

14. Stiell I.G., Brown S.P., Nichol G. et al. *What is the optimal chest compression depth during out-of-hospital cardiac arrest resuscitation of adult patients? Circulation.* 2014. Vol. 130. P. 1962-1970. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008671.

15. Vadeboncoeur T., Stolz U., Panchal A. et al. *Chest compression depth and survival in out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation.* 2014. Vol. 85. P. 182-188. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.10.002.

16. Hellevuo H., Sainio M., Nevalainen R., Huhtala H., Olkkola K.T., Tenhunen J., Hoppu S. *Deeper chest compression — more*

complications for cardiac arrest patients? *Resuscitation*. 2013. Vol. 84. P. 760-765. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.02.015.

17. DeFilippis E.M., Ranard L.S., Berg D.D. Cardiopulmonary resuscitation during the COVID-19 pandemic: A view from trainees on the front line. *Circulation*. 2020. Vol. 141(23). P. 1833-1835. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047260.

18. Bernhard M., Mohr S., Weigand M.A., Martin E., Walther A. Developing the skill of endotracheal intubation: implication for emergency medicine. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2012. Vol. 56. P. 164-171. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02547.x

19. Benger J.R., Kirby K., Black S. et al. Effect of a Strategy of a Supraglottic Airway Device vs Tracheal Intubation During Out-of-Hospital Cardiac Arrest on Functional Outcome: The AIRWAYS-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018. Vol. 320. P. 779-791. DOI: 10.1001/jama.2018.11597.

20. Усенко Л.В., Царев А.В., Кобеляцький Ю.Ю. Серцево-легочна та церебральна реанімація: нові рекомендації Європейського Союзу по реанімації 2015 г. Медицина неотложных состояний. 2016. № 4. С. 25-35. DOI: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75815.

21. Усенко Л.В., Царев О.В., Кобеляцький Ю.Ю. Серцево-легенева та церебральна реанімація: навчальний посібник. Львів: Видавець Марченко Т.В., 2021. 128 с.

22. Shao F., Xu S., Ma X. et al. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Resuscitation*. 2020. Vol. 151. P. 18-23. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.04.005.

23. Taquet M., Dercon Q., Luciano S., Geddes J.R., Husain M., Harrison P.J. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021. Vol. 18(9). e1003773. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003773.

24. Alves da Costa L.M., Belo Nunes R.A., Scudeler T.L. Cardiopulmonary Resuscitation in Prone Position. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. Epub. Feb. 22, 2021. DOI: 10.36660/ijcs.20200091.

25. Negovsky V.A. Reprint of: The second step in resuscitation — the treatment of the post-resuscitation disease. *Resuscitation*. 2012. Vol. 83. P. 1187-1190. DOI: 10.1016/0300-9572(72)90058-5.

26. Усенко Л.В., Царев А.В. Владимир Неговский: воплощение мечты. Медицина невідкладних станів. 2020. № 7–8. С. 136–145. DOI: 10.22141/2224-0586.16.7-8.2020.223718.

27. Nolan J.P., Wenmar R.W., Adrie C. et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment and prognostication. A Scientific Statement from the ILCOR; AHA Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council Cardiopulmonary Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008. Vol. 79. P. 350-379. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.09.017.

Получено/Received 01.10.2021

Рецензировано/Revised 12.10.2021

Принято в печать/Accepted 20.10.2021 ■

L.V. Usenko, A.V. Tsarev, Yu.Yu. Kobelatsky
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Cardiopulmonary and cerebral resuscitation: new European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation 2021

Abstract. The article presents the current changes in the algorithm of cardiopulmonary and cerebral resuscitation (CPCR), adopted by the European Council for Resuscitation in 2021. The article presents the principles of basic life support and advanced life support, including taking into account the European recommendations published in 2020, dedicated to the specifics of CPCR in the context of the COVID-19 pandemic. The main focus of CPCR in the COVID-19 pandemic is that the safety of healthcare workers should never be compromised, based on the premise that the time it takes to ensure that care is delivered safely to rescuers is acceptable part of the CPCR

process. The principles of electrical defibrillation, including in patients with coronavirus disease who are in the prone position, pharmacological support of CPCR, modern monitoring capabilities for assessing the quality of resuscitation measures and identifying potentially reversible causes of cardiac arrest, the use of extracorporeal life support technologies during CPR are highlighted. The modern principles of intensive care of the post-resuscitation syndrome are presented, which makes it possible to provide improved outcomes in patients after cardiac arrest.

Keywords: cardiopulmonary and cerebral resuscitation; cardiac arrest; defibrillation; COVID-19; intensive care

Усенко Л.В., Царев О.В., Кобеляцький Ю.Ю.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Серцево-легенева та церебральна реанімація: нові рекомендації Європейської ради з реанімації 2021 року

Резюме. У статті викладені сучасні зміни в алгоритмі серцево-легеневої та церебральної реанімації (СЛЦР), прийняті Європейською радою з реанімації у 2021 р. Наведено принципи базової та розширеної підтримки життя, у тому числі з урахуванням Європейських рекомендацій, опублікованих у 2020 р., присвячених проведенню СЛР за умов пандемії COVID-19. Головний акцент у правилах проведення СЛР в умовах пандемії COVID-19 робиться на тому положенні, що ніколи не можна ставити під загрозу безпеку медичних працівників, а час, необхідний для забезпечення безпеки реаніматорів при наданні допомоги, є прийнятною частиною процесу СЛР. Висвітлено принципи проведення електричної дефібриляції, у тому чис-

лі в пацієнтів із коронавірусною хворобою, що перебувають у prone position, фармакологічного забезпечення СЛР; сучасні можливості моніторингу для оцінки якості реанімаційних заходів та виявлення потенційно оборотних причин зупинки кровообігу; використання технологій екстракорпоральної підтримки життя у процесі СЛР. Окремо викладаються сучасні підходи до інтенсивної терапії постреанімаційного синдрому, що дозволяють забезпечити покращення наслідків у пацієнтів, які перенесли зупинку кровообігу.

Ключові слова: серцево-легенева та церебральна реанімація; зупинка кровообігу; дефібриляція; COVID-19; інтенсивна терапія

УДК 616.33/.34-005.1-08:616-072.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245568>

Рушай А.К., Плюта І.І.

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

Профілактика тромбозів у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами, антикоагулянтна терапія: літературний огляд

Резюме. Актуальність. Аналіз причин несприятливих наслідків кишково-шлункових кровотеч показує, що напрямком покращення результатів лікування таких хворих є не лише вдосконалення методів неопера- тивного (ендоскопічного + медикаментозного) гемостазу, але й прогнозування ризику рецидиву кровотечі, профілактика й лікування тромбоемболічних ускладнень. **Мета дослідження:** вивчення ризиків розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами й перспективи проведення антикоагулянтної терапії. **Матеріали та методи.** В огляді проаналізовано результати клінічних дослі- джень, присвячених вивченню ризиків розвитку тромбоемболічних ускладнень, уточненню груп ризику, об- сягів і способів профілактики; визначено найбільш перспективні ефективні й безпечні способи. Критичний аналіз проведено на підставі вивчення й систематизації наукових досліджень, поданих на спеціалізова- них медичних сайтах. **Результати.** В основі обґрунтованого визначення ризику виникнення тромботичних ускладнень у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами лежить об'єктивна оцінка балансу між меха- нізмами кровотечі й тромбозу. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих із шлунково-кишко- вими кровотечами проводиться з урахуванням індивідуальних особливостей. Терапія повинна враховувати як фактори ризику розвитку повторної кровотечі, так і фактори ризику тромбоемболічних ускладнень. Метод тромбоеластографії є сучасним та адекватним методом контролю гомеостазу крові на всіх ета- пах лікування. **Висновки.** Для прийняття рішення про призначення, обсяг і способи проведення терапії необхідний мультидисциплінарний підхід за участю хірургів та анестезіологів. Таке рішення має бути об- ґрунтованим з урахуванням багатьох чинників. Важливим є урахування механізмів дії гемостатичних і антикоагулянтних препаратів. Урахування й систематизація всіх цих даних не виключають, а, навпаки, передбачають індивідуальний підхід до кожного пацієнта, визначення індивідуальної стратегії з опти- мальним співвідношенням ризиків розвитку як повторної кровотечі, так і тромбоемболічних ускладнень.

Ключові слова: огляд; шлунково-кишкові кровотечі; тромбопрофілактика

Вступ

Шлунково-кишкові кровотечі і сьогодні є актуальною проблемою. Летальність при шлунково-кишковій кровотечі становить близько 6 %. На сьогодні основну роль в успішному лікуванні хворих на кровотечу зі шлунково-кишкового тракту відіграє рання й точна діагностика причини кровотечі, адекватна консерва- тивна терапія, а при неефективності — оперативне лікування. Основним методом діагностики локальної

причини кровотечі з верхніх відділів травного тракту і сучасним методом гемостазу є езофагогастродуодено- скопія. Аналіз причин несприятливих результатів по- казує, що одним з напрямків покращення результатів лікування подібних хворих є не лише вдосконалення методів неопера- тивного (ендоскопічного + медика- ментозного) гемостазу, але й прогнозування ризику рецидиву кровотечі, профілактика й лікування тром- боемболічних ускладнень [1, 2].

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

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

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

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

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

Метою роботи є вивчення ризиків розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами і перспективи проведення антикоагулянтної терапії.

Матеріали та методи

В огляді проаналізовано результати клінічних досліджень, присвячених вивченню ризиків розвитку тромбоемболічних ускладнень, уточненню груп ризику, обсягів і способів профілактики; визначено найбільш перспективні ефективні й безпечні способи. Критичний аналіз проведено на підставі вивчення й систематизації наукових досліджень, поданих на спеціалізованих медичних сайтах.

Стан проблеми і шляхи вирішення за даними літератури. У значній кількості випадків шлунково-кишкові кровотечі розвиваються в пацієнтів, які потребують антиагрегантної терапії для профілактики серцево-судинних захворювань, інсульту або профілактики (лікування) тромбозу вен нижніх кінцівок. Критерії проведення такої комбінованої терапії, її обсяги й контрольні показники безпеки й ефективності вивчено недостатньо, цим питанням присвячені лише окремі дослідження [3, 4].

Система гемостазу — складна біологічна система, що забезпечує збереження рідкого стану циркулюючої крові й одночасно — запобігання кровотечам і їх лікування.

Загальноприйнята стандартна оцінка показників системи згортання крові обмежена вимірюванням у кількісних тестах. Найбільш поширеним є коагулограма. Важливість і необхідність цих тестів у ситуаціях масивної крововтрати не викликає сумніву. Однак у всіх цих тестів є низка загальних недоліків. Вони дають змогу оцінити роботу лише окремих ланок коагуляційного процесу й не дозволяють побачити загальну картину роботи системи гемостазу. Крім того, для проведення цих тестів потрібен забір великої кількості біоматеріалу, а підготовка й отримання результату займають багато часу. На сучасному етапі на зміну звичайній коагулограмі прийшов більш сучасний метод діагностики порушень гемостазу — тромбоеластометрія, що має низку переваг порівняно з традиційними методами оцінки гомеостазу крові. Тромбоеластометрія, на відміну від стандартної коагулограми, дозволяє оцінити всі ланки гемостазу за обмежений період [5–7]. Метод тромбоеластографії базується на вивченні в'язко-еластичних властивостей тромбу. Тромбоеластограма послідовно показує три фази згортання крові [8]:

- 1-ша фаза. Утворення тромбокінази. Тривалість цієї фази може становити від 4 до 10 хв;
- 2-га фаза. Формування згустку. Це відбувається протягом 5–8 хв;
- 3-тя фаза. Утворення фібрину. На цій фазі крива досягає піку амплітуди.

Дані тромбоеластограми трактуються в такий спосіб.

Час реакції (R) — один з ключових показників, що визначає період згортання крові. Ця величина характеризує перші дві фази.

Третю фазу характеризує показник часу формування згустку.

МА — максимальна амплітуда. Якщо цей показник занижений, то це може свідчити про ймовірне зниження рівня фібриногену, тромбоцитів або підвищення коагулянтів (природних).

G — розрахункова величина, що характеризує максимальну міцність згустку, тобто спрямованість змін гемостазу й ступінь їх компенсації.

Переваги методу тромбоеластографії полягають у тому, що метод застосовується у світовій медичній практиці вже понад 15 років і довів свою ефективність. Однак, попри успішний світовий досвід, в Україні методика застосовується незаслужено рідко.

Потребує уточнення питання вибору препаратів для профілактики тромбоемболічних ускладнень. Пероральні форми низькомолекулярних гепаринів (НМГ) вважаються менш підходящими для проведення терапії; найбільш прийнятними є ін'єкційні форми [9, 10]. Низькомолекулярні антикоагулянти мають різні властивості. Нашу увагу привернув Цибор (беміпарин). Препарат має відмінну структурну характеристику, профіль безпеки; існують профілактичні форми дозування 2500 і 3500 МО [11–13]. Беміпарин натрію — це НМГ, отриманий у результаті деполімеризації гепарину натрію. Середня молекулярна вага (МВ) беміпарину становить приблизно 3600 Да. Частка молекулярних ланцюгів із МВ менше за 2000 Да становить менше за 35 %. Частка молекулярних ланцюгів з МВ від 2000 до 6000 Да коливається між 50 і 75 %. Частка молекулярних ланцюгів з МВ вище від 6000 Да становить менше за 15 %. Активність антифактора Ха беміпарину становить від 80 до 120 МО на 1 мг сухої речовини, а активність антифактора Па становить від 5 до 20 МО на 1 мг сухої речовини. Співвідношення активності антифактора Ха/антифактора Па — приблизно 8. Дозування препарату — 2500 і 3500 МО (профілактичні дози) і 7500 і 10 000 МО (лікувальні дози). Це уможливило проведення профілактики й лікування в різних режимах.

Транексамова кислота широко застосовується при лікуванні шлунково-кишкових кровотеч. Вона підтримує стабільність згустків фібрину, прилипаючи до сайтів зв'язування лізину й конкурентно пригнічуючи активацію плазіногену, що запобігає утворенню плазміну. При високих концентраціях препарат неконкурентно пригнічує плазмін [11, 12, 14]. Дослідження *in vitro* показали, що ефективність транексамової кислоти в 10 разів вища, ніж амінокапронової кислоти, іншого похідного лізину. Діє переважно в тканинах з високою концентрацією тканинного плазміну й тканинних факторів tPA1 і tPA2. У людей транексамова кислота подовжує тромбіновий час, але не час коагуляції.

Питання про час відновлення терапії після епізоду шлунково-кишкової кровотечі вирішується різними авторами по-різному. Найбільш поширена думка про початок терапії через 6–9 діб [15, 16].

Система гомеостазу є буферною, складною, з безліччю взаємопов'язаних факторів. Тому використання поєднань препаратів, що сприяють тромбоутворенню, і групи препаратів для профілактики тромбозів потре-

бує фармакокінетичного обґрунтування й вивчення. Питанню поєднання НМГ і транексамової кислоти присвячено низку робіт [17, 18], і воно вимагає подальшого вивчення.

Обговорення

В основі обґрунтованого визначення ризику виникнення тромботичних ускладнень у хворих зі шлунково-кишковими кровотечами лежить об'єктивна оцінка балансу між механізмами кровотечі й тромбозу. Для прийняття рішення про призначення, обсяг і способи проведення терапії необхідний мультидисциплінарний підхід за участю хірургів та анестезіологів. Таке рішення має бути обґрунтованим з урахуванням багатьох чинників, передусім стану пацієнта (наявність факторів ризику тромбоутворення й повторних кровотеч, вихідний стан гемостазу, динаміка його в післяопераційному періоді; спосіб і надійність хірургічного гемостазу, анамнез пацієнта, технічні сторони операції, вид анестезії тощо). Важливим є облік механізмів дії гемостатичних і антикоагулянтних препаратів, їх дозування. Можливість використання різних дозувань низькомолекулярних гепаринів є позитивним фактором при їх виборі. Облік і систематизація всіх цих даних не виключає, а навіть передбачає індивідуальний підхід до кожного пацієнта, визначення індивідуальної стратегії з оптимальним співвідношенням ризиків розвитку як повторної кровотечі, так і тромбоутворення, профілактику тромбоемболічних ускладнень (як венозних, так і артеріальних) з підбором оптимальної стратегії з найкращим співвідношенням користі/ризиків для конкретного пацієнта.

Найбільш обґрунтованим, на нашу думку, є індивідуальний підхід до вирішення питання про відновлення або початок антикоагулянтної терапії. Загальноприйнятими є принципи оцінки ризиків тромбоемболічних ускладнень. Найбільш поширеною системою оцінки ризиків розвитку тромбоемболізму легеневої артерії є шкала ризиків Уоллеса [9, 19, 20]. Цей принцип можна застосовувати і при визначенні груп ризиків тромбоемболічних ускладнень інших локалізацій.

Профілактичні заходи можуть мати не лише медикаментозний характер. Однак досліджень і робіт, присвячених цьому питанню, у літературі ми не знайшли. У той же час існують безпечні немедикаментозні способи профілактики — кінезотерапія, масаж кінцівок, розумна активізація хворих, використання компресійних виробів на нижні кінцівки.

Облік усіх даних кожного клінічного випадку є основою об'єктивного визначення обсягу терапії в кожній виділеній групі

Отже, проблема тромбозів у хворих на шлунково-кишкові кровотечі далека від свого вирішення. Вимагають уточнення багато питань: час старту антитромботичної терапії; обсяг і зміст; корекція її в динаміці залежно від індивідуальних особливостей.

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

Інформація про фінансування. Робота відображає результати виконання пошукової науково-дослідної роботи «Теорія і методика ефективного лікування постраждалих з порушенням регенерації тканин». Державний реєстраційний номер 0121U108114.

Інформація про внесок кожного автора: Рушай А.К. — концепція і дизайн дослідження; аналіз даних, написання тексту; Плюта І.І. — збір та обробка матеріалів.

Список літератури

1. Loren L., Barkun A., Saltzman J.R., Martel M., Leontiadis G.I. Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding, *The American Journal of Gastroenterology*. May 2021. 116(5). 899-917. doi: 10.14309/ajg.0000000000001245.
2. Sun X.C., Yuan W.F., Ma W.J., Zhang W.J., Xu S.G. Study on the preventive effect of intravenous esomeprazole in the management of nonvarices upper gastrointestinal bleeding. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 21. 100(20). 25420. doi: 10.1097/MD.00000000000025420.
3. Barkun A.N., Almadi M., Kuipers E.J., Laine L., Sung J., Tse F., Leontiadis G.I., Abraham N.S., Calvet X. et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann. Intern. Med.* 2019 Dec 3. 171(11). 805-822. doi: 10.7326/M19-1795.
4. Wolf A.T., Wasan S.K., Saltzman J.R. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am. J. Gastroenterol.* 2007 Feb. 102(2). 290-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00969.x.
5. Timofeeva N., Buryachenko N., Stomenskaya I., Kostrova O., Struchko G. Tromboelastometry in the diagnosis of acute coagulopathies. A clinical case of poisoning with warfarin. *Acta medica Eurasiaca*. 2020. 12. 55-61. DOI: 10.47026/2413-4864-2020-3-55-61.
6. Еремеева Д.Р., Зайнулина М.С. Применение метода ротационной тромбоэластографии/тромбоэластометрии с целью оценки вероятности развития массивной акушерской кровопотери в группе высокого риска. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020. 14(1). 94-101. DOI: 10.17749 / 2313-7347.2020.14.1.94-101.
7. Meconi T., Frigieri F.C. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2020. 50(2). 281-286. doi:10.1007/s11239-020-02130-7.
8. Ярец Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. 2018. 26.
9. Sadeghi A., Zali M.R., Mohaghegh Shalmani H., Ketabi Moghadam P., Rajabnia Chenari M., Karimi M.A., Salari S., Asadzadeh-Aghdaei H. An algorithmic approach to gastrointestinal bleeding in patients receiving antithrombotic agents. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2020. 13(11). 8-S17. PMID: 33584999; PMCID: PMC7881411.
10. Study on the preventive effect of intravenous esomeprazole in the management of nonvarices upper gastrointestinal bleeding. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 21. 100(20). 25420. doi: 10.1097/MD.00000000000025420.
11. Suchkov I.A., Martinez-Gonzalez J., Schellong S.M., Garbade T., Falciani M.; Bemiparin DVT Study Group. Comparison of Once-Daily Bemiparin with Twice-Daily Enoxaparin for Acute Deep Vein Thrombosis: A Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clin. Drug Investig.* 2018 Feb. 38(2). 181-189. doi: 10.1007/s40261-017-0600-6.

12. Ozaslan E., Ozkan M., Cicin I., Benekli M., Kocer M., Uysal M., Oksuzoglu B., Isikdogan A., Cubukcu E., Elkiran E.T., Dane F., Aliustaoglu M., Sevinc A., Karaoglu A., Ulas A., Gokoz-Dogu G. Effectiveness and Safety of LMWH Treatment in Patients With Cancer Diagnosed With Non-High-Risk Venous Thromboembolism: Turkish Observational Study (TREBECA). *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018 Sep. 24(6). 973-979. doi: 10.1177/1076029617753538.

13. Рушай А.К., Климовицький В.Г., Мартинчук О.О. Корекція гомеостазу крові у хворих з септичними незрощеннями го-мілки після переломів в періопераційному періоді. *Травма.* 2019. 20(5). 5-9. DOI: 10.22141/1608-1706.5.20.2019.185550.

14. Muñoz-Atienza V., Gil-Rendo A., Amo-Salas M., Núñez-Guerrero P., Martín-Fernández J. Extended use of bemparin as thromboprophylaxis during bariatric surgery: results of anti factor Xa activity measurements. *Surgery for obesity and related diseases. Official journal of American society of metabolic and bariatric surgery.* March 2018. 14(3). 354-36.0

15. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Князе-ва Т.П., Ткаченко В.А Профілактика тромбоемболій. Рацио-нальний підхід к веденню пацієнток в післяопераційному пери-оде (обзор литературы). *Consilium Medicum.* 2018. 20(6). 53-56. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.53-56.

16. Мороз Е.В., Артемкин Э.Н., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при

анти тромботической терапии. *Общая реаниматология.* 2018. 14(3). 15-26. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-15-26>.

17. Laine L., Barkun A., Saltzman J.R., Martel M., Leontia-dis G.I. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding, *The American Journal of Gastroenterology.* May 2021. Vol. 116. Issue 5. P. 899-917. doi: 10.14309/ajg.0000000000001245.

18. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M., Stiell I., Dreyer J.F., Barnes D., Forgie M., Kovacs G., Ward J., Kovacs M.J. Exclu- ding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presen- ting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann. Intern. Med.* 2001 Jul 17. 135(2). 98-107. doi: 10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010.

19. Тарасенко С.О., Дубров С.О., Суслов Г.Г., Мазніченко В.А. Антикоагулянтна та анти тромботична терапія в періопе- раційному періоді. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care.* 2021. 1(94). 65-77. DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(94\).2021.230618](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(94).2021.230618)

20. Русин В.І., Румянцев К.Є., Кополовеш І.І. Профілак- тика тромбоемболізму в хірургічній практиці. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина».* 2014. 2(50). 125-128.

Отримано/Received 10.10.2021

Рецензовано/Revised 22.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.11.2021 ■

Information about authors

Anatoliy Rushay, MD, PhD, Professor, Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Anatoliyrushay@gmail.com; contact phone: +380999042445; <https://orcid.org/0000-0002-9530-2321>.

Iryna Pliuta, Senior lab assistant of the Department of surgery, anesthesiology and intensive therapy of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mdplyuta@gmail.com; contact phone: +380939391248; <https://orcid.org/0000-0002-6471-6150>.

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. **Information about funding.** The work reflects the results of the exploratory research work "Theory and methods of effective treatment of the patients with the tissue regeneration disorders". State registration number 0121U108114.

Information about the contribution of each author: A.K. Rushay — the concept and design of the study; analysis of the data obtained, writing the text; I.I. Pliuta — collection and processing of materials.

A.K. Rushay, I.I. Pliuta

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Prevention of thrombosis in patients with gastrointestinal bleedings, anticoagulant therapy: literature review

Abstract. Background. Analysis of the causes of unfavorable outcomes in gastrointestinal bleedings shows that one of the di- rections in improving the results of treatment of such patients is not only improving the methods of non-operative (endoscopic + drug) hemostasis, but also predicting the risk of recurrent bleed- ing, prevention and treatment of thromboembolic complications. Objective: to study the risks of thromboembolic complications in patients with gastrointestinal bleedings and the prospects for an- ticoagulant therapy. **Materials and methods.** The review analyzes the results of clinical studies investigating the risks of thrombo- embolic complications, clarification of risk groups, volumes and methods of prevention; identifies the most promising effective and safe methods. The critical analysis was carried out based on the study and systematization of scientific researches presented on specialized medical sites. **Results.** The basis for a reasonable deter- mination of the risk of thrombotic complications in patients with gastrointestinal bleedings is an objective assessment of the balance between the mechanisms of bleeding and thrombosis. Prevention

of thromboembolic complications in patients with gastrointesti- nal bleedings is carried out taking into account individual char- acteristics. The therapy should consider risk factors both for the development of rebleeding and thromboembolic complications. Thromboelastography is a modern and adequate method for mon- itoring blood homeostasis at all stages of treatment. **Conclusions.** A multidisciplinary approach with the participation of surgeons and anesthesiologists is required to make a decision on the pre- scription, scope and methods of therapy. Such a decision must be justified, taking into account many factors. It is important to con- sider the mechanisms of action of hemostatic and anticoagulant drugs. Consideration and systematization of all these data does not exclude, but, on the contrary, provides an individual approach to each patient, the determination of an individual strategy with an optimal ratio of the risks of developing rebleeding and prevention of thromboembolic complications.

Keywords: review; gastrointestinal bleedings; thrombosis prophylaxis

УДК 616-089.5-048.58:616.24-006.04

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245570>Супрун А.С.^{1,2}, Лисенко В.Й.¹¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна²КНП ХОР «Обласний центр онкології», м. Харків, Україна

Сучасні методи анестезіологічного забезпечення в онкопульмонології (огляд літератури)

Резюме. У даній роботі наведено огляд сучасних методів анестезії та періопераційного забезпечення в онкопульмонології. Проведено пошук літературних джерел за архівами журналів, пошуковою електронною базою даних Medline та наукометричними базами Scopus і Web of Science, The Cochrane Library за останні 7 років. Розглянуто основні методи анестезіологічного забезпечення в торакальній хірургії, сучасні концепції періопераційного ведення пацієнтів, основні принципи запобіжної та мультимодальної аналгезії як складові протоколу прискореного відновлення. Розроблення й введення безпечних та ефективних методів антиноцицептивного захисту пацієнта від гострого хірургічного болю в онкопульмонології залишається важливою проблемою анестезіології.

Ключові слова: рак легенів; методи анестезіологічного забезпечення; мультимодальна аналгезія; Fast Track Surgery; огляд

Вступ

Онкологічні захворювання є однією з головних причин інвалідності та передчасної смерті хворих майже всіх вікових груп. Провідне місце у їх структурі займають злоякісні новоутворення легенів. Найважливішим завданням сучасної анестезіології є підвищення безпеки пацієнта під час хірургічного втручання. Особливо це стосується хворих із супутніми захворюваннями органів дихання та серцево-судинної системи в торакальній хірургії, оскільки вони становлять групу високого операційно-анестезіологічного ризику [1]. Розроблення й введення безпечних та ефективних методів антиноцицептивного захисту пацієнта від гострого хірургічного болю в онкопульмонології залишається важливою проблемою анестезіології.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2018 р. було зареєстровано понад 2 млн випадків раку легенів, який займав перше місце в структурі онкологічних захворювань (11,6 %) та був причиною майже 1,8 млн випадків смерті (18,4 %) [2]. За інформацією вчених із Китаю N. Zhao et al.,

кількість загиблих від раку легенів у світі в 2035 р. збільшиться до 3 млн чоловіків — з 1,1 млн (2012 р.) до 2,1 млн (2035 р.), жінок — з 500 тис. (2012 р.) до 900 тис. (2035 р.) [3]. В Україні налічується 17 тис. нових випадків щорічно, водночас понад 60 % хворих гине впродовж року [4]. Місцеві рецидиви раку легенів або метастази залишаються поширеними та стають основними причинами смерті в пацієнтів із цією патологією. Хірургічна резекція — основний метод лікування недрібноклітинного раку легенів на ранніх стадіях. Отже, діагностика, лікування та прогноз раку легенів залишається серйозною проблемою сучасної охорони здоров'я [5].

Мета: провести систематичний аналіз сучасних даних наукової літератури щодо методів анестезіологічного забезпечення в онкопульмонології.

Матеріали та методи

Проведено пошук літературних джерел за архівами журналів, пошуковою електронною базою даних Medline та наукометричними базами Scopus і Web of Science за останні 7 років. Пошук проводили за ключовими словами: «рак легенів», «анестезіологічне забезпечення», «мультимодальна аналгезія», «Fast Track Surgery».

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

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

Для кореспонденції: Супрун Андрій Сергійович, аспірант очно-вечірньої форми навчання; кафедра анестезіології та інтенсивної терапії; Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: suprundr@gmail.com; контактний тел.: +38 (093) 901-93-88.

For correspondence: Suprun Andriy Sergeevich, the postgraduate student of a campus/correspondence study form; Department of Anesthesiology and Intensive Care; Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: suprundr@gmail.com; contact phone: +38 (093) 901-93-88.

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

човими словами: рак легенів, загальна анестезія, інгальційна анестезія, епідуральна анестезія, паравертебральна блокада, місцеві анестетики, небажані ефекти, мультимодальна анальгезія, Fast Track Surgery, післято-ракотомічний больовий синдром.

Результати та обговорення

Анестезіологічне забезпечення в торакальній хірургії визнане одним із найскладніших через специфічні особливості як на етапі передопераційної підготовки пацієнта й під час операції, так і на етапі післяопераційної реабілітації [6]. Цей високотехнологічний процес має розв'язати проблеми моніторингу й підтримання життєво важливих функцій, забезпечуючи знеболювальний та лікувальний вплив на основі об'єктивного оцінювання стану кардіореспіраторної системи, а також розуміння їх клінічної фізіології [7]. Одним із важливих завдань сучасної анестезіології, на думку В.Г. Шарипової (2015), є підвищення безпеки пацієнта під час операції. У сучасній спеціальній літературі подані роботи, присвячені різним методам загальної, регіональної та післяопераційної анестезії, а післяопераційна анестезія зазвичай розглядається як окрема проблема [8]. Жоден наявний в арсеналі анестезіолога метод анестезії не є ідеальним, питання щодо зв'язку методу анестезії з прогнозом хворих на злоякісні пухлини, а також вибору оптимального методу анестезії залишається спірним [9].

Загальна анестезія (ЗА). Попри те що, на думку дослідників із Китаю, тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВА) з використанням пропофолу досі була золотим стандартом відкритої хірургії легенів [3], ТВА не може забезпечити повну блокаду імпульсів із зони хірургічного втручання для торакотомії [3, 8]. Недостатня блокада аферентних імпульсів у разі загальної анестезії активізує різні ефекторні зв'язки соматичної та вегетативної нервової системи, що призводить до збудження гіпоталамо-гіпофізарної та симпатико-надниркових систем. Це, в свою чергу, призводить до виражених вегетативних зрушень, які найбільш яскраво виражені в післяопераційному періоді, коли хворий знаходиться у свідомості та спроможний оцінити свій стан [10].

Різні анестетики по-різному пригнічують відповідь пацієнта на больові чи ноцицептивні стимули. Наприклад, пропофол більше пригнічує свідомість і переводить больовий стимул у ноцицептивний, водночас дексметомідин менше пригнічує свідомість, але суттєво зменшує інтенсивність больових відчуттів. Крім анальгетичного ефекту, дексметомідин здатен знижувати негативне емоційне забарвлення больових відчуттів. Інакше кажучи, навіть за умови збереження свідомості препарат може певною мірою переводити больові відчуття в ноцицептивні. Останнім часом у літературі особлива увага приділяється застосуванню дексметомідину для зменшення пресорної реакції на серцево-судинну систему під час інтубації в процесі проведення ЗА. Т.К. Oh et al. (2018) провели ретроспективне когортне досліджен-

ня, не виявивши переваг ТВА на основі пропофолу, та не підтвердили суттєвої різниці в коефіцієнті небезпеки для рецидиву між групами довгострокового онкологічного результату після хірургічного лікування недрібноклітинного раку легенів проти інгальційних препаратів [11]. Тіопентал натрію дуже схожий на пропофол, оскільки обидва препарати є агоністами тих же підтипів рецепторів γ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Бензодіазепіни теж діють через інші підтипи ГАМК-рецепторів. Імідазолам менше, ніж пропофол і тіопентал, пригнічує свідомість і певною мірою може поліпшувати сприйняття болю за збереження свідомості [12]. У результаті 37 рандомізованих клінічних досліджень (2240 пацієнтів) встановлено, що субанестезійні дози кетаміну вірогідно знижують потребу в анальгезії морфіном у ранньому післяопераційному періоді (перші 24 год після операції), а також призводять до зменшення післяопераційної нудоти та блювання. Побічні ефекти не відзначали, або вони були не виражені.

Тривала ЗА значно підвищує частоту післяопераційних ателектазів, пневмоній та серцево-судинної недостатності. Науковці Е.М. Шамаєв і співавт. довели, що періопераційні зміни кислотно-лужного балансу були більш несприятливими в пацієнтів групи ТВА порівняно з групою інгальційної анестезії (ІА): спостерігалось поступове повторне підвищення метаболічного ацидозу, який на 9-й день після операції набув складного клінічного перебігу [13].

Пацієнти з раком легенів часто стикаються з післяопераційною когнітивною дисфункцією. У хворих літнього віку тяжкі когнітивні порушення частіше виникають після ЗА. Це може бути пов'язано з комбінацією таких чинників, як запалення, спричинене хірургічною травмою, інфекцією, опіодами, стресом і порушеннями сну. Оскільки частота когнітивних порушень позитивно корелює з тривалістю анестезії, загальні анестетики вважаються однією з причин когнітивних порушень у пацієнтів літнього віку [14].

Дуже цікаві дані отримали J.M. Ali et al. (2019), які провели проспективне обсерваційне дослідження пацієнтів віком старше 20 років, яким було проведено відеоасистовану торакоскопічну хірургічну лобектомію через рак легенів під ЗА в Японії з жовтня 2016 р. до травня 2017 р. У майже 85 % пацієнтів перед операцією було зазначено гостре порушення сну. Дослідники виявили, що пацієнти з гострим порушенням сну мали низьку післяопераційну ефективність сну й порушення функціональної здатності через три місяці після операції [15].

Інгальційна анестезія. За даними деяких вчених із різних країн світу, севофлуран наближається до ідеального анестетика через його властивості, а саме: відсутність різкого запаху, швидку індукцію анестезії, слабо виражену дозозалежну депресію міокарда, відсутність сенсibiliзації до аритмогенної дії катехоламінів, незначне підвищення мозкового кровотоку. Низькопоточна анестезія севофлураном забезпечує статистично значущі більш стабільні параметри кро-

вообігу, незначно впливає на систему гемостазу, має тенденцію до забезпечення більш адекватного захисту від стрес-реакцій, спричинених операційною травмою.

Цікавим є те, що фактор, викликаний гіпоксією, 1α (HIF- 1α), відіграє ключову роль в опосередкуванні адаптації та толерантності ракових клітин у гіпоксичному мікросередовищі [16]. Встановлено, що севофлуран пригнічує спричинений гіпоксією індукований ріст і метастазування ракових клітин легенів унаслідок пригнічення фактора, індукованого гіпоксією, 1α [17]. Виявлено, що дефлуран і севофлуран пригнічують не тільки місцеву альвеолярну, але й системну запальну реакцію на однолегеневу вентиляцію легенів (ОЛВ) у торакальній хірургії. E. De Conno et al. і T. Shilling et al. виміряли концентрацію цитокінів у бронхоальвеолярному лаважі. Обидва дослідження показали, що севофлуран знижує концентрацію альвеолярних цитокінів [13]. Інше проспективне рандомізоване клінічне дослідження продемонструвало можливий протизапальний ефект севофлурану в пацієнтів, які зазнали відкритої операції на легенях з ОЛВ. Іншим важливим висновком стало те, що севофлуран продемонстрував системні протизапальні ефекти з меншою кількістю серйозних післяопераційних ускладнень [18]. У клінічній практиці вибір ізофлурану та севофлурану для ОЛВ не мав відмінностей із погляду артеріальної оксигенації крові. З обома агентами швидкість кровотоку підтримувалася під час ОЛВ [19].

Комбінована анестезія. Комбінована анестезія (КА) — це поєднання регіонарних методів анестезії із ТВА або ІА. Таке поєднання дає змогу створити ефективну антиноцицепцію, багато в чому засновану на пригніченні надмірних симпатоадреналових реакцій, руйнівний ефект яких найбільш значущий у разі проведення травматичних операцій. Крім того, епідуральна аналгезія (ЕА) є найефективнішим способом анестезії, що створює можливість повністю усунути біль в операційній рані або зробити його незначним, не створює перешкод глибокому диханню й кашлю, що особливо важливо після операції на легенях. Метод показав зниження смертності й частоти найбільш серйозних післяопераційних ускладнень. Пошук оптимального методу, який зробив би його максимально безпечним, особливо в пацієнтів із початковою гіповолемією і кровотечею під час операції, змусив звернути увагу на методику, що ґрунтується на використанні невеликих доз місцевого анестетика (ропівакаїну), опіюду (фентанілу) й адреналіну, що дає змогу забезпечити якісну періопераційну аналгезію з неглибокою симпатичною блокадою без опіоїдного пригнічення свідомості та дихання після операції. За таких умов зменшення глибини епідурального блоку можна компенсувати застосуванням потужного загального або інгаляційного анестетика на найбільш травматичних стадіях операції. КА, крім надійної антиноцицепції, має ще як мінімум дві переваги. Перша — хороша керованість, друга — плавний вихід з анестезії й перехід на

якісну післяопераційну аналгезію. Істотна примітка: надійність і безпека комбінованого застосування високої ЕА та ІА ґрунтується на оптимальній побудові схеми анестезії та кваліфікації анестезіолога. Висока керованість може бути досягнута за умови вмілого маніпулювання невеликими дозами й концентраціями використовуваних препаратів [20].

ЕА є технічно складнішою у виконанні, але більш гнучкою за поширеністю, якістю та тривалістю. Вона сегментарна, більш упорядкована, встановлення перидурального катетера дає змогу проводити тривалу післяопераційну аналгезію. ЕА має переваги м'язової релаксації та зниження тонуусу кишечника, сприяє ранній активізації пацієнта. Як сегментарна анестезія, викликає анестезію певної кількості дерматомів, додатково забезпечує гнучкість глибини й інтраопераційної тривалості анестезії. Застосування ЕА створює можливість домогтися стійкого аналгезувального ефекту в інтраопераційному й післяопераційному періодах із позитивним впливом на основні показники гемодинаміки пацієнта.

Для запобігання індукованим змінам активності нейронів оптимальною є тривала ЕА, яку треба проводити безперервно в періопераційний і найближчий післяопераційний періоди [21]. Вона значно знижує частоту легневих ускладнень, забезпечуючи хорошу аналгезію, покращуючи функцію діафрагми, знижуючи ймовірність розвитку й тяжкість післяопераційної гіпоксемії. Поліпшення респіраторних показників зумовлено не тільки блокадою сенсорних нервів, але й відновленням активності бронхіальних адренергічних рецепторів на тлі ЕА [22].

Qiang Xu et al. (2017) вивчали вплив ЗА з ЕА та ТВА на клітинний імунітет і прогноз у хворих на недрібно-клітинний рак легенів у Китаї. Вчені довели, що комбінована анестезія і ТВА впливали на клітинний імунітет, проте КА чинила менший вплив і покращувала післяопераційний знеболювальний ефект [23].

Треба зазначити, що одним із кращих методів усунення болю після торакальних операцій є введення опіоїдів в епідуральний простір поряд із місцевим анестетиком. КА, зокрема ТВА й висока торакальна ЕА, запобігає вегетативним порушенням і забезпечує достатню аферентну блокаду на сегментарному рівні. Аналгезія після операції є обов'язковою умовою ефективності післяопераційного лікування цієї групи пацієнтів, що насамперед полягає в профілактиці можливих респіраторних розладів [24]. Застосування грудної ЕА в торакальній хірургії призводить до значного зниження частоти легневих інфекційних ускладнень, зменшення тривалості післяопераційної вентиляції та часу, проведеного у відділенні інтенсивної терапії [25].

Післяопераційна фібриляція передсердь залишається одним із найпоширеніших ускладнень, які виникають після некардіальної торакальної операції. Післяопераційна грудна епідуральна аналгезія суттєво знижує частоту післяопераційної фібриляції передсердь у пацієнтів, які зазнали тривалої операції на легенях, і є найефективнішою в пацієнтів, які перенесли лобектомію [26].

Крім того, грудна ЕА є одним із найдієвіших методів досягнення знеболювання після торакотомії. Xianzhang Zeng et al. (2017) висунули гіпотезу, що епідурально введений дексметомідин забезпечує корисні системні ефекти й краще післяопераційне полегшення болю, ніж у разі його внутрішньовенного використання [27].

Паравертебральна блокада (ПВБ) полягає у введенні місцевого анестетика в паравертебральний простір, який містить спинномозкові нерви, білі й сірі зв'язки, симпатичний ланцюг і міжреберні судини на боці операції. Відомі дослідження, які описують поширення ін'єкцій ПВБ передньозаднім шляхом через головки й шийки ребер у простори вище й нижче. Однак порівняно з ЕА ПВБ здатний повністю блокувати больові нервові сигнали. Повна блокада нервових сигналів може усунути стимул для «центральної сенсibiliзації», що лежить в основі формування хронічних больових шляхів [25].

Pengfei Lei et al. (2018) довели, що в процесі використання КА (ЗА з ПВБ) отримані більш стабільні показники гемодинаміки, інтраопераційна доза загальної анестетика була нижчою, час відновлення самостійного дихання й екстубації був суттєво коротшим, частота ажитації була нижчою, а оцінювання больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у спокої та під час кашлю було кращим проти групи ЗА [28].

У процесі проведення рандомізованого контрольованого дослідження порівняння двох основних процедур знеболювання — міжреберної нервової блокади й ЕА — у пацієнтів, яким планували провести торакоскопічну лобектомію та лімфаденектомію, Kazuhiro Ueda et al. (2020) встановили, що тривалість процедури анестезії була значно коротшою в групі міжреберної нервової блокади, ніж у групі ЕА. Післяопераційні болі в 0–7-й післяопераційні дні, що оцінювалися за ВАШ, суттєво не відрізнялися між групами. Аналогічно післяопераційна фізіологічна функція, яка була оцінена за життєвою ємністю й дистанцією ходьби, істотно не відрізнялася між групами [29].

У метааналізі 51 дослідження показано, що блокада переднього зубчастого м'яза і блокада грудних нервів вірогідно зменшують вираженість післяопераційного болю та застосування опіоїдів проти тільки системного знеболювання. Але цей ефект при однократному введенні не є тривалим. Тривалість можна збільшити, якщо застосувати катетерні техніки [33] та використати пролонговані ліпосомальні форми бупівакаїну [30–32].

Cuijuan Zheng et al. (2021) спостерігали за 100 пацієнтами від 52 до 75 років, яким була проведена лобектомія з приводу недрібноклітинного раку легень. Післяопераційний біль у пацієнтів із зазначеною патологією був меншої інтенсивності, що вимагало використання меншої дози трамадолу гідрохлориду та покращило якість життя [34].

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні встановлено, що ПВБ виявилася більш ефективною для запобігання післяторакотомному болю проти ЕА, але, на думку авторів, це потребує більш масштабного

дослідження (у цьому дослідженні проаналізовані результати лише 54 пацієнтів) [35].

У роботі R. Gupta et al. (2020) проведено оцінювання рівня знеболювання за ВАШ у хворих після торакотомії в стані спокою та під час кашлю. Але як у закордонній, так і у вітчизняній літературі немає даних щодо рівня болю під час дозованого напруження дихальної мускулатури (проведення спірометрії). У великому метааналізі, який був опублікований у 2016 р. і складався з 14 досліджень (загалом 698 хворих після торакотомії), пролонгована ПВБ за анальгетичною активністю була порівняна з ЕА, але в жодному дослідженні не оцінювали рівень болю під час спірометрії [36].

Лікування гострого болю після торакотомічної хірургії та запобігання розвитку хронічного післяторакотомічного больового синдрому (ХПБС) залишаються серйозними проблемами цієї хірургічної популяції пацієнтів. Водночас, коли гострий торакотомний біль зникає, значна кількість пацієнтів страждає від ХПБС, причому до 65 % пацієнтів відчують певний біль і 10 % страждають від виснажливого болю, що змінює життя. Нині дуже мало відомостей щодо конкретних молекулярних цілей або нових терапевтичних комбінацій, які ефективно запобігають ХПБС. Виявлення змінюваних клінічних чинників ризику (процедура, фізичне та психічне здоров'я, передопераційний біль у хірургії), здається, є зараз найбільш прагматичним підходом до профілактики. Ефективне лікування гострого болю внаслідок мультимодального підходу може призвести до зниження захворюваності на ХПБС. Деякі перспективні методи також мають інтервенційні методи, такі як ПВБ, міжреберна блокада. Подальші дослідження мають бути зосереджені на малоінвазивних операціях, а також на впливі протоколів ERAS, зокрема ранній мобілізації, харчуванні та ранньому видаленні дренажу, на розвитку ХПБС [37].

У процесі проведення проспективного рандомізованого дослідження V. Khoronenko et al. (2018) довели, що використання ПВБ у 300 пацієнтів, які зазнали торакотомії через рак легень, сприяло значному зниженню частоти ХПБС [38].

Відомі дані, що використання ПВБ може цілюще впливати на загальне виживання пацієнтів із раком легень [39]. K. Kang et al. (2020) встановили, що ПВБ може суттєво поліпшити післяопераційну реабілітацію пацієнтів, які перенесли торакоскопічну радикальну операцію на рак легень, що сприяло їхньому швидкому одужанню [40].

Сучасні концепції періопераційного забезпечення. Принцип швидкого хірургічного втручання застосовується до різних процедур, таких як абдомінальні, гінекологічні, ортопедичні та торакальні операції [41]. Концепцію швидкої хірургії (Fast Track Surgery — FTS) можна визначити як координований періопераційний підхід до лікування пацієнта, який має за мету максимальне зменшення інтенсивності хірургічного стресу та якнайшвидше відновлення хворого після хірургічної операції [42].

Програми швидкої хірургії використовують комбінацію доказових стратегій для прискорення відновлення після операції — кращі хірургічні методи, сучасні заходи анестезії та способи контролю болю під час реабілітації. Поєднання цих підходів спрямоване на зменшення періопераційної реакції на стрес і дисфункцію органів, частоту післяопераційних ускладнень та зниження вартості й тривалості перебування в лікарні [42–44].

З'явилися рекомендації Італійського консенсусу періопераційної анестезії в торакальній хірургії [45], згідно з якими пацієнтам з об'ємними торакальними втручаннями рекомендовано: застосувати відеоларингоскопію для інтубації трахеї за допомогою трубки з подвійним просвітом, особливо за необхідності вентиляції однієї легені; застосовувати гнучкий бронхоскоп у разі ОЛВ, водночас торакальні анестезіологи мусять опанувати бронхоскопію та блокування бронхів для ОЛВ; контролювати артеріальний тиск інвазивними (внутрішньоартеріальними) методами, особливо в разі потенційної небезпеки різких змін гемодинаміки, концентрації гемоглобіну та газів у крові; використовувати гемодинамічний моніторинг із системами оцінювання серцевого викиду; у випадках ЗА для титрування анестетика застосовувати електроенцефалографію; інтра-операційний контроль температури та недопущення її зниження менше ніж 36 °C під час тривалих втручань; використовувати збалансовані кристалоїдні розчини, а не фізіологічний розчин (NaCl 0,9%), не рекомендують застосування гідроксіетилкрахмалю; цілеспрямований підхід до рідинної терапії з підтриманням практично нульового балансу рідини в пацієнтів із високим ризиком ускладнень; для оцінювання об'єму циркулюючої крові при відсутності кровотечі використовувати оцінювання концентрації гемоглобіну в сироватці крові; уникати рутинного застосування назогастрального зонда або раннє його видалення, якщо він застосовується; раннє видалення сечових катетерів для прискорення активації пацієнтів; використовувати превентивну локорегіональну аналгезію як частину мультимодального анальгетичного підходу. Автори вважають, що системні опіоїди, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та парацетамол не мають користі як запобіжні анальгетики, а застосування габапентиніду у пацієнтів після торакальних втручань може бути ефективним у складі мультимодального знеболювання [45].

Запобіжна (ПА) та мультимодальна аналгезія (МА) як складові протоколу прискореного відновлення. Торакотомія пов'язана з розвитком або загостренням легеневої дисфункції. Післяопераційна легенева дисфункція є однією з основних причин післяопераційної летальності, особливо в торакальній хірургії та в разі втручань на верхньому поверсі черевної порожнини. Порушення дихання після верхніх абдомінальних і торакальних операцій пов'язано з больовим синдромом, порушенням функції діафрагми, підвищеним тонусом нижніх міжреберних м'язів і м'язів черевної стінки під час видиху. Утруднення кашльового рефлексу, спричинене післяопераційним болем і парентеральним введенням

наркотичних анальгетиків, порушує евакуацію бронхіальної секреції, що сприяє ателектазу з подальшим розвитком легеневої інфекції. Це призводить до порушення дихання, що виявляється зниженням функціональної залишкової здатності легенів, яке розвивається через 14–16 год після операції, досягаючи піку в інтервалі 24–72 год, і зберігається впродовж 7–14 днів. За таких умов порушуються нормальні вентиляційно-перфузійні коефіцієнти, підвищується еластична й нееластична стійкість до дихання зі зміною відповідності легенів [46].

Принцип МА полягає в тому, щоб набути додаткові ефекти від різних форм контролю болю за умов мінімізації побічних ефектів опіоїдів. Встановлено, що в умовах МА прискорюється повноцінне відновлення функції зовнішнього дихання (внаслідок зменшення опору дихальних шляхів), стабілізація центральної гемодинаміки, пришвидшується зменшення внутрішньочеревного тиску та зростання ефективного артеріального внутрішньочеревного тиску, зменшується опір ниркових судин, а саме тоді зростає нирковий кровотік [47–49].

Сучасні підходи до ПА включають: поєднання різних методів місцевої та регіональної анестезії; нестероїдні протизапальні препарати, блокатори циклооксигенази-1 і -2 (КОКС-1, -2); габапентиніди, кетамін. Інтраопераційним використанням НПЗП, багато з яких належить до інгібіторів ферменту циклооксигенази, досягається потужний протизапальний ефект, який потім, після операції, забезпечує суттєве зменшення тяжкості больового синдрому та значно скорочує його тривалість. Відповідно, розширюються можливості ранньої рухової активації хворих після хірургічного втручання. Завдяки зменшенню потреби в опіоїдах прискорюється відновлення когнітивних функцій, ефективного самостійного дихання [50, 51]. Найчастіше використовуються інгібітори ЦОГ-1 — кетопрофен (кетонал) у дозі 50–100 мг, декскетопрофен (дексалгін) 25–50 мг або кеторолак 30 мг. У дослідженні І.К. Gelir et al. (2016) передопераційне введення 50 мг декскетопрофену зменшило післяопераційний біль за ВАШ на 4, 8, 12 [52]. Доказова база ефективності ПА з НПЗП щодо тяжкості післяопераційного болю та споживання опіоїдних анальгетиків подана в систематичному огляді 2016 р. [53]. Але вплив НПЗП на захворюваність ХПБС не був доведений у жодному серйозному дослідженні.

Для ПА застосовують субанестетичні дози кетаміну (10–15 мг). Ця доза достатня для блокування NMDA-рецепторів, але не спричиняє психотоміметичних ефектів, властивих кетаміну як загальному анестетику [54].

Ефективним методом післяопераційної анестезії є ЕА із застосуванням місцевих анестетиків і різних ад'ювантів. Результати метааналізу в кокрівській базі даних переконливо свідчать про більш високу ефективність ЕА порівняно із системним введенням опіоїдних анальгетиків [55]. У Національних американських рекомендаціях із лікування післяопераційного болю 2016 р. провідне місце в комплексній післяопераційній анестезії відводиться ЕА. Відомі рекомендації з засто-

сування місцевих анестетиків, опіатів і ад'ювантів для ЕА [56]. Кокранівський систематичний огляд трьох досліджень переконливо доводить ефективність пролонгованої ЕА для профілактики ХПБС після торакомії [57]. Дані Е.А. Bouman et al. (2014) підтверджують зниження частоти ХПБС через 6 тижнів після абдомінальної операції в групі пацієнтів, де використовували пролонговану ЕА [58].

Основними препаратами для проведення пролонгованої ЕА є розчини місцевих анестетиків тривалої дії в низьких концентраціях, що забезпечують знеболювальний ефект, але не викликають рухового блоку. Як ад'юванти найчастіше використовують наркотичні анальгетики й адренергічні препарати. Застосування для пролонгованої ЕА 0,2 % розчину ропівакаїну в дозі 0,2–0,4 мг/кг/год у комбінації з фентанілом у дозі 0,6–1,5 мкг/кг/год забезпечує ефективне полегшення болю в пацієнтів старшої вікової групи після онкологічних операцій упродовж 3–5 діб. Неінвазивне оцінювання гемодинамічних параметрів імпедансною реографією показує відсутність негативного впливу цієї методики на кровоносну систему, а також поліпшення параметрів доставлення кисню [54]. Відомі докладні вітчизняні рекомендації щодо застосування пролонгованої ЕА в онкології після торакотомії та абдомінальної хірургії. Застосовується інфузія суміші ропівакаїну (наропіну) 2 мг/мл (0,2 %), адреналіну 2 мкг/мл і фентанілу 2 мкг/мл із розрахунку 4–12 мл/год. Методика зменшує кількість післяопераційних ускладнень, забезпечує ранню активацію хворих, мінімальну кількість побічних ефектів [59].

Післяопераційний біль посилює хірургічну реакцію стресу та дисфункцію органів і затримує відновлення. Тому травматичні хірургічні втручання, виконання яких асоційоване з інтенсивним болем, вимагають застосування інвазійних методів знеболювання, зокрема ЕА, ПВБ. Додатково для лікування болю можуть бути застосовані НПЗП, що забезпечують усунення болю в зонах, які не охоплені ЕА [60]. Додавання до складу розчину місцевого анестетика агоністів опіоїдних рецепторів або/та α_2 -адренергічних агоністів значно посилює ефект знеболювання внаслідок блокування центральних механізмів болю. Водночас доза опіоїдів для повного знеболювання суттєво зменшується та не спостерігаються такі негативні ефекти, як пригнічення перистальтики та виникнення нудоти та блювання через периферичну опіоїдну стимуляцію й антисеротонінову дію, спазмування сфінктерів гепатопанкреододенальної зони, сечового міхура, гістаміногенного ефекту. Агоністи α_2 -адренергічних рецепторів, на відміну від опіоїдів, не створюють ризику пригнічення функції зовнішнього дихання та виникнення гіпоксичної гіпоксії через гіповентиляцію. Тривала ЕА сприяє суттєвому зменшенню постаг्रेसивної стресорної відповіді. Це виявляється зменшенням продукції та звільненням кортизолу, раннім пригніченням катаболічної реакції, втратою азоту, підвищенням чутливості до інсуліну, стимуляцією регенеративних процесів [61–63].

Висновки

На сьогодні оптимізація анестезіологічного забезпечення в періопераційному періоді є серйозною проблемою торакальної хірургії. Анестезіолог мусить обрати оптимальний метод анестезіологічного забезпечення на підставі оцінювання різноманітних чинників, які потенційно можуть впливати на безпосередні результати оперативного втручання (особливості перебігу основного захворювання, можливі короткочасні та тривалі побічні ефекти неоад'ювантної променевої та хіміотерапії, супутня патологія, стан дихальної функції та серця, обсяг оперативного втручання та його тривалість тощо).

У сучасній спеціальній літературі подані роботи, присвячені різним методам загальної, регіональної та післяопераційної анестезії в торакальній хірургії, а післяопераційна анестезія зазвичай розглядається як окрема проблема. Аналіз наукових публікацій показує, що до ведення пацієнтів під час хірургічного лікування злоякісних новоутворень є низка питань, які вимагають додаткового рандомізованого вивчення, аналізу та висвітлення. Вибір методу періопераційної аналгезії та анестезії на підставі комплексного оцінювання всіх чинників є перспективним напрямом досліджень з оптимізації анестезіологічного забезпечення у хворих на онкопатологію легенів, що свідчить про актуальність подальших досліджень.

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

Список літератури

1. Vyzhigina M.A., Parshin V.D., Titov V.A., Alekseev A.V. Actual respiratory technologies in thoracic surgery: traditional problems and innovative solutions. *Khirurgiya*. 2015. 8. 20–32. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20158220-32>
2. Globocan 2018: Lung. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
3. Zhao N., Lu C., Liu L., Sun P., Han J. Intercellular adhesion molecule-1 and S-100 β in sevoflurane combined with epidural anesthesia for radical resection of lung cancer. *Oncology letters*. 2020. 19(2). 1544–1550. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11245>
4. The Order of MoH of Ukraine dated 04.06.2014 No.387 “On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care in lung cancer”.
5. Xu Z.Z., Li H.J., Li M.H., Huang S.M., Li X., Liu Q.H., Li J., Li X.Y., Wang D.X., Sessler D.I. Epidural Anesthesia-Analgesia and Recurrence-free Survival after Lung Cancer Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology*. 2021. 135(3). 419–432. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003873>
6. Kammerer T., Speck E., von Dossow V. Anästhesie in der Thoraxchirurgie [Anesthesia in thoracic surgery]. *Der Anaesthesist*. 2016. 65(5). 397–412. <https://doi.org/10.1007/s00101-016-0173-4>
7. Boyko V.V., Pavlov A.A., Bogun Yu.V., Gnedenkova A.M. Improvement of perioperative anesthesia in thoracic of surgery. *Kharkiv Surgical School*. 2014. 5(50). 74–80.
8. Sharipova V.Kh. Clinical-pathogenetic reasoning of multimodal analgesia adequacy in peryoperative period in long-termed traumatic abdominal operative interventions. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2015. 8(4). 42–49.

9. Sen Y., Xiyang H., Yu H. Effect of thoracic paraspi-
nal block-propofol intravenous general anesthesia on VEGF
and TGF- β in patients receiving radical resection of lung can-
cer. *Medicine*. 2019. 98(47). e18088. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018088>
10. Bobrinskaya I.G., Uklonskij A.N. Respiratory failure of
the postoperative period in thoracic patients. *KRSU Bulletin*. 2014.
14(55). 35-38.
11. Oh T.K., Kim K., Jheon S., Lee J., Do S.H.,
Hwang J.W., Song I.A. Long-Term Oncologic Outcomes for
Patients Undergoing Volatile Versus Intravenous Anesthesia for
Non-Small Cell Lung Cancer Surgery: A Retrospective Propen-
sity Matching Analysis. *Cancer control: journal of the Moffitt
Cancer Center*. 2018. 25(1). 1073274818775360. <https://doi.org/10.1177/1073274818775360>
12. Pylypenko M., Mykhaylov B. Justification for the combined
use of propofol and dexmedetomidine in elective procedural seda-
tion: literature review and personal experience. *Pain, Anaesthesia &
Intensive Care*. 2021. 3(96). 9-27. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(96\).2021.242135](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(96).2021.242135)
13. Shamaev E.M., Kosonogov L.F., Pokhvisneva N.M., Bo-
ganskaia O.A. Perioperative dynamics of the parameters of acid-base
equilibrium in patients with lung cancer in relation to the type of anes-
thesia. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1991. 1. 48-50.
14. Sun H., Zhang G., Ai B., Zhang H., Kong X., Lee W.T.,
Zheng H., Yan T., Sun L. A systematic review: comparative analysis of
the effects of propofol and sevoflurane on postoperative cognitive func-
tion in elderly patients with lung cancer. *BMC cancer*. 2019. 19(1).
1248. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6426-2>
15. Ali J.M., Volpi S., Kaul P., Aresu G. Does the “non-in-
tuba-ted” anaesthetic technique offer any advantage for patients
undergoing pulmonary lobectomy? *Interactive cardiovascular and
thoracic surgery*. 2019. 28(4). 555-558. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy312>
16. Liang H., Yang C.X., Zhang B., Wang H.B., Liu H.Z.,
Lai X.H., Liao M.J., Zhang T. Sevoflurane suppresses hypoxia-in-
duced growth and metastasis of lung cancer cells via inhibiting hypo-
xia-inducible factor-1 α . *Journal of anaesthesia*. 2015. 29(6). 821-830.
<https://doi.org/10.1007/s00540-015-2035-7>
17. Potočník I., Novak Janković V., Šostarić M., Jerin A.,
Štupnik T., Skitek M., Marković-Božić J., Klokočovník T. Antiin-
flammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung
ventilation. *Croatian medical journal*. 2014. 55(6). 628-637. <https://doi.org/10.3325/cmj.2014.55.628>
18. Shimizu T., Abe K., Kinouchi K., Yoshiya I. Arterial oxyge-
nation during one lung ventilation. *Canadian journal of anaesthesia —
Journal canadien d'anesthésie*. 1997. 44(11). 1162-1166. <https://doi.org/10.1007/BF03013338>
19. Volchkov V.A., Kovalev S.V., Kubynin A.N. Contemporary
aspects of postoperative analgesia (review). *Vestnik of Saint Pe-
tersburg University. Medicine*. 2018. 13(3). 245-270. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.303>
20. Shulman M., Sandler A.N., Bradley J.W., Young P.S.,
Brebner J. Postthoracotomy pain and pulmonary function
following epidural and systemic morphine. *Anesthesiology*.
1984. 61(5). 569-575. <https://doi.org/10.1097/0000542-198411000-00017>
21. Roy R.C., Calicott R.W. Anesthesia Practice Models, Peri-
operative Risk and the Future of Anesthesiology. *ASA Newsletter*.
2007. 71. 14-17.
22. Xu Q., Shi N.J., Zhang H., Zhu Y.M. Effects of combined
general-epidural anesthesia and total intravenous anesthesia on cellu-
lar immunity and prognosis in patients with non small cell lung cancer:
A comparative study. *Molecular medicine reports*. 2017. 16(4). 4445-
4454. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7144>
23. Qiang Xu, Nian-Jun Shi, Hao Zhang et al. Effects of com-
bined general-epidural anesthesia and total intravenous anesthesia on
cellular immunity and prognosis in patients with non small cell lung
cancer: A comparative study. *Mol. Med. Rep.* 2017. 16(4). 4445-
4454. doi: 10.3892/mmr.2017.7144.
24. Бобринская И.Г., Уклонский А.Н. Дыхательная недо-
статочность послеоперационного периода у торакальных боль-
ных. *Вестник КРСУ*. 2014. 14(55). 35-38.
25. Avdeev S.V., Dubodelov E.L., Zavyalov A.A. Prevention of
postoperative complications after radical surgeries on lungs depending
on the method of perioperative analgesia. *Siberian Journal of Onco-
logy*. 2011. 2(44). 20-26.
26. Aleksin A.A., Khoronenko V.É. Anesteziologiya i reanima-
tologiya. 2014. 59(6). 10-14.
27. Zeng X., Jiang J., Yang L., Ding W. Epidural Dexmedetomi-
dine Reduces the Requirement of Propofol during Total Intravenous
Anaesthesia and Improves Analgesia after Surgery in Patients under-
going Open Thoracic Surgery. *Scientific reports*. 2017. 7(1). 3992.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-04382-5>
28. Lei P., Gao S., Wang P., Fan J., Ai X. Applications of nerve
stimulator-guided thoracic paravertebral nerve block plus general
anesthesia in small-incision lung cancer surgery. *Journal of cancer re-
search and therapeutics*. 2018. 14(Supplement). S213-S217. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.188031>
29. Ueda K., Hayashi M., Murakami J., Tanaka T., Utada K.,
Hamano K. Intercostal block vs. epidural analgesia in thoracoscopic
lung cancer surgery: a randomized trial. *General thoracic and car-
diovascular surgery*. 2020. 68(3). 254-260. <https://doi.org/10.1007/s11748-019-01197-1>
30. Jack J.M., McLellan E., Versyck B., Englesakis M.F.,
Chin K.J. The role of serratus anterior plane and pectoral nerves
blocks in cardiac surgery, thoracic surgery and trauma: a qualitative
systematic review. *Anaesthesia*. 2020. 75(10). 1372-1385. <https://doi.org/10.1111/anae.15000>
31. Khalil K.G., Boutrous M.L., Irani A.D., Miller C.C.,
3rd, Pawelek T.R., Estrera A.L., Safi H.J. Operative Intercostal
Nerve Blocks With Long-Acting Bupivacaine Liposome for Pain
Control After Thoracotomy. *The Annals of thoracic surgery*.
2015. 100(6). 2013-2018. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.08.017>
32. Mehran R.J., Walsh G.L., Zalpour A., Cata J.P., Cor-
rea A.M., Antonoff M.B., Rice D.C. Intercostal Nerve Blocks With
Liposomal Bupivacaine: Demonstration of Safety, and Potential Ben-
efits. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2017. 29(4).
531-537. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2017.06.004>
33. Rice D.C., Cata J.P., Mena G.E., Rodriguez-Restrepo A.,
Correa A.M., Mehran R.J. Posterior Intercostal Nerve Block With Li-
posomal Bupivacaine: An Alternative to Thoracic Epidural Analgesia.
The Annals of thoracic surgery. 2015. 99(6). 1953-1960. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.02.074>
34. Zheng C., Wang J., Xie S. Ultrasound-Guided Thora-
cic Paravertebral Nerve Block on Postoperative Pain, Quality of
Life, and Recovery in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer.
BioMed research international. 2021. 2021. 6692815. <https://doi.org/10.1155/2021/6692815>

35. Yeung J., Middleton L., Tryposkiadis K., Kerr A., Daniels J., Naidu B., Melody T., Goebel A., Wilson M., Kumar S., Szentgyorgyi L., Flanagan S., Shah R., Worrall A., Gao F. Randomised controlled trial to investigate the effectiveness of thoracic epidural and paravertebral blockade in reducing chronic post-thoracotomy pain (TOPIC): a pilot study to assess feasibility of a large multicentre trial. *BMJ open*. 2019. 9(7). e023679. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023679>
36. Synnysyn M.M. Prolonged paravertebral analgesia for pain relief in patients after thoracotomy. *Emergency medicine*. 2017. 2(81). 150-157. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.81.2017.99708>
37. Gupta R., Van de Ven T., Pyati S. Post-Thoracotomy Pain: Current Strategies for Prevention and Treatment. *Drugs*. 2020. 80(16). 1677-1684. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01390-0>
38. Khoronenko V., Baskakov D., Leone M., Malanova A., Ryabov A., Pikin O., Golovashchenko M. Influence of Regional Anesthesia on the Rate of Chronic Postthoracotomy Pain Syndrome in Lung Cancer Patients. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery: official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2018. 24(4). 180-186. <https://doi.org/10.5761/atcs.oa.18-00044>
39. Lee E.K., Ahn H.J., Zo J.I., Kim K., Jung D.M., Park J.H. Paravertebral Block Does Not Reduce Cancer Recurrence, but Is Related to Higher Overall Survival in Lung Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesia and analgesia*. 2017. 125(4). 1322-1328. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002342>
40. Kang K., Meng X., Li B., Yuan J., Tian E., Zhang J., Zhang W. Effect of thoracic paravertebral nerve block on the early postoperative rehabilitation in patients undergoing thoracoscopic radical lung cancer surgery. *World journal of surgical oncology*. 2020. 18(1). 298. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02071-8>
41. Rodrigues G., Ravi Ch., Prabhu R. Fast-track surgery: A new concept of perioperative management of surgical patients. *Journal of Health Specialties*. 2013. 1(3). 114-121.
42. Kitching A.J., O'Neill S.S. Fast-track surgery and anaesthesia. *Contin Educ Anesth Crit Care Pain*. 2009. 9(2). 39-43. <https://doi.org/10.1093/bjaceacp/mkp006>
43. Ansari D., Gianotti L., Schröder J., Andersson R. Fast-track surgery: procedure-specific aspects and future direction. *Langenbeck's archives of surgery*. 2013. 398(1). 29-37. <https://doi.org/10.1007/s00423-012-1006-9>
44. Şimşek T., Şimşek H.U., Cantürk N.Z. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Ulusal cerrahi dergisi*. 2014. 30(3). 153-159. <https://doi.org/10.5152/UCD.2014.2653>
45. Piccioni F., Droghetti A., Bertani A., Coccia C., Corcione A., Corsico A.G., Crisci R., Curcio C., Del Naja C., Feltracco P., Fontana D., Gonfiotti A., Lopez C., Massullo D., Nosotti M., Ragazzi R., Rispoli M., Romagnoli S., Scala R., Scudeller L. Recommendations from the Italian intersociety consensus on Perioperative Anesthesia Care in Thoracic surgery (PACTS) part 2: intraoperative and postoperative care. *Perioperative medicine (London, England)*. 2020. 9. 31. <https://doi.org/10.1186/s13741-020-00159-z>
46. Hansdóttir V., Bake B., Nordberg G. The analgesic efficacy and adverse effects of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy. *Anesthesia and analgesia*. 1996. 83(2). 394-400. <https://doi.org/10.1097/00000539-199608000-00033>
47. Graff V., Grosh T. Multimodal Analgesia And Alternatives To Opioids For Postoperative Analgesia. *APSF Journal (the Official Journal of the Anesthesia Patient Safety Foundation)*. 2018. 33(2). 33-68.
48. McGlory G., Davis A., Kirksey K. Multimodal analgesia in critical care. *Nursing Critical Care*. 2018. 13(2). 18-23.
49. Wick E.C., Grant M.C., Wu C.L. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA surgery*. 2017. 152(7). 691-697. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0898>
50. Memsoudis S.G., Poeran J., Zubizarreta N., Cozowicz C., Mörwald E.E., Mariano E.R., Mazumdar M. Association of Multimodal Pain Management Strategies with Perioperative Outcomes and Resource Utilization: A Population-based Study. *Anesthesiology*. 2018. 128(5). 891-902. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002132>
51. De Jong R., Shysh A.J. Development of a Multimodal Analgesia Protocol for Perioperative Acute Pain Management for Lower Limb Amputation. *Pain research & management*. 2018. 2018. 5237040. <https://doi.org/10.1155/2018/5237040>
52. Gelir İ.K., Güleç S., Ceyhan D. Preventive effect of dexketoprofen on postoperative pain. *Agri: Agri (Algoloji) Dernegi'nin Yayın organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*. 2016. 28(2). 67-71. <https://doi.org/10.5505/agri.2015.08379>
53. Nir R.R., Nahman-Averbuch H., Moont R., Sprecher E., Yarnitsky D. Preoperative preemptive drug administration for acute postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *European journal of pain (London, England)*. 2016. 20(7). 1025-1043. <https://doi.org/10.1002/ejp.842>
54. Volchikov V.A., Kovalev S.V., Kubynin A.N. Contemporary aspects of postoperative analgesia (review. *Bulletin of St. Petersburg. un-that. Medicine. Ser. Eleven*. 2018. 1. 84-90. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.303>
55. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A., Rosenberg J.M., Bickler S., Brennan T., Wu C.L. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The journal of pain*. 2016. 17(2). 131-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
56. Block B.M., Liu S.S., Rowlingson A.J., Cowan A.R., Cowan J.A. Jr, Wu C.L. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*. 2003. 290(18). 2455-2463. <https://doi.org/10.1001/jama.290.18.2455>
57. Andreae M.H., Andreae D.A. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*. 2013. 111(5). 711-720. <https://doi.org/10.1093/bja/aet213>
58. Bouman E.A., Theunissen M., Bons S.A., van Mook W.N., Gramke H.F., van Kleef M., Marcus M.A. Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2014. 14(2). E76-E84. <https://doi.org/10.1111/papr.12091>
59. Gorobec E.S. Instructions for using the method of prolonged postoperative epidural analgesia in surgical departments of NIIO. *Regional anesthesia and pain management*. 2012. VI(2). 67-71.
60. Rav P.R., Jaiswa P. Thoracic epidural analgesia for breast oncological procedures: A better alternative to general anesthesia. *J. Mar. Med. Soc*. 2017. 19. 91-5. https://doi.org/10.4103/jmms.jmms_57_17

61. Neerja Bharti, Shweta N. Pokale, Indu Bala & Vikas Gupta. Analgesic efficacy of dexmedetomidine versus fentanyl as an adjunct to thoracic epidural in patients undergoing upper abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2018. 24(1). 16-21. <https://doi.org/10.1080/22201181.2018.1433599>

62. Shaikh S.I., Mahesh S.B. The efficacy and safety of epidural dexmedetomidine and clonidine with bupivacaine in patients undergoing lower limb orthopedic surgeries. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2016. 32(2). 203-209. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.182104>

63. Mercanoğlu E., Alanoğlu Z., Ekmekçi P., Demiralp S., Alkiş N. Comparison of intravenous morphine, epidural morphine with/without bupivacaine or ropivacaine in postthoracotomy pain management with patient controlled analgesia technique. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*. 2013. 63(2). 213-219. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2012.05.003>

Отримано/Received 10.10.2021

Рецензовано/Revised 29.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.11.2021 ■

Information about authors

A.S. Suprun, MD, the postgraduate student, Department of Anesthesiology and Intensive Care; Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: suprundr@gmail.com; contact phone: +38 (093) 901-93-88; <https://orcid.org/0000-0002-9768-5952>

V.Y. Lysenko, MD, PhD, professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care; Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: lysenkoprofanest@gmail.com; contact phone: +38 (063) 560-74-69; <https://orcid.org/0000-0001-7311-2765>

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.

A.S. Suprun^{1,2}, V.Y. Lysenko¹

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²Regional Center of Oncology, Kharkiv, Ukraine

Modern methods of anesthesia in oncopulmonology (literature review)

Abstract. This article provides an overview of modern methods of anesthesia and perioperative support in oncopulmonology. Literary sources were searched by journal archives, Medline search electronic database and scientometric databases Scopus and Web of Science, also the Cochrane Library for the last 7 years. The main methods of anesthesiological support in thoracic surgery, modern concepts of perioperative management of patients, the basic prin-

ciples of preventive and multimodal analgesia as components of the protocol of accelerated recovery are considered. The development and introduction of safe and effective methods of patient antinociceptive protection from acute surgical pain in oncopulmonology remain an important problem of anesthesiology.

Keywords: lung cancer; methods of anesthesia; multimodal analgesia; Fast Track Surgery; review

УДК 616-008.82.46-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245572>

Курсов С.В., Никонов В.В., Белецкий А.В., Киношенко Е.И., 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 (литературный обзор с результатами собственных наблюдений, часть 3)

Резюме. Мы представили в этом обзоре результаты экспериментальных и клинических исследований, которые наиболее убедительно демонстрируют место нарушений обмена магния (Mg) в развитии повреждений миокарда, фатальных аритмий и артериальной гипертензии. Мы также осветили вопросы диагностики скрытого дефицита магния в организме и роль дефицита магния в патогенезе кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности и пролапса митрального клапана. Пероральные добавки Mg способствуют снижению среднего артериального давления, периферического сопротивления сосудов и частоты изолированных и залповых желудочковых экстрасистол и приступов неустойчивой желудочковой тахикардии. Ученые обнаружили, что у многих пациентов с сильно выраженным пролапсом митрального клапана уровень Mg в сыворотке крови был низким и прием добавок с Mg приводил к улучшению состояния пациентов. Контроль статуса магниевого обмена в организме не только необходим в условиях интенсивной терапии и стационара в целом, но также актуален в амбулаторной практике. Регулярный прием препаратов Mg или пищевых добавок, содержащих Mg, может существенно улучшить результаты лечения множества заболеваний и предотвратить развитие опасных для организма осложнений. При этом себестоимость магнезиальной терапии является достаточно низкой.

Ключевые слова: магний; дефицит магния; магнезиальная терапия; сердечные аритмии; ишемия и некроз миокарда; артериальная гипертензия; кардиомиопатия; застойная сердечная недостаточность; пролапс митрального клапана; калий; натрий; кальций

Введение

Первые две части обзора были посвящены вопросам содержания магния в организме, его роли в многочисленных процессах обмена веществ, методам определения концентрации магния в биологических жидкостях организма, основным причинам развития гипомagneмизма, оценке роли магния в механизмах защиты организма от повреждения в условиях тяжелого стресса, воспаления, интоксикации.

Целью нового этапа работы является оценка роли магния в защите организма от патологии сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы

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

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

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

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

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

Результаты

На начальном этапе работы кратко представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, которые наиболее убедительно демонстрируют место нарушений обмена магния в развитии повреждений миокарда, фатальных аритмий и артериальной гипертензии.

Мы начинаем эту часть литературного обзора с освещения как будто уже устаревших данных. Однако примечательно, что в прошлом эта информация, на наш взгляд, не была своевременно и полноценно донесена до специалистов по медицине в странах, выросших из бывшего СССР. К тому же до сих пор глубоко впечатляет целенаправленность научной мысли, которая прослеживается в этих исследованиях, а также их высочайшее качество и информативность.

Краткая история начала применения препаратов магния в кардиологии

В 1935 г. научный сотрудник медицинской клиники Германского университета в Праге L. Zwillinger впервые сообщил, что введение магния восстанавливает синусовый ритм у пациентов с тахикардиями, вызванными дигиталисом. Опыты на животных показали эффективность применения магния сульфата для купирования желудочковых аритмий, вызванных передозировкой дигиталиса и строфантина, а также введением солей бария. С тех пор препараты магния широко используются для профилактики и лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. Еще на Всемирном конгрессе по изучению сердечного метаболизма во Фрайбурге в 1973 г. был сделан вывод, что «потеря миокардиального магния может быть основным биохимическим «знаменателем» в развитии некроза миокардиальных волокон различной этиологии, инициируя стереотипное ионное неравновесие, которое включает в себя потерю кардиомиоцитами неорганического фосфора (Ph) и калия (K), а также накопление в них натрия (Na) и кальция (Ca), а введение солей магния (Mg) может иметь прямые профилактические и, возможно, терапевтические эффекты в различных экспериментальных и клинических ситуациях, в ходе которых миокардиальные волокна подвергаются потере Mg или перегрузке Ca вследствие как ишемических, так и других особых метаболических событий» [4, 5].

Роль дефицита магния в патогенезе повреждений миокарда, снижении сократительной функции сердца и развитии аритмий

В работах Fleckenstein и Lebrg исследователи задавались вопросом: все ли изменения содержания электролитов являются просто следствием клеточного повреждения и могут ли некоторые ранние стереотипные отклонения, особенно в отношении катионного электролитного состава живой клетки, способствовать инициированию или прогрессированию клеточного повреждения. Ведь клеточное повреждение и некроз любого органа всегда связаны с глубокими изменениями содержания электролитов в пораженной ткани [4, 6, 7].

В отношении сердца было обнаружено, что экспериментальное повреждение или некроз миокарда может быть вызван либо созданием диетического дефицита K или Mg, либо острой потерей Mg или перегрузкой Ca и что тяжесть сердечных поражений, вызванных другими экспериментальными процедурами, можно увеличить за счет нагрузки Na или введения минералокортикоидов. А уменьшение тяжести повреждений достигается за счет истощения Na или введения солей K или Mg. Накопление внутриклеточного Na постоянно связано с притоком хлора и воды, что приводит к отеку клеток. Было показано, что существенное вмешательство в механизм энергопродукции кардиомиоцитов приводит к потере внутриклеточного Mg и K и накоплению Na и Ca. Эти катионные изменения тесно коррелировали с резким снижением уровня креатинфосфата (КФ), аденозинтрифосфата (АТФ) и гликогена, что приводит к снижению сократимости миокарда. Указанные патологические сдвиги были неспецифическими, поскольку наблюдались в условиях моделирования респираторной гипоксии, ишемии, после введения кардиотоксических субстанций [4, 6, 7].

Установлено, что любое существенное структурное повреждение миокарда, вызванное метаболическими или физическими средствами, неизменно ассоциируется с теми же неспецифическими концентрационными катионными изменениями. Это согласуется с повышенным содержанием Ca и Na в сердцах пациентов, умерших от инфаркта миокарда, и в сердцах экспериментальных животных как после перевязки коронарной артерии, так и после введения кардиотоксических доз катехоламинов или точечного замораживания стенки желудочка. Весьма вероятно, что в гипоксическом миокарде именно электролитный ионный дисбаланс способствует возникновению состояния необратимого нарушения клеточной функции. Эта точка зрения согласуется с хорошо задокументированным наблюдением, что изменения внутриклеточного содержания электролитов, которые включают снижение содержания K и Mg и увеличение Na и Ca, не являются следствием, а скорее представляют фактор, способствующий прогрессированию гипоксической сердечной недостаточности [4].

При моделировании некроза миокарда различными способами — с помощью наложения лигатур на коронарные сосуды, а также с помощью введения кардиотоксических доз изопроterenола, фенилэфрина и эпинефрина — установлено, что потеря Mg из кардиомиоцитов является самым ранним нарушением, которое может возникнуть (в течение 30–60 минут), и что это тесно коррелирует с оценками структурных повреждений. Отток Mg неизменно сопровождается значительным накоплением Ca и Na, причем, если оценивать процентный прирост, то в клетках наиболее значительно возрастает концентрация Ca. Процентные потери K по сравнению с потерями Mg из клеток были незначительными. Примечательно, что содержание K в миокарде оставалось в пределах нормы во всех случаях формирования диссеминированного не-

кроза миокарда. Показана возможность развития миокардиального некроза без перегрузки кардиомиоцитов Са в условиях создания значительного дефицита Mg. Введение же животным аспартата Mg позволяло резко снизить степень тяжести некроза, вызванного изопротеренолом [4, 8, 9]. Обнаружено, что в изолированном перфузируемом сердце крысы присутствие в перфузирующей жидкости Mg^{2+} в концентрации 20 ммоль/л заметно ингибирует распад КФ и АТФ и усиление гликогенолиза, вызванное адреналином. Этот эффект Mg преодолевается повышением внеклеточной концентрации Са. Высокие концентрации Mg в перфузирующих жидкостях приводят к почти полному прекращению сократительной активности сердца, но последующее добавление адреналина восстанавливало сократительную способность миокарда до начального или даже большего уровня, чем в контроле [4, 10].

Аналогично у человека: при исследовании содержания катионов в кардиомиоцитах 167 сердец было показано, что электролитные нарушения имели место не только в случаях острого инфаркта миокарда, но также встречались при развитии острой сердечной недостаточности при другой патологии, например после неэффективной реанимационной акции, в условиях наличия сепсиса и уремии. Изменения во внутриклеточном электролитном составе были одинаковыми: обнаруживалось повышение содержания в кардиомиоцитах Na и Са и уменьшение содержания К и Mg. При остром инфаркте миокарда содержание Mg в зоне формирования некроза было снижено в среднем на 42 %, тогда как в неинфарктных областях того же сердца наблюдалось снижение содержания Mg в среднем на 19 %. Такое снижение было сопоставимо с истощением запасов Mg в случаях внезапной коронарной смерти без выявленного инфаркта. Подчеркнуто, что избирательный дефицит Mg в ишемизированном миокарде predisposes такие сердца к фатальным аритмиям или к развитию более обширных инфарктов у пациентов, переживших острый эпизод [4, 5].

Магний повышает порог фибрилляции желудочков. Инициирование и распространение импульса изменяются за счет уменьшения частоты импульсов из синусового узла, увеличения времени восстановления синусового узла и атриовентрикулярного рефрактерного периода [11, 12]. Эти характерные воздействия на синусовый и атриовентрикулярный узел помещают Mg в группу физиологических антагонистов кальция. Кроме того, Mg влияет на возникновение аритмий, изменяя ранний и поздний потенциалы миокарда желудочков [12–14]. Низкое содержание Mg в кардиомиоцитах связано с дестабилизацией мембран, в то время как высокие концентрации Mg стабилизируют мембрану и, следовательно, обладают антиаритмическими свойствами. В табл. 1 показаны электрофизиологические последствия высоких и низких концентраций магния. Терапевтические стратегии при угрожающих жизни аритмиях в основном изучались в неконтролируемых условиях. Аритмия Torsades de pointes, аритмии, вызванные дигиталисом, мультифокальные предсердные тахикардии, стойкие желудочковые тахикардии или

желудочковые тахикардии после приема антиаритмических препаратов класса III создают сложные методологические проблемы для контролируемых исследований [11].

Таблица 1. Влияние магния на электрические характеристики клеток миокарда [11]

Электрофизиологические эффекты низких концентраций магния	Электрофизиологические эффекты высоких концентраций магния
Снижение потенциала покоя Усиление автоматизма синусового узла Более частые ранние постдеполяризации Расширение комплекса QRS Удлинение интервала QT Аномалии зубца Т, возникновение зубца U Понижение порога для фибрилляции предсердий Понижение порога для фибрилляции желудочков	Снижение автоматизма синусового узла Увеличение времени синоатриальной проводимости Удлинение рефрактерного периода миокарда предсердий и атриовентрикулярного узла Повышение порога для фибрилляции желудочков Снижение индуцированной медикаментами триггерной активности Снижение риска аритмий, связанных с ишемией

Хорошо известная и доказанная эффективность парентерального применения препаратов Mg определяет показания к их назначению при тахикардии Torsades de pointes [15], желудочковых тахикармиях, вызванных дигиталисом [16], при мультифокальной предсердной тахикардии [17], для профилактики аритмий в периоперационном периоде [18–20].

Разумно использовать парентерально препараты Mg при желудочковых аритмиях из-за передозировки нейрорепрессантов [21, 22] или трициклических антидепрессантов [23], при экстренном лечении желудочковых аритмий после введения антиаритмических препаратов III группы (среди которых: амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, азимилид, бретилий) или перед их введением [11, 24, 25] и при рефрактерной фибрилляции желудочков сердца [26, 27].

Возможными показаниями для применения препаратов Mg могут быть мономорфные желудочковые тахикардии [11, 26, 28], мономорфные суправентрикулярные и желудочковые тахикардии, резистентные к аденозину [26, 29, 30], аритмии при сердечной недостаточности и/или приеме диуретиков [11, 26].

Считают, что нет показаний для применения Mg при фибрилляции предсердий и асистолии. Дефицит Mg выявляется примерно у 20 % пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Тем не менее недавно опубликованные исследования не обнаружили никакого эффекта перорального приема Mg на частоту рецидивов фибрилляции предсердий. Поскольку существует ряд признанных препаратов для контроля частоты сердечных сокращений, разработанные методы профилактики и кардиоверсия, многие авторы считают, что использование Mg при фибрилляции предсердий не может быть рекомендо-

вано. Однако, с другой стороны, во множестве публикаций указывается, что применение магния сульфата ($MgSO_4$) способствует уменьшению доз антиаритмических препаратов и ускоряет ликвидацию фибрилляции предсердий [11, 25, 26].

Влияние обмена Mg на течение ишемической болезни сердца (ИБС) изучается уже в течение полувека. Существует множество доказательств того, что значительный процент пациентов с ИБС страдает от дефицита Mg. Магний является сильнодействующим сосудорасширяющим средством, и во время ишемии он оказывает защитное действие на клетки, препятствуя притоку ионов Ca и Na, а также снижает сопротивление сосудов и систолическое артериальное давление [5, 31, 32].

В работе Тео (1991) был проведен систематический анализ всех доступных рандомизированных исследований, в которых пациенты получали либо внутривенное введение Mg, либо иное аналогичное лечение без Mg в кардиологических отделениях нескольких больниц. Число пациентов — 1301. При оценке кратковременной летальности было зарегистрировано 25 (3,8 %) смертей среди 657 пациентов, получавших Mg, и 53 (8,2 %) смерти среди 644 пациентов, которым терапия проводилась без него. Это представляет собой снижение вероятности смерти на 55 % ($p < 0,001$) с 95% доверительным интервалом (ДИ) в диапазоне от примерно одной трети до примерно двух третей. 70 из 648 пациентов, получавших Mg, по сравнению с 109 из 641 контрольной группы имели серьезные желудочковые аритмии, что позволяет предположить, что Mg снижает частоту аритмий, хотя определение варьировало в разных исследованиях. Несмотря на ограниченное число рандомизированных пациентов, этот обзор предполагает, что внутривенная терапия Mg может снизить летальность у пациентов с острым инфарктом миокарда [33].

Woods et al. (1992) провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 2316 пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда, которые получали либо $MgSO_4$ внутривенно (8 ммоль в расчете на Mg в течение 5 минут, а затем 65 ммоль в течение 24 часов), либо физиологический раствор. Первичным критерием оценки являлась 28-дневная летальность, которая была установлена у 99,3 % пациентов. Группы были хорошо сбалансированы по прогностическим факторам. Согласно анализу летальность независимо от причин составила 7,8 % в группе Mg и 10,3 % в группе плацебо ($p = 0,04$). Не было значительных различий между группами по частоте наблюдения сердечных блокад и по использованию антиаритмических препаратов, кардиоверсии или временной электрокардиостимуляции. Инфаркт миокарда был подтвержден у 65 % пациентов в каждой группе, при этом повышение сердечных ферментов было примерно одинаковым. Побочными эффектами лечения Mg были преходящие приливы, связанные со скоростью введения ударной дозы, и повышенная частота синусовой брадикардии ($p = 0,02$). Исследовательские анализы 28-дневной летальности в

подгруппах не выявили каких-либо различий в применении тромболитика или аспирина, в предшествующем лечении бета-блокаторами, антагонистами кальция или диуретиками. Авторами сделан вывод, что внутривенное введение $MgSO_4$ — простое и безопасное лечение, которое может применяться очень широко [34, 35].

Группа Liao (1998) исследовала связь сывороточного уровня Mg и его ежедневного диетического потребления с заболеваемостью ИБС в выборке взрослых среднего возраста ($n = 13\,922$ человека, не имевших исходной ИБС). За 4–7 лет наблюдения у 223 мужчин и 96 женщин развилась ИБС. После корректировки социально-демографических характеристик, анализа антропометрических показателей, учета факта курения, употребления алкоголя, занятий спортом, использования диуретиков, данных определения уровня фибриногена, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, уровней триглицеридов и заместительной гормональной терапии было установлено, что относительный риск развития ИБС по квартилям уровня сывороточного Mg составлял 1,00, 0,92, 0,48 и 0,44 (P для тенденции = 0,009) среди женщин и 1,00, 1,32, 0,95 и 0,73 (P для тенденции = 0,07) среди мужчин. Скорректированный относительный риск ИБС для максимального и самого низкого квартилей потребления Mg составил 0,69 у мужчин (95% ДИ от 0,45 до 1,05) и 1,32 у женщин (95% ДИ от 0,68 до 2,55). Эти данные свидетельствуют о том, что низкая концентрация Mg в сыворотке крови и клетках может способствовать патогенезу коронарного атеросклероза или острого тромбоза [36, 37].

В 2000 г. Shechter описал значительное улучшение функции эндотелия у пациентов со стабильной стенокардией при терапии Mg [38]. В исследовании Satake (2004) было установлено, что Mg вызывает увеличение синтеза простациклина в эндотелии и мышечных клетках сосудистой стенки. Простациклин, который является антагонистом тромбоксана A₂, так как снижает агрегацию тромбоцитов и вызывает вазодилатацию, усиливает антикоагулянтное действие гепарина. Его антиагрегационное действие связано с активацией аденилатциклазы и повышением уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах. Повышение синтеза простациклина под влиянием Mg было дозозависимым в диапазоне создания его концентрации в перфузирующем растворе от 0,3 до 3,0 ммоль/л [39]. Напротив, дефицит Mg приводит к снижению выработки простациклина [40, 41].

Многочисленные исследования показали связь между дефицитом Mg и спазмом коронарных артерий. Магний контролирует перемещение Ca в гладкомышечные клетки, что приводит к сокращению гладких мышц. У собак коронарные артерии, инкубированные в растворах с низким содержанием Mg, предрасположены к вазоспазму. Кроме того, перфузирующий раствор с низким содержанием Mg может значительно увеличить потенциал сократительной реакции на норадреналин как малых, так и крупных артерий. Эксперименты на интактных собаках и изолированных коронарных артериях сви-

ней также показали аналогичные результаты. Низкие уровни эритроцитарного Mg были связаны с вариантной стенокардией у людей, поэтому измерение содержания Mg в эритроцитах полезно для определения риска развития вазоспазма. Guo et al. (2004) оценили внутриклеточный и внеклеточный статус Mg у 12 женщин с вариантной стенокардией и обнаружили, что 24-часовой перерыв во введении Mg в организм и внутриклеточная концентрация Mg в эритроцитах хорошо коррелировали с активностью вариантной стенокардии [42, 43].

Teragawa et al. (2000) продемонстрировали, что инфузия Mg может вызывать неспецифическую базальную коронарную вазодилатацию и подавлять индуцированный ацетилхолином коронарный спазм у пациентов со стенокардией. Инфузия Mg также была эффективна для уменьшения выраженности боли в груди и отклонений сегмента ST во время коронарного спазма. После инфузии Mg процентное изменение диаметра спастических сегментов улучшилось с $-62,8 \pm 2,6 \%$ до $-43,7 \pm 4,7 \%$ ($p < 0,05$) во время коронарного спазма. Эти исследования показывают, что Mg может быть полезным для контроля симптомов у пациентов с вариантной стенокардией [42, 44].

Значительный временной разрыв в публикациях, посвященных использованию $MgSO_4$ у пациентов с острым коронарным синдромом, может быть обусловлен содержанием обзора, представленного в Cochrane Database. В обзоре J. Li et al. (2007) указано, что в некоторых странах Mg вводят внутривенно пациентам с сердечным приступом, чтобы ограничить повреждение сердечной мышцы, предотвратить серьезные аритмии и снизить риск смерти. Появились результаты нескольких небольших исследований, подтверждающих эту практику. Но авторы обзора обнаружили, что результаты других исследований не были опубликованы, хотя они дали отрицательные результаты. Споры разгорелись в 1995 г., когда большое хорошо спланированное исследование с 58 050 участниками не продемонстрировало какого-либо положительного эффекта от внутривенного введения Mg, что противоречит более раннему метаанализу на основе нескольких исследований со значительно меньшим количеством пациентов. Обзор J. Li (2007) включил анализ 26 клинических исследований, в которых пациентам с сердечным приступом случайным образом назначали внутривенное введение Mg или неактивного вещества (плацебо). Их результаты были неоднозначными: внутривенное введение Mg уменьшало частоту серьезных аритмий, но это лечение также увеличивало частоту выраженной гипотензии, брадикардии и приливов. Однако любые очевидные положительные эффекты Mg могли просто отражать различные предубеждения в этих испытаниях. Кроме того, в этих испытаниях не было единообразия в отношении дозировки и сроков внутривенного введения Mg, и в некоторых исследованиях использовались препараты, препятствующие свертыванию крови. Доказательства, полученные в этом обзоре, не поддерживают продолжение внутривенного использования $MgSO_4$ у больных с острым ин-

фарктом миокарда. Для лечения сердечного приступа следует использовать другие, эффективные методы лечения (аспирин, бета-адреноблокаторы) [45].

Поскольку предсердные и желудочковые сердечные аритмии являются одним из наиболее частых ранних осложнений после кардиохирургических операций и служат основной причиной смертности после реваскуляризации сердца, Salaminia et al. (2018), выполнив систематический обзор и метаанализ, оценили влияние введения $MgSO_4$ на частоту сердечных аритмий после реваскуляризации сердца. 22 исследования были отобраны как подходящие для этой работы и включены в окончательный анализ. Общая частота желудочковой аритмии была ниже в группе, получавшей $MgSO_4$, чем в группе плацебо (11,88 против 24,24 %). Такая же тенденция наблюдалась для общей частоты суправентрикулярной аритмии (10,36 % в группе $MgSO_4$ против 23,91 % в группе плацебо). В целом метаанализ показал, что Mg может уменьшать частоту желудочковых и наджелудочковых аритмий по сравнению с плацебо (OR = 0,32; 95% ДИ 0,16–0,49; $p < 0,001$ и OR = 0,42; 95% ДИ 0,22–0,65; $p < 0,001$ соответственно). Анализ подгрупп показал, что влияние Mg на частоту сердечных аритмий не зависело от клинических условий и дозировки Mg. Метаанализ также показал, что не было значительной связи между уменьшением частоты желудочковых аритмий и размером выборки. Результаты этого исследования позволяют предположить, что $MgSO_4$ можно использовать безопасно и эффективно и что он является экономически эффективным способом профилактики многих желудочковых и наджелудочковых аритмий при проведении реваскуляризации сердца [46].

В работе Szapary et al. (2021) проводился тщательный метаанализ эффективности терапии Mg у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI). Последовательный анализ испытаний (TSA) был применен для оценки риска случайной ошибки, связанной с разрозненностью данных. Не было обнаружено более высокого риска развития желудочковых аритмий у пациентов, не получавших Mg. При проведении магнезиальной терапии констатируется достоверное уменьшение фракции сердечного выброса. Зато в группе лечения Mg обнаружилось значительное и достоверное снижение индекса движения стенки зоны инфаркта (Regional wall motion index, детально рассчитываемый с помощью ультразвукового исследования), которое свидетельствовало об уменьшении тяжести миокардиального повреждения [47].

Роль дефицита магния в развитии артериальной гипертензии и эффективность магнезиальной терапии

Артериальная гипертензия остается ведущей сердечно-сосудистой патологией, новые случаи которой ежегодно регистрируют почти у 1 миллиона человек во всем мире. Данные эпидемиологических, наблюдательных и клинических исследований показывают, что диета с высоким содержанием Mg (не менее 500–1000 мг/сутки) способствует снижению ар-

териального давления (АД), но результаты исследований неоднородны [11]. Различия в результатах могут быть обусловлены неоднородностью исследуемой популяции, продолжительностью исследований, использованием сопутствующих лекарств, других питательных веществ и минералов, типом и дозами вводимых солей Mg, уровнем сывороточного и клеточного магния перед лечением, уровнем АД перед лечением, неадекватностью мониторинга лечения, использованием различных методик мониторинга, определением концентрации внутриклеточного Mg в различных клетках, определением содержания Mg в одной порции мочи или 24-часовой экскреции Mg с мочой, а также отсутствием оценки базовой активности ренина в плазме, статуса незаменимых жирных кислот и другими факторами. В большинстве эпидемиологических исследований была показана обратная зависимость между потреблением Mg с пищей и величинами АД [11, 48, 49]. С другой стороны, известны результаты исследований, в которых не обнаружено никаких различий в уровне АД при сравнении больших выборок, когда одни пациенты получали, а другие не получали магниевую терапию. Однако из-за доз Mg, которые были использованы в этих исследованиях энтерально, их нельзя рассматривать в качестве серьезной терапии магнием [50]. К тому же достаточно часто расчет в потреблении Mg ведется не на массу всей молекулы, содержащей Mg, с последующим вычислением содержания в ней Mg и потом содержания Mg в лекарственной форме в миллимолях, а просто на атомную массу магния [51]. Например, если энтерально вводится 400 мг оксида Mg в сутки, это означает, что на самом деле энтерально вводится не 16,66 ммоль Mg ($400 : 24$), а всего 10 ммоль ($400 : 40$). Учитывая тот факт, что усвоение Mg в кишечнике колеблется в пределах 4–15 %, даже в самом лучшем случае такая доза является мизерной. Ведь в сутки организм человека может легко утрачивать до 15 ммоль Mg. В условиях же критических состояний потери Mg возрастают (прим. авторов).

Увеличение дозы энтерально вводимого Mg вдвое приводило к достоверному снижению показателей АД. В исследовании Kawano (1998) 60 пациентов с артериальной гипертензией принимали дважды в сутки по 400 мг оксида Mg в течение 8 недель, что эквивалентно введению 20 ммоль Mg ($800 : 40$). При этом констатировано достоверное снижение уровней АД в амбулаторных, домашних условиях и при работе в офисе: на 3,7/1,7; 2,5/1,4 и на 2,5/1,4 мм рт.ст. (во всех случаях $p < 0,05$). Уровни Mg в сыворотке и моче коррелировали со снижением АД. У пациентов с самым высоким уровнем АД в начале исследования имело место наибольшее снижение АД [52].

В метаанализе Kass (2012), выполненном на основе 114 публикаций, из которых 22 испытания с 23 наборами данных ($n = 1173$) и периодом наблюдения от 3 до 24 недель соответствовали критериям включения, диапазон суточной дозы вводимого Mg колебался в широких пределах: от 112 до 973 мг, а средняя суточная доза в расчете на Mg составила 410 мг (17,1 ммоль). Обнаружено снижение показателей АД под влиянием

магнелиальной терапии. Выраженность гипотензивного эффекта четко нарастала вместе с увеличением дозы вводимого магния. Объединенный расчет, произведенный на основе результатов всех исследований, показал снижение систолического АД на 3–4 мм рт.ст. и снижение диастолического АД на 2–3 мм рт.ст. Добавки Mg приводили к небольшому, но клинически значимому снижению показателей АД [53].

В метаанализе Rosanoff (2013) на основании наблюдений из 7 исследований оценивался эффект магниевой терапии у 135 пациентов с артериальной гипертензией с начальным уровнем систолического АД не меньше 155 мм рт.ст., которые непрерывно в течение не менее 6 месяцев принимали антигипертензивные препараты. После этого делался 2-недельный перерыв для «вымывания» их из организма. Под влиянием введения Mg среднее изменение систолического АД составило $-18,7$ мм рт.ст. (95% ДИ от $-14,95$ до $-22,45$) ($p < 0,0001$), и величина критерия оценки эффекта (d Коэна = 1,19) указала на очень значимый эффект. Диастолическое АД уменьшилось в среднем на 10,9 мм рт.ст. Таким образом, единообразная подгруппа, сформированная на основании данных семи исследований, показала сильный эффект лечения Mg при артериальной гипертензии [54].

Han et al. (2017) провели систематический поиск с октября 1951 по июнь 2016 года. В проспективных когортных исследованиях представлены оценки эффекта с 95% ДИ для артериальной гипертензии более чем в двух категориях потребления Mg с пищей и/или концентрации Mg в сыворотке крови. Для объединения оцененных эффектов использовались модели случайных эффектов. Метаанализ, выполненный на основании данных 180 566 участников с 20 119 случаями артериальной гипертензии показал, что ежедневное дополнительное потребление Mg в количестве 100 мг (4,17 ммоль) было связано со снижением риска гипертензии на 5 % ($OR = 0,95$; 95% ДИ 0,90–1,00). Связь концентрации Mg в сыворотке с риском гипертензии была незначительной ($OR = 0,91$; 95% ДИ 0,80–1,02) [55].

В работе Yanti (2019) спектрофотометрически определяли содержание Mg в сыворотке крови у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на заместительной почечной терапии. Обнаружена значимая отрицательная корреляция уровня сывороточного Mg и показателя систолического АД с величиной коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ) = 0,737, а также отрицательная корреляция уровня Mg и показателя диастолического АД с величиной коэффициента корреляции Пирсона (r) = $-0,457$ [56].

Последний опубликованный метаанализ Rosanoff (2021) показывает многообещающие, но противоречивые результаты. Данные 49 исследований, посвященных эффективности перорального приема препаратов Mg при артериальной гипертензии, были разделены на 4 группы. Среди них: пациенты с нелеченой артериальной гипертензией, пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, пациенты с контролируемой артериальной гипертензией, группа

контроля с отсутствием артериальной гипертензии. У пациентов с нелеченой гипертензией пероральный прием Mg ассоциировался с достоверным снижением показателей АД, если его суточная доза была не меньше 600 мг (25 ммоль). Напротив, при неконтролируемой гипертензии эффективными оказались все дозы вводимого энтерально Mg — от 10 до 25 ммоль. При контролируемой артериальной гипертензии дополнительный пероральный прием Mg не приводил к достоверному улучшению, даже при увеличении дозы вводимого магния. У пациентов, которые не страдали артериальной гипертензией, снижения АД при приеме препаратов Mg не обнаружено [57].

Диагностика дефицита магния в организме

Последние обстоятельства позволяют предположить, что к развитию артериальной гипертензии особенно склонны пациенты, имеющие дефицит Mg в организме. Он может быть весьма значительным и формироваться в течение длительного времени. Поскольку большинство исследователей утверждают, что концентрация Mg в плазме крови, и даже в эритроцитах, совершенно не отражает его дефицит в организме, весьма актуальными становятся тесты для выявления скрытой недостаточности магния. DiNicolantonio (2017) считает, что уровень Mg в сыворотке крови $< 0,82$ ммоль/л (2,0 мг/дл) при 24-часовой экскреции Mg с мочой 40–80 мг/день с большой вероятностью указывает на дефицит магния. Добавление Mg рекомендовано субъектам, у которых наблюдаются симптомы, отражающие дефицит Mg, если его уровень в сыворотке крови ниже 0,9 ммоль/л, а уровень Mg менее 0,8 ммоль/л требует обязательного назначения магния [58]. Уровни Mg в сыворотке крови и суточных образцах мочи могут быть нормальными, поэтому в случае сомнений следует рассмотреть возможность парентерального введения Mg с оценкой его последующей задержки в организме [59]. О наличии гипомagneмии могут свидетельствовать следующие клинические симптомы: аритмии (вызванные перевозбуждением сердца из-за повышенной предрасположенности к деполяризации, особенно Torsades de pointes или желудочковая тахикардия с удлинением интервала QT), тахикардия, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана, депрессия, психотическое поведение, судороги, головные боли (мигрень), катаракта, снижение слуха, остеопороз, кальцификация мягких тканей, резистентность к паратиреоидному гормону и нарушение высвобождения/функции паратиреоидного гормона, подавленный иммунный ответ, внезапная сердечная смерть.

Потенциальные проявления дефицита магния: тревожность, агрессивность, раздражительность, спутанность сознания, дезориентация, головокружение, атаксия, болезненные спазмы мышц рук и ног, подергивание лицевых мышц в ответ на постукивание по области лицевого нерва (симптом Хвостека), фасцикуляции (кратковременные спонтанные сокращения, затрагивающие небольшое количество мышечных воло-

кон, часто вызывающие движение под кожей), тремор, гиперрефлексия, мышечная слабость, гипералгезия в результате снижения порога ноцицепции, тиннитус (шум в ушах, особенно часто манифестирующий после приема фуросемида), снижение чувствительности к витамину D [58–60].

Торрен предположил, что если менее 70 % от 30 мг-экв ($24 : 2 \times 30 = 360$ мг) до 40 мг-экв ($24 : 2 \times 40 = 480$ мг) парентерального Mg, введенного взрослому в течение часа, выводится в течение следующих 16 часов, это может указывать на дефицит магния. Другими словами, если вы вводите около 400 мг Mg внутривенно в течение 1 часа и если 70 % или более от этой дозы (то есть 280 мг или более) не выводится с мочой в течение следующих 16 часов, то это, вероятно, указывает на дефицит Mg в организме даже при наличии нормального уровня Mg в сыворотке крови. 360 мг Mg содержится в 7,2 мл 25% раствора магния сульфата (MgSO_4). 400 мг Mg содержится в 8 мл 25% раствора MgSO_4 . 480 мг Mg содержится в 9,6 мл 25% раствора MgSO_4 . Важным недостатком этого теста является то, что у пациентов с повреждением почек, у которых много Mg может выделяться с мочой, и в сыворотке крови, как правило, концентрация Mg бывает нормальной, и наличие дефицита Mg в других тканях обнаружить невозможно [58].

Было отмечено, что у здоровых субъектов удержание Mg в организме при внутривенном введении MgSO_4 составляет от 2 до 8 % [61]. Подтверждением этих результатов является другое исследование, в котором было обнаружено, что среднее удержание Mg при внутривенном введении составляет 6,3 % у здоровых пациентов в возрасте 18–66 лет. Большой процент пациентов, которые считаются здоровыми, могут иметь дефицит магния. Основываясь на этих результатах, удержание внутривенной нагрузки Mg выше 27,5 % с большой вероятностью указывает на дефицит Mg в организме. Фактически одно исследование с участием здоровых пациентов выявило 6% 24-часовую задержку Mg после внутривенной нагрузки у молодых людей, но 28% задержку у пожилых людей, что свидетельствует о том, что большой процент пожилого населения испытывает дефицит магния [58, 62, 63]. Авторы исследований пришли к выводу, что у многих из этих условно здоровых пожилых людей присутствовал значительный субклинический дефицит Mg, не обнаруживаемый с помощью определения содержания Mg в сыворотке крови. Ежедневные пероральные добавки Mg повысили содержание Mg в организме, а также улучшили функцию почек [63]. Если использовать оценку 2 SD (2 сигм) выше среднего значения удержания Mg после внутривенного введения у здоровых молодых пациентов, то у пожилых высокий уровень удержания Mg составит примерно 28 %. Это говорит о том, что около половины всех пожилых пациентов могут иметь скрытый дефицит Mg и связанные с этим дефицитом субклинические или значимые клинические нарушения [58, 62].

В исследовании Uğurlu (2016) у больных сахарным диабетом после 24-часового сбора мочи и определе-

ния исходной экскреции Mg внутривенно в 5% растворе декстрозы вводился $MgSO_4$ из расчета 0,2 мг-экв/кг элементарного Mg (0,1 ммоль/кг) в течение 4 часов ($\approx 0,05$ мл 25% раствора $MgSO_4$ /кг). Также определялись уровень креатинина в суточной моче до и после нагрузки Mg и содержание Mg в эритроцитах. Удержание Mg в организме рассчитывали по формуле:

$$\text{удержание магния} = \left(1 - \frac{(A - (BC))}{D}\right) \times 100,$$

где A — количество магния в суточной моче после внутривенной нагрузки $MgSO_4$;

B — соотношение Mg/креатинин суточной мочи перед введением $MgSO_4$;

C — уровень креатинина в суточной моче после внутривенной нагрузки $MgSO_4$;

D — общее количество введенного магния.

Уровень удержания Mg > 50 % указывает на его дефицит в организме.

На возможный дефицит Mg указывает уровень его удержания в пределах 25–50 %.

Нормальное содержание Mg в организме ассоциировано с уровнем его удержания < 25 % [64, 65]. Таким образом, очевидно, что наличие дефицита Mg в организме значительно проще заподозрить, чем диагностировать.

Механизмы снижения сосудистого тонуса под влиянием магния

Один из механизмов, с помощью которого Mg способствует снижению АД, заключается в том, что он действует как естественный блокатор Са-каналов. Магний конкурирует с Na за участки связывания на гладкомышечных клетках сосудов, увеличивает количество простагландина E, действуя кооперативно с калием, вызывает эндотелиально-зависимую вазодилатацию, устраняет эндотелиальную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, снижает уровень внутриклеточного Са и Na. Магний более эффективно снижает АД при введении в виде своих нескольких химических соединений, а также в сочетании с K и Са, чем при ограничении введения последних [66–68].

Магний также является важным кофактором фермента дельта-6-десатуразы, который ограничивает скорость превращения линолевой кислоты в гамма-линолевую кислоту. Гамма-линолевая кислота, в свою очередь, удлиняет форму дигомо-гамма-линоленовой кислоты, которая является предшественником простагландина E1 (PGE1), обладающего сосудорасширяющим действием и ингибирующего агрегацию тромбоцитов. Низкий уровень Mg приводит к недостаточному синтезу PGE1, способствуя сужению сосудов и повышению АД. Помимо сосудистого тонуса, Mg регулирует количество внутриклеточного Са, Na, K и pH, а также массу миокарда левого желудочка, чувствительность к инсулину и артериальную податливость. Магний подавляет активность циркулирующей в крови $Na^+ - K^+ - ATP$ азы, что также уменьшает сосудистый тонус [66, 69, 70].

Ионная гипотеза артериальной гипертензии и других метаболических расстройств, разработанная L. Resnick (1999), характеризуется следующими положениями:

1) увеличение количества свободного внутриклеточного Са и уменьшение количества свободного внутриклеточного Mg определяют степень вазоконстрикции или расширения сосудов;

2) повышенный уровень глюкозы и холестерина липопротеидов низкой плотности повышает уровень внутриклеточного Са и/или снижает уровень внутриклеточного Mg в гладкомышечных клетках сосудов;

3) артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа ассоциированы с повышенным содержанием внутриклеточного Са и снижением внутриклеточного Mg, и их тяжесть уменьшается вместе со снижением массы тела;

4) снижение массы тела также способствует снижению уровня внутриклеточного Са;

5) гормоны, способствующие увеличению реабсорбции Са в кишечнике, такие как паратиреоидный гормон (ПТГ) и 1,25-витамин D, являются вазоактивными и способствуют поглощению Са гладкомышечными клетками сосудов и кардиомиоцитами.

ПТГ способствует увеличению канальцевой реабсорбции Са, экскреции фосфатов почками, а также увеличивает кишечную абсорбцию кальция (путем индукции синтеза кальцитриола). Результатом действия ПТГ является повышение концентрации Са в плазме крови и снижение содержания Са в костях (демине- рализация костного матрикса), снижение содержания фосфатов в плазме крови;

6) чем выше концентрация ПТГ, тем больше выражены расстройства сосудистого тонуса, и чем больше снижение ПТГ и 1,25-витамина D, тем больше снижение АД;

7) люди с чувствительной к поваренной соли и чувствительной к Са артериальной гипертензией имеют повышенный уровень внутриклеточного Са, ПТГ и 1,25-витамина D, но низкий уровень внутриклеточного Mg;

8) диетические добавки, содержащие Са, могут способствовать снижению АД; увеличению реабсорбции Са в кишечнике способствует глюкоза;

9) диетические добавки, содержащие K, снижают экскрецию Са с мочой и уровень 1,25-витамина D в плазме;

10) потребление Mg снижает накопление Са в тканях; повышенное потребление Mg, K и Са с сопутствующим снижением потребления Na может снизить АД более эффективно, чем изменение приема любого отдельного элемента [71–73].

Роль дефицита магния в формировании кардиомиопатии

Дефицит Mg считается причиной кардиомиопатии как в опытах на животных, так и в исследованиях с участием людей [74]. В моделях на животных, получавших диету с дефицитом Mg, развилась кардиомио-

патия с очагами некроза миокарда, кальцификации и умеренной мононуклеарной и гигантоклеточной инфильтрации. Кроме того, у хомяков, получавших нифедипин, наблюдалось дозозависимое уменьшение количества и диаметра очагов поражения, в то время как у хомяков, получавших дигоксин, имело место дозозависимое увеличение количества и диаметра очагов. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что поражения являются следствием перегрузки кардиомиоцитов Са и увеличения содержания Na в миокарде из-за ингибирования $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ в условиях дефицита Mg [75]. В другом исследовании хомяки, получавшие либо диету с дефицитом Mg, либо идентичную диету с добавлением 100 ммоль/кг MgCl_2 , оказались более уязвимыми к вызванному ишемией повреждению сердца при дефиците Mg. Высвобождение катехоламинов было значительно более высоким в процессе умерщвления животных, у которых создавался дефицит Mg в организме. Было обнаружено, что пагубный эффект избытка катехоламинов и дефицита Mg синергичен для миокарда. У кроликов добавление Mg снижает ультраструктурные повреждения миокарда, вызванные инъекцией адреналина, без влияния на изменения во внутриклеточном распределении Са, вызванные адреналином. Исследования на людях также подтверждают роль дефицита Mg в формировании кардиомиопатии. У пациентов с гиперпаратиреозом может проявляться кардиомиопатия, которая поддается лечению добавками магния. Кардиомиопатия и дефицит Mg часто наблюдаются у пациентов с высоким потреблением алкоголя. Кроме того, люди, живущие в экваториальных районах, где вода и пищевые продукты содержат низкое количество Mg, и те, кто придерживается диеты, употребляя очень пресную воду с дефицитом Mg, имеют повышенный риск развития спонтанного эндомикардиального фиброза [75–77]. В исследовании Liu (2021) у мышей, получавших диету с низким содержанием Mg, его концентрация в сыворотке крови колебалась в пределах $0,38 \pm 0,03$ ммоль/л против $1,14 \pm 0,03$ ммоль/л у животных с нормальным питанием. Клеточный АТФ был значительно снижен в сердцах животных с низким содержанием Mg. У мышей с гипомagneмией обнаружены признаки расширения сердца и диастолической дисфункции. Изменения сопровождались митохондриальной дисфункцией с гиперпродукцией в митохондриях активных форм кислорода. Все эти изменения нормализовались при восполнении запасов Mg [74].

Роль дефицита магния в патогенезе хронической сердечной недостаточности

Дефицит Mg обычно обнаруживается у пациентов с застойной сердечной недостаточностью из-за различных механизмов. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью может наблюдаться повышенная экскреция Mg с мочой, вторичная по отношению к снижению канальцевой абсорбции Mg в результате увеличения объема внеклеточной жидкости и эффектов вторичного гиперальдостеронизма

[42, 78, 79]. Лекарства, такие как диуретики и дигоксин, также могут усугубить проблему и уменьшить канальцевую реабсорбцию Mg. Гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы может еще больше повышать уровень альдостерона в организме, усугубляя состояние дефицита Mg через вытеснение его вместе с K^+ из организма. Кроме того, было показано, что высокий уровень норадреналина при сердечной недостаточности снижает уровень Mg за счет увеличения в крови количества жирных кислот. У пациентов с сердечной недостаточностью гипомagneмием также предрасполагает к гипокалиемии, что увеличивает вероятность развития желудочковых аритмий и гемодинамических нарушений. Наконец, истощение Mg может ухудшить сократимость сердца, усилить сужение сосудов и истощить запасы сердечной энергии [78–80]. Было показано, что дефицит Mg ухудшает клинические исходы у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. У пациентов с нормальным и низким уровнем магния 2-летняя выживаемость составила 61 и 42 % соответственно. Высказано предположение, что гипомagneмием приводит к смерти из-за желудочковых аритмий [81]. Поскольку электролитные нарушения являются частым и потенциально опасным осложнением у пациентов с сердечной недостаточностью, Mg, вероятно, улучшает исходы у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, предотвращая желудочковые аритмии. Исследован эффект перорального приема Mg в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании с участием 21 пациента со стабильной застойной сердечной недостаточностью, вторичной по отношению к ишемической болезни сердца, который длительное время получал петлевые диуретики. Обнаружено, что пероральная добавка Mg способствовала снижению среднего АД, периферического сопротивления сосудов и частоты изолированных и залповых желудочковых экстрасистол и приступов неустойчивой желудочковой тахикардии [82, 83]. Обнаружено, что дефицит микронутриентов является независимым прогностическим фактором низкого качества жизни, связанного со здоровьем, и сокращает выживаемость у пациентов с сердечной недостаточностью без сердечных приступов [84].

Дефицит магния и пролапс митрального клапана

В исследовании Licholdziejewska (1997) сравнивались уровни Mg в сыворотке у 141 пациента с выраженной клинически значимой симптоматикой пролапса митрального клапана и у 40 здоровых людей. Группа обнаружила, что у многих пациентов с сильно выраженным пролапсом митрального клапана уровень Mg в сыворотке крови был низким и прием добавок Mg приводил к улучшению состояния пациентов. Ослабляется выраженность таких симптомов, как боль в груди, одышка, слабость, сердцебиение и беспокойство. Обнаруживается уменьшение экскреции катехоламинов и их метаболитов с мочой [85].

Механизм пролапса митрального клапана до конца не выяснен. Однако было высказано предположе-

ние, что дефицит Mg связан с синдромом пролапса митрального клапана. В исследовании, сравнивавшем 49 субъектов с пролапсом митрального клапана с лицами того же возраста и пола без пролапса митрального клапана, было обнаружено, что обе группы имеют аналогичный уровень Mg в сыворотке крови. Однако у субъектов с пролапсом митрального клапана уровень Mg в лизате лимфоцитов был ниже. Авторы исследования предположили, что дефицит Mg, обнаруженный в лимфоцитах, может играть роль в пролапсе митрального клапана [86].

Идиопатический пролапс митрального клапана представляет собой систолическое смещение одной или обеих створок митрального клапана в левое предсердие с митральной регургитацией или без нее. Это одна из наиболее распространенных форм сердечных аномалий среди молодых людей, особенно женщин. Пролапс митрального клапана обычно считают доброкачественным заболеванием, даже способным к самоликвидации. В меньшинстве случаев пролапс митрального клапана может predispose к осложнениям. Данные свидетельствуют об аутосомно-доминантном наследовании IMVP, которое проявляет пенетрантность как по полу, так и по возрасту, с переменной экспрессией и генетической гетерогенностью. Пролапс митрального клапана, по-видимому, является одной из форм или аспектов скрытой тетании из-за дефицита магния. Распространенность, латентный характер и симптоматика этих двух состояний очень схожи. Поскольку дефицит Mg может индуцировать фиброз и нарушения синтеза коллагена, он также может быть и причиной дискинезии митрального клапана. Дефицит Mg является частью картины метаболических расстройств, нарушений иммунной и вегетативной нервной системы, сердечных аритмий и тромбоэмболических осложнений. Лабораторная оценка при обнаружении пролапса митрального клапана должна включать определение концентрации Mg в плазме крови, в эритроцитах, уровень кальциемии и кальциурии, а также определение суточной магнезиурии [87].

Выводы

Представленный материал убедительно демонстрирует актуальность широкого использования магнезиальной терапии у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Контроль статуса магниевого обмена в организме не только необходим в условиях интенсивной терапии и стационара в целом, но также актуален в амбулаторной практике. Регулярный прием препаратов магния или пищевых добавок, содержащих в основном магний, может существенно улучшить результаты лечения множества заболеваний и предотвратить развитие опасных для организма осложнений. При этом себестоимость магнезиальной терапии является достаточно низкой.

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

Список литературы

1. Zwillinger L. On Magnesium's Effects on the Heart. *Klin. Wochenschr.* 1935. 14. 1429-33.
2. Rothberger C.J., Zwillinger L. Über die Wirkung von Magnesium auf die Strophantin- and Barium-Tachykardie. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1936. 181. 301-16.
3. Zwillinger L. Magnesium Sulfate in Paroxysmal Tachycardia. *JAMA.* 1939. 112(13). 1281. DOI: 10.1001/jama.1939.02800130065025.
4. Lebr D. Magnesium and Cardiac Necrosis [Internet] *Magnesium-Bulletin 1 a/1981* [New York Medical College, Westchester County Medical Center, Valhalla, New York] [cited 10 Aug 2021] 1981. P. 178-91. Available from: http://www.magnesium-ges.de/jdownloads/Literatur/Lehr_%20D./lehr_1981_magnesium_and_cardiac_necrosis_449.pdf
5. *Antiarrhythmic Drugs. Mechanisms of Antiarrhythmic and Proarrhythmic Actions.* Editors: G. Breithardt, M. Borggrefe, J.A. Camm, M. Shenasa. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 1995. 410 p. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-85624-2#toc>
6. Fleckenstein A. Specific Pharmacology of Calcium in Myocardium, Cardiac Pacemakers, and Vascular Smooth Muscle. *Annu Rev. Pharmacol. & Toxicol.* 1977. 17. 149-66. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.pa.17.040177.001053>
7. Fleckenstein A. Metabolic Factors in the Development of Myocardial Necrosis and Microinfarcts. *Triangle.* 1975. 14(1). 27-36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1162727/>
8. Blaiklock R.G., Lukacs A.B., Hirsh E., Lebr D. About the Mechanism of Epinephrine Induced Myocardial Necrosis. *Pharmacologist.* 1980. 22. 270.
9. Brandt G., Dörfelt H.J. Postmortale Magnesiumkonzentrationen im Herz und Skelettmuskel. *Leber, Mark und Rinde des Gehirns bei verschiedenen Grunderkrankungen des Menschen: Krankenhaussarzt.* 1978. 51. 418-21.
10. Levin R.M., Haugaard N., Hess M.E. Opposing Actions of Calcium and Magnesium Ions on the Metabolic Effects of Epinephrine in Rat Heart. *Biochem. Pharm.* 1976. Sep. 01. 25(17). 1963-9. DOI: 10.1016/0006-2952(76)90051-4
11. Stühlinger H.G. Magnesium in Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical and Basic Cardiology.* 2002. 5(1). 55-9. Available from: <https://www.kup.at/kup/pdf/1047.pdf>
12. Stark G., Stark U., Tritthart H.A. Modulation of Cardiac Impulse Generation and Conduction by Nifedipine and Verapamil Analyzed by a Refined Surface ECG Technique in Langendorff Perfused Guinea Pig Hearts. *Basic. Res. Cardiol.* 1988. Mar-Apr. 83(2). 202-12. DOI: 10.1007/BF01907274
13. Kulick D.L., Hong R., Ryzen E., Rude R.K., Rubin J.N., Elkayam U. et al. Electrophysiologic Effects of Intravenous Magnesium in Patients with Normal Conduction Systems and no Clinical Evidence of Significant Cardiac Disease. *Am. Heart J.* 1988. Feb. 115(2). 367-73. DOI: 10.1016/0002-8703(88)90483-8
14. DiCarlo L.A. Jr, Morady F., de Buitelir M., Krol R.B., Schurig L., Annesley T.M. Effects of Magnesium Sulfate on Cardiac Conduction and Refractoriness in Humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986. Jun. 7(6). 1356-62. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80157-7
15. Cohagan B., Brandis D. Torsade de Pointes [Internet] *StatPearls* [Last Update: August 11, 2021] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459388/>

16. Rehman R., Hai O. Digitalis Toxicity [Internet] StatPearls [Last Update: July 17, 2021] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459165/>
17. Custer A.M., Yelamanchili V.S., Lappin S.L. Multifocal Atrial Tachycardia [Internet] StatPearls [Last Update: July 22, 2021] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459152/>
18. Lorentz M.N., Vianna B.S.B. Cardiac Dysrhythmias and Anesthesia. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2011. Dec. 61(6). 798-813. Available from: <https://www.scielo.br/j/rba/a/9WXDXZpNRdnNYbxjFs4Phsz/?format=pdf&lang=en>
19. Manrique A.M., Arroyo M., El Khoudary S.R., Colvin E., Lichtenstein S., Chrysostomou C. et al. Magnesium Supplementation during Cardiopulmonary Bypass to Prevent Junctional Ectopic Tachycardia after Pediatric Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2010. Jan. 139(1). 162-9. e2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522309010216>
20. Shiga T., Wajima Z. Magnesium Prophylaxis for Arrhythmias after Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Medicine.* 2004. Sep. 01. 117. 325-33. Available from: https://ssl.rima.org/web/medline_pdf/AmJMed_%20325.pdf
21. Lim A.K.H., Azraai M., Pham J.H., Looi W.F., Wirth D., Ng A.S.L. et al. Severe Tachycardia Associated with Psychotropic Medications in Psychiatric Inpatients: A Study of Hospital Medical Emergency Team Activation. *Journal of Clinical Medicine.* 2021. Apr. 06. 10. 1534-45. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm10071534>
22. Stoner S.C. Management of Serious Cardiac Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *Ment. Health Clin.* 2017. Nov. 7(6). 246-54. DOI: 10.9740/mhc.2017.11.246
23. Emamhadi M., Mostafazadeh B., Hassanijirdehi M. Tricyclic Antidepressant Poisoning Treated by Magnesium Sulfate: a Randomized, Clinical Trial. *Drug. Chem. Toxicol.* 2012. Jul. 35(3). 300-3. DOI: 10.3109/01480545.2011.614249
24. Соловьян А.Н., Михалева Т.В., Михалев К.А. Классификация и механизмы действия антиаритмических препаратов. *Ліки України.* 2015. (4). 12-20. Available from: https://www.health-medic.com/articles/liki_ukr/2015-06-24/lec_1.pdf
25. Sleswijk M.E., Tulleken J.E., Van Noord T., Meertens J.H.J.M., Ligtenberg J.J.M., Zijlstra J.G. Efficacy of Magnesium-Amiodarone Step-Up Scheme in Critically Ill Patients with New-Onset Atrial Fibrillation: A Prospective Observational Study. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2008. Jan. 23(1). 61-6. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/5531064>
26. Baker W.L. Treating Arrhythmias with Adjunctive Magnesium: Identifying Future Research Directions. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy.* 2017. Apr. 3(2). 108-17. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcvp/article/3/2/108/2669829>
27. Allegra J., Lavery R., Cody R., Birnbaum G., Brennan J., Hartman J. et al. Magnesium Sulfate in the Treatment of Refractory Ventricular Fibrillation in the Prehospital Setting. *Resuscitation.* 2001. Jun. 49(3). 245-9. DOI: 10.1016/s0300-9572(00)00375-0
28. Ho K.M. Intravenous Magnesium for Cardiac Arrhythmias: Jack of all Trades. *Magnesium Research.* 2008. Mar. 21(1). 65-8. Available from: https://www.jle.com/en/revues/mrh/e-docs/intravenous_magnesium_for_cardiac_arrhythmias_jack_of_all_trades_277381/article.phtml
29. Neiger J.S., Gupta A., Halleran S.M., Trohman R.G. Magnesium Sensitive, Adenosine Resistant, Repetitive Monomorphic Ventricular Tachycardia. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 2009. Dec. 32(12). e28-30. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2009.02527.x
30. Trappe H.J. Treating Critical Supraventricular and Ventricular Arrhythmias. *Journal Emerg. Trauma Shock.* 2010. Apr-Jun. 3(2). 143-52. DOI: 10.4103/0974-2700.62114
31. Smetana R., Stihlinger G., Kiss K., Glogar D.H. Intravenous Magnesium Sulphate in Acute Myocardial Infarction — Is the answer “MAGIC”? *Magnesium Research.* 2003. Mar. 16(1). 63-9. Available from: https://www.jle.com/en/revues/mrh/e-docs/intravenous_magnesium_sulphate_in_acute_myocardial_infarction_is_the_answer_magic_260690/article.phtml
32. Rasmussen H.S., Larsen O.G., Meier K., Larsen J. Hemodynamic Effects of Intravenously Administered Magnesium on Patients with Ischemic Heart Disease. *Clin. Cardiol.* 1988. Dec. 11(12). 824-8. DOI: 10.1002/clc.4960111205
33. Teo K.K., Yusuf S., Held P.H., Peto R. Effects of Intravenous Magnesium in Suspected Acute Myocardial Infarction: Overview of Randomised Trials. *BMJ.* 1991. Dec. 14. 03(6816). 1499-1503. DOI: 10.1136/bmj.303.6816.1499
34. Woods K.L., Fletcheer S., Foffe C., Haider Y. Intravenous Magnesium Sulphate in Suspected Acute Myocardial Infarction. Results of the Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet.* 1992. Jun. 27. 339(8809). 1553-8. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91828-v
35. Семиголовский Н.Ю. Калий, магний и летальность кардиологических больных. *Трудный пациент.* 2014. (7). 32-6. Available from: <https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2014/09/TP-7-2014.pdf>
36. Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is Low Magnesium Concentration a Risk Factor for Coronary Heart Disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. Heart J.* 1998. Sep. 136(3). 480-90. DOI: 10.1016/s0002-8703(98)70224-8
37. Вдовиченко В.П., Гончарук В.В., Коршак Т.А., Бронская Г.М. Препараты калия/магния: рациональные основы применения в клинике. *Медицинские новости.* 2016. (11). 8-10. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/preparaty-kaliya-magniya-ratsionalnye-osnovy-primeneniya-v-klinike>
38. Shechter M., Sharir M., Labrador M.J., Forrester J., Silver B., Bairey Merz C.N. Oral Magnesium Therapy Improves Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2000. Nov. 7. 102(19). 2353-8. DOI: 10.1161/01.cir.102.19.2353
39. Satake K., Lee J.-D., Shimizu H., Uzui H., Mitsuke Y., Yue H. et al. Effects of Magnesium on Prostacyclin Synthesis and Intracellular Free Calcium Concentration in Vascular Cells. *Magnesium Research.* 2004. Mar. 17(1). 20-7. Available from: https://www.jle.com/en/revues/mrh/e-docs/effects_of_magnesium_on_prostacyclin_synthesis_and_intracellular_free_calcium_concentration_in_vascular_cells_262005/article.phtml
40. Shechter M. Magnesium and Cardiovascular System. *Magnesium Research.* 2010. Jun. 23(2). 60-72. Available from: https://www.jle.com/en/revues/mrh/e-docs/magnesium_and_cardiovascular_system_285054/article.phtml
41. Василевский И.В. Новая форма адьювантной терапии в клинической медицине. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2018. (1). 70-8. Available from: <https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=rm&ogbl#inbox/FMfcgzGkZstnWRhQkTgpFcLsvmwxNrpj?projector=1&messagePartId=0.2>

42. DiNicolantonio J.J., Liu J., O'Keefe J.H. Magnesium for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease [Internet] *BMJ: Open Heart*. 2018. 5. e000775. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000775
43. Guo H., Cheng J., Lee J.D., Ueda T., Shan J., Wang J. Relationship between the Degree of Intracellular Magnesium Deficiency and the Frequency of Chest Pain in Women with Variant Angina. *Herz*. 2004. May. 29(3). 299-303. DOI: 10.1007/s00059-003-2471-2
44. Teragawa H., Kato M., Yamagata T., Matsuura H., Kajiyama G. The Preventive Effect of Magnesium on Coronary Spasm in Patients with Vasospastic Angina. *Chest*. 2000. Dec. 118(6). 1690-5. DOI: 10.1378/chest.118.6.1690
45. Li J., Zhang Q., Zhang M., Egger M. Intravenous Magnesium for Acute Myocardial Infarction (Review) [Internet] *Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. Is. 2. Article: CD002755. DOI: 10.1002/14651858.CD002755.pub2
46. Salaminia S., Sayehmiri F., Angha P., Sayehmiri K., Mote-dayen M. Evaluating the Effect of Magnesium Supplementation and Cardiac Arrhythmias after Acute Coronary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018. Jun 28. 18. Article 129. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-018-0857-6>
47. Szapary L.B., Szakacs Z., Farkas N., Schonfeld K., Babocsay D., Gajer M. et al. The Effect of Magnesium on Reperfusion Arrhythmias in STEMI Patients, Treated with PPCI. A Systematic Review with a Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Frontiers Cardiovasc Med*. 2021. Jan. 11. 7. 608193. DOI: 10.3389/fcvm.2020.608193
48. Jee H.L., Miller E.R., Guallar E., Singh V.K., Appel L.J., Klag M.J. The Effect of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am. J. Hypertens*. 2002. Aug. 15(8). 691-6. DOI: 10.1016/s0895-7061(02)02964-3.
49. Touyz R.M. Role of Magnesium in the Pathogenesis of Hypertension. *Mol. Aspects Med*. 2003. Feb-Jun. 24(1-3). 107-36. DOI: 10.1016/s0098-2997(02)00094-8
50. Skrzek A., Stolarz-Skrzypek K., Kocek M., Czarnecka D. Magnesium Supplementation in Patients with Hypertension. *Przegl. Lek*. 2016. 73(6). 368-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668203/>
51. Zhang X., Li Y., Del Gobbo L.C., Rosanoff A., Wang J., Zhang W. et al. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure. A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*. 2016. Jul. 11. 68. 324-33. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664>
52. Kawano Y., Matsuoka H., Takishita S., Omae T. Effects of Magnesium Supplementation in Hypertensive Patients Assessment by Office, Home, and Ambulatory Blood Pressures. *Hypertension*. 1998. Aug. 32(2). 260-5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.32.2.260>
53. Kass L., Weekes J., Carpenter L. Effect of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: a Meta-Analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012. Feb. 08. 66. 411-8. Available from: <https://www.nature.com/articles/ejcn20124>
54. Rosanoff A., Plesset M.R. Oral Magnesium Supplements Decrease High Blood Pressure (SBP > 155 mm Hg) in Hypertensive Subjects on Anti-Hypertensive Medications: a Targeted Meta-Analysis. *Magnesium Research*. 2013. Jul-Sep. 26(3). 93-9. DOI: 10.1684/mrh.2013.0343
55. Han H., Fang X., Wei X., Liu Y., Jin Z., Chen Q. et al. Dose-Response Relationship between Dietary Magnesium Intake, Serum Magnesium Concentration and Risk of Hypertension: a Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutr. J*. 2017. May 05. 16(1). 26. DOI: 10.1186/s12937-017-0247-4
56. Yanti M.D., Suromo L.B. The Correlation between Serum Magnesium Level and Blood Pressure in Patient with Chronic Kidney Disease. *Intisari Sains Medis*. 2019. 10(1). 238-41. DOI: 10.1556/ism.v10i1.359
57. Rosanoff A., Costello R.B., Johnson G.H. Effectively Prescribing Oral Magnesium Therapy for Hypertension: A Categorized Systematic Review of 49 Clinical Trials. *Nutrients*. 2021. 13(1). 195-209. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/195>
58. DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Wilson W. Subclinical Magnesium Deficiency: a Principal Driver of Cardiovascular Disease and a Public Health Crisis [Internet] *Open Heart*. 2018. 5(1). 000668. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000668
59. Jahnhen-Dechent W., Ketteler M. Magnesium Basics. *Clin. Kidney J*. 2012. Feb. 5(Suppl. 1). i3-i14. DOI: 10.1093/ndtplus/sfr163
60. Cascella M., Vaqar S. Hypermagnesemia [Internet] *StatPearls* (Last Update: July 17, 2021) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549811/>
61. Gullestad L., Dolva L.O., Waage A., Falch D., Fagertun H., Kjekshus J. Magnesium Deficiency Diagnosed by an Intravenous Loading Test. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 1992. Jun. 52(4). 245-53. DOI: 10.3109/00365519209088355
62. Gullestad L., Midtvedt K., Dolva L.O., Norseth J., Kjekshus J. The Magnesium Loading Test: Reference Values in Healthy Subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 1994. Feb. 54(1). 23-31. DOI: 10.3109/00365519409086506
63. Gullestad L., Nes M., Ronneberg R., Midtvedt K., Falch D., Kjekshus J. Magnesium Status in Healthy Free-Living Elderly Norwegians. *J. Am. Coll. Nutr*. 1994. Feb. 13(1). 45-50. DOI: 10.1080/07315724.1994.10718370
64. Uğurlu V., Binay Ç., Şimşek E., Bal C. Cellular Trace Element Changes in Type 1 Diabetes Patients. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2016. 8(2). 180-6. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_1529/JCRPE-8-180.pdf
65. Şimşek E., Karabay M., Kocabay K. Assessment of Magnesium Status in Newly Diagnosed Diabetic Children: Measurement of Erythrocyte Magnesium Level and Magnesium Tolerance Testing. *Turk. J. Pediatr*. 2005. Apr-Jun. 47(2). 132-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16052852/>
66. Houston M. The Role of Magnesium in Hypertension and Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical Hypertension*. 2011. Nov. 13(11). 843-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1751-7176.2011.00538.x>
67. Yamori Y., Taguchi T., Mori H., Mori M. Low Cardiovascular Risks in the Middle Aged Males and Females Excreting Greater 24-Hour Urinary Taurine and Magnesium in 41 WHO-CARDIAC Study Populations in the World. *J. Biomed. Sci*. 2010. Aug 24. 17(Suppl. 1). S21. DOI: 10.1186/1423-0127-17-S1-S21
68. Preuss H.G. Diet, Genetics and Hypertension. *J. Am. Coll. Nutr*. 1997. Aug. 16(4). 296-305. DOI: 10.1080/07315724.1997.10718690
69. Das U.N. Delta-6 Desaturase as the Target of the Beneficial Actions of Magnesium. *Medical Science Monit*. 2010. Aug. 16(8). LE11-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671618/>
70. Das U.N. Essential Fatty Acids: Biochemistry, Physiology and Pathology. *Biotechnol. J*. 2006. Apr. 1(4). 420-39. DOI: 10.1002/biot.200600012

71. Resnick L. *The Cellular Ionic Basis of Hypertension and Allied Clinical Conditions. Progress in Cardiovascular Diseases.* 1999. Jul. 01. 42(1). 1-22. DOI: 10.1016/s0033-0620(99)70006-x
72. Jia E.Z., Yang Z.J., Zhu T.B., Wang L.S., Chen B., Cao K.J. et al. Serum Sodium Concentration is Significantly Associated with the Angiographic Characteristics of Coronary Atherosclerosis. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2007. Aug. 28(8). 1136-42. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00597.x
73. Wongdee K., Rodrat M., Teerapornpuntakit J., Krishnamra N., Charoenphandhu N. Factors Inhibiting Intestinal Calcium Absorption: Hormones and Luminal Factors that Prevent Excessive Calcium Uptake. *Journal of Physiological Sciences.* 2019. 69. 683-96. Available from: <https://jps.biomedcentral.com/articles/10.1007/s12576-019-00688-3>
74. Liu M., Liu H., Feng F., Xie A., Kang G.J., Zhao Y. et al. Magnesium Deficiency Causes a Reversible, Metabolic, Diastolic Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association.* 2021. Jun. 05. 10(12). e020205. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.120.020205>
75. Ahmad A., Bloom S. Sodium Pump and Calcium Channel Modulation of Mg-Deficiency Cardiomyopathy. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* 1989. 2(4). 277-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2551352/>
76. Herbaczynska-Cedro K., Gajkowska B. Effect of Magnesium on Myocardial Damage Induced by Epinephrine. *Ultrastructural and Cytochemical Study. Cardioscience.* 1992. Sep. 3(3). 197-203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1420956/>
77. Valiathan S.M., Kartha C.C. Endomyocardial fibrosis — the possible connexion with myocardial levels of magnesium and cerium. *Int. J. Cardiol.* 1990. Jul. 28(1). 1-5. DOI: 10.1016/0167-5273(90)90002-m.
78. Douban S., Brodsky M.A., Whang D.D., Whang R. Significance of Magnesium in Congestive Heart Failure. *Am. Heart J.* 1996. Sep. 132(3). 664-71. DOI: 10.1016/s0002-8703(96)90253-7
79. Nishihara T., Yamamoto E., Sueta D., Fujisue K., Usuku H., Oike F. et al. Clinical Significance of Serum Magnesium Levels in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Medicine.* 2019. Sep. 98(38). e17069. DOI: 10.1097/MD.00000000000017069
80. Gaudlen J.K., Appel S.J., Kilcawley V. Micronutrients in Congestive Heart Failure: An Integrative Review. *Int. Arch. Nurs. Health Care.* 2018. 4(2). 095. Available from: doi.org/10.23937/2469-5823/1510095
81. Bashir Y., Sneddon J.F., Staunton H.A., Haywood G.A., Simpson I.A., McKenna W.J. et al. Effects of Long-Term Oral Magnesium Chloride Replacement in Congestive Heart Failure Secondary to Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol.* 1993. Nov. 15. 72(15). 1156-62. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90986-m
82. Gottlieb S.S., Baruch L., Kukin M.L., Bernstein J.L., Fisher M.L., Packer M. Prognostic Importance of the Serum Magnesium Concentration in Patients with Congestive Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990. Oct. 16(4). 827-31. DOI: 10.1016/s0735-1097(10)80329-8
83. University of Minnesota Medical School. Study Suggests how to Treat Diastolic Heart Failure. Research Shows Magnesium Improves a Form of Heart Failure Previously without Treatment [Internet] Science Daily (January 10, 2019. cited 19 Sep 2021) Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/01/190110141730.htm>
84. Song E.K., Kang S.M. Micronutrient Deficiency Independently Predicts Adverse Health Outcomes in Patients with Heart Failure. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2017. Jan-Feb. 2017. 32(1). 47-53. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000304
85. Lichodziejewska B., Kłóś J., Reźler J., Grudźka K., Dłuzniewska M., Budaj A. et al. Clinical Symptoms of Mitral Valve Prolapse Are Related to Hypomagnesemia and Attenuated by Magnesium Supplementation. *Am. J. Cardiol.* 1997. Mar. 15. 79(6). 768-72. DOI: 10.1016/s0002-9149(96)00865-x
86. Kitliński M., Stepniński M., Nessler J., Konduracka E., Solarska K., Piwowska W. et al. Is Magnesium Deficit in Lymphocytes a Part of the Mitral Valve Prolapse Syndrome? *Magnesium Research.* 2004. Mar. 17(1). 39-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15083568/>
87. Bobkowski W., Nowak A., Durlach J. The Importance of Magnesium Status in the Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse. *Magnesium Research.* 2005. Mar. 18(1). 35-52. Available from: https://www.jle.com/en/revues/mrh/e-docs/the_importance_of_magnesium_status_in_the_pathophysiology_of_mitral_valve_prolapse_265367/article.phtml

Получено/Received 01.10.2021

Рецензировано/Revised 12.10.2021

Принято в печать/Accepted 20.10.2021

S.V. Kursov, V.V. Nikonov, O.V. Biletskyi, Ye.I. Kinoshenko, 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 (literature review with the results of personal observations, part 3)

Abstract. In this review, we presented the results of experimental and clinical studies that most convincingly demonstrate the role of magnesium metabolism disorders in the development of myocardial damage, fatal arrhythmias, and arterial hypertension. We also highlighted the diagnosis of latent magnesium deficiency in the body and the role of magnesium deficiency in the pathogenesis of cardiomyopathy, congestive heart failure, and mitral valve prolapse. Oral Mg supplementation helps to reduce mean arterial pressure, peripheral vascular resistance, and the frequency of isolated and burst ventricular extrasystoles and attacks of unstable ventricular tachyarrhythmia. The researchers found that many patients with severe mitral valve prolapse had low serum Mg levels, and Mg supplementation was associated with improved patient outcomes.

Monitoring the status of magnesium metabolism in the body is necessary not only in intensive care and in the hospital as a whole but is also relevant in outpatient practice. The cost of magnesium therapy is quite low, but at the same time, regular intake of magnesium preparations or dietary supplements, containing mainly magnesium, can significantly improve the results of treatment of many diseases and prevent the development of complications that are dangerous for the body.

Keywords: magnesium; magnesium deficiency; magnesium therapy; cardiac arrhythmias; myocardial ischemia and necrosis; arterial hypertension; cardiomyopathy; congestive heart failure; mitral valve prolapse; potassium; sodium; calcium

Курсов С.В., Ніконов В.В., Білецький О.В., Кіношенко Є.І., 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 і застосування магnezії в інтенсивній терапії (літературний огляд із результатами власних спостережень, частина 3)

Резюме. Ми надали в цьому огляді результати експериментальних і клінічних досліджень, які найбільш переконливо демонструють місце порушень обміну магнію в розвитку пошкоджень міокарда, фатальних аритмій і артеріальної гіпертензії. Ми також висвітлили питання діагностики прихованого дефіциту магнію в організмі і роль дефіциту магнію в патогенезі кардіоміопатії, застійної серцевої недостатності і пролапсу мітрального клапана. Пероральні добавки Mg сприяють зниженню середнього артеріального тиску, периферичного опору судин і частоти ізольованих і залпових шлуночкових екстрасистол і нападів нестійкої шлуночкової тахіаритмії. Вчені виявили, що в багатьох пацієнтів із сильно вираженим пролапсом мітрального клапана рівень Mg в сироватці кро-

ві був низьким і прийом добавок з Mg призводить до поліпшення стану пацієнтів. Контроль статусу магнієвого обміну в організмі не тільки необхідний в умовах інтенсивної терапії та стаціонару в цілому, але також актуальний в амбулаторній практиці. Регулярний прийом препаратів Mg або харчових добавок, що містять в основному Mg, може істотно поліпшити результати лікування численних захворювань і запобігти розвитку небезпечних для організму ускладнень. При цьому собівартість магnezіальної терапії є досить низькою.

Ключові слова: магній; дефіцит магнію; магnezіальна терапія; серцеві аритмії; ішемія і некроз міокарда; артеріальна гіпертензія; кардіоміопатія; застійна серцева недостатність; пролапс мітрального клапана, калій; натрій; кальцій

Роль магнію в лікуванні стану відміни алкоголю з делірієм

Резюме. Актуальність. На сьогодні роль магнію в лікуванні алкогольного делірію є невизначеною, хоча відомо про його участь в патогенезі цього тяжкого стану. **Мета дослідження:** виявлення переваг і недоліків седатії з додаванням магнію сульфату порівняно зі стандартною седативною терапією. **Матеріали та методи.** Досліджено 40 пролікованих пацієнтів, які були рандомізовані на 2 групи. Рівень седатії контролювався за Richmond agitation-sedation scale та утримувався в діапазоні від 0 до –2 балів. У всіх групах оцінювалися параметри: тривалість делірію, середній артеріальний тиск (САТ), пульс, магній, кортизол і серотонін плазми, лабораторні показники стану нирок і печінки. У контрольній групі проводилася седатія 10–20 мг діазепаму кожні 4–6 годин з інфузією барбітуратів при необхідності. У дослідній групі лікування було ідентичним із додаванням магнію сульфату 50 мг/кг кожні 8 годин. **Результати.** Тривалість делірію була вірогідно нижчою в дослідній групі порівняно з контролем, $p < 0,05$. Гіпомagneмію виявлено майже в половини пацієнтів. При порівнянні показників гемодинаміки виявлено вірогідне зниження САТ та частоти серцевих скорочень на третій день в обох групах, $p < 0,05$. У дослідній групі виявлено 4 випадки (20 %) гіпотонії, у контрольній групі — 2 випадки (10 %). При дослідженні динаміки кортизолу та серотоніну виявлено вірогідну різницю на третій день в обох групах, $p < 0,05$. Вірогідної різниці в цих показниках на третій день між групами не виявлено, $p \geq 0,05$. Лабораторні показники стану печінки та нирок в обох групах не відрізнялися, $p \geq 0,05$. **Висновки.** Використання магнію сульфату дозволяє зменшити тривалість делірію, але має надлишковий вплив на гемодинаміку. Ефект магnezії не верифікується такими біомаркерами, як кортизол і серотонін.

Ключові слова: магній; седатія; стан відміни алкоголю; делірій

Вступ

Питання ефективної та безпечної схеми седатії хворих з алкогольним делірієм досі є актуальним. Хоча бензодіазепіни на сьогодні залишаються препаратами вибору, нерідкими є випадки резистентних до них деліріїв [1]. Це пояснюється виснаженням ГАМК-рецепторів, формуванням їхньої толерантності до вищезгаданої групи седатиків [2]. При такому розбалансуванні гальмівної та збуджувальної медіаторних систем формується надлишок глутамату та гіперактивація їхніх NMDA-рецепторів [3]. Одним з агентів, що здатен модулювати чи навіть блокувати збуджувальну систему, є магній [4]. Питання доцільності його призначення при алкогольному делірії залишається контрaversійним. Одні дослідження виявляють відсутність вірогідного ефекту від введення сульфату

магнію [5]. Інші говорять про підвищену річну смертність в осіб, які не отримували магній [6]. Більше того, існують дані, що свідчать про вірогідне зниження дози седативних засобів при паралельному внутрішньовенному введенні магnezії [7]. Взагалі будь-яке порушення електролітного балансу як в поза-, так і у внутрішньоклітинному просторах впливає на стан центральної нервової системи (ЦНС) та призводить до її ушкодження. Діапазон цих ушкоджень може коливатися від легких та оборотних до фатальних, таких як набряк та набухання головного мозку [8]. Головною проблемою призначення магнію є відсутність єдиного підходу до його дозування, що призводить до введення недостатньої кількості препарату або до передозування, що проявляється брадикардією, гіпотонією та розладами дихання [9].

Мета дослідження: виявити вплив магнію на ефективність та безпечність седації при алкогольному делірії.

Матеріали та методи

Дослідження було проведене на базі блока інтенсивної терапії наркологічного відділення № 1 КНП «Центр терапії залежностей «Соціотерапія» ВОР. Досліджено 40 пролікованих випадків стану відміни алкоголю з делірієм, що відповідали критеріям Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5), а сам делірій був верифікований за критеріями Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Цільовий рівень седації визначався за Richmond agitation-sedation scale (RASS) та становив від 0 до –2 балів. Вік пацієнтів коливався від 30 до 71 року, середній вік — $47,2 \pm 10,9$ року. З усіх хворих 35 (87,5 %) становили чоловіки. Усі пацієнти були розподілені на 2 групи. Перша група — контрольна, де використовувалася стандартна седативна терапія, що включала в себе введення 10–20 мг діазепаму через кожні 4–6 годин. Також для профілактики синдрому Верніке — Корсакова призначали тіамін 250 мг на добу, коригували рідинний баланс. При недостатньому рівні седації додатково розпочинали інфузію тіопенталу натрію. У дослідній групі проводилося ідентичне лікування з додаванням внутрішньовенного введення 25% розчину магнію сульфату в дозі 50 мг/кг через кожні 8 годин [7]. Контрольними точками дослідження були такі показники: тривалість епізоду делірію, середній артеріальний тиск (САТ) та частота серцевих скорочень (ЧСС), рівень магнію плазми, кортизол і серотонін плазми, показники функціонального стану нирок та печінки (сечовина, креатинін, АЛТ, АСТ). Лабораторні показники оцінювалися в перший та третій день лікування. Усі отримані дані проходили статистичну обробку за допомогою пакета програм MS Office Excel 2010 та SPSS Statistica, версія 22. Використовувалися

U-критерій Манна — Уїтні для двох незалежних вибірок та T-критерій Вілкоксона для двох пов'язаних вибірок. Вибір статистичних критеріїв базувався на твердженні, що розподіл отриманих нами даних відрізнявся від нормального. Вірогідною вважалася різниця $p < 0,05$.

Результати

При аналізі отриманих даних щодо тривалості епізоду делірію ми отримали вірогідно менші показники ($p < 0,05$) у дослідній групі з магнієм (табл. 1).

При дослідженні рівня магніємії ми виявили, що середні показники в перший день в обох групах були на нижній межі норми та не відрізнялися між собою, $p \geq 0,05$. З усіх пацієнтів ми спостерігали гіпомagneмію лабораторно у 19 пацієнтів (47,5 %). У контрольній і дослідній групах ми виявили відповідно 10 (50 %) та 9 (45 %) пацієнтів з гіпомagneмією.

Досліджуючи показники гемодинаміки, ми очікувано спостерігали тенденцію до гіпертонії та тахікардії в перший день лікування, середні показники в групах були статистично однорідними, $p \geq 0,05$. У третій день лікування в обох групах виявлено вірогідне зниження середніх показників гемодинаміки, $p < 0,05$. При порівнянні цих показників на третій день лікування між контрольною та дослідною групами ми не спостерігали статистично значимої різниці, $p \geq 0,05$. У процесі лікування в контрольній групі нами було виявлено 2 пацієнти (10 %) з гіпотонією, яку потрібно було коригувати. У дослідній групі таких хворих було 4 (20 %).

Рівень кортизолу був підвищений у переважної більшості наших пацієнтів — 33 (82,5 %). У контрольній та дослідній групах кількість хворих з гіперкортизолемією становила 17 (85 %) та 16 (80 %) відповідно. В обох групах ми виявили вірогідне зниження рівня кортизолу, $p < 0,05$. Між групами ми не спостерігали статистично вірогідної різниці в середніх показниках кортизолу на третій день лікування, $p \geq 0,05$.

Таблиця 1

Показник	Контроль (n = 20)	Магній (n = 20)	P
Тривалість делірію, дні	$5,40 \pm 1,48$	$3,4 \pm 0,6$	$< 0,05^*$
САТ (день 1), мм рт.ст.	$107,93 \pm 9,25$	$105,33 \pm 8,25$	$\geq 0,05^{**}$
САТ (день 3), мм рт.ст.	$92,69 \pm 6,72$	$90,00 \pm 8,22$	$\geq 0,05^{**}$
ЧСС (день 1), уд/хв	$97,75 \pm 7,28$	$93,85 \pm 8,87$	$\geq 0,05^{**}$
ЧСС (день 3), уд/хв	$79,90 \pm 6,92$	$84,10 \pm 9,29$	$\geq 0,05^{**}$
Магній (день 1), ммоль/л	$0,65 \pm 0,18$	$0,67 \pm 0,17$	$\geq 0,05^{**}$
Магній (день 3), ммоль/л	$0,73 \pm 0,14$	$0,91 \pm 0,11$	$\geq 0,05^*$
Кортизол (день 1), нмоль/л	$22,42 \pm 3,48$	$22,20 \pm 3,69$	$\geq 0,05^{**}$
Кортизол (день 3), нмоль/л	$18,77 \pm 2,76$	$18,84 \pm 2,08$	$\geq 0,05^{**}$
Серотонін (день 1), нг/мл	$39,92 \pm 9,85$	$39,91 \pm 7,61$	$\geq 0,05^{**}$
Серотонін (день 3), нг/мл	$62,81 \pm 9,81$	$64,95 \pm 9,54$	$\geq 0,05^{**}$

Примітки: усі показники подані у вигляді $M \pm \sigma$, де M — середнє значення, а σ — середнє квадратичне відхилення; p — рівень статистичної значущості за U-критерієм Манна — Уїтні між двома незалежними вибірками; * — статистично значуща різниця; ** — статистично незначуща різниця.

Рівень серотоніну був зниженим у всіх пацієнтів. Обидві групи показали вірогідну динаміку до зростання цього показника, $p < 0,05$. При порівнянні між групами середніх показників серотоніну на третій день лікування різниця була в межах статистичної похибки, $p \geq 0,05$.

При аналізі динаміки лабораторних показників стану печінки та нирок в перший та третій день ми не спостерігали статистично значимих змін в кожній з груп, $p \geq 0,05$. При порівнянні цих показників на третій день між контрольною та дослідною групами вірогідної різниці не виявлено, $p \geq 0,05$.

Обговорення

Проаналізувавши отримані результати щодо тривалості делірію, ми припускаємо, що додавання магнію сульфату в обраній дозі дозволило вплинути на скоріший вихід із деліріозного стану. Відомо, що при постійному вживанні алкоголю в організмі людини формується хронічний дефіцит магнію [10]. Цей стан може негативно впливати на розбалансовану станом відміни алкоголю ЦНС та ще більше посилювати ефект ексайтотоксичності [11]. Йони магнію мають мембраностабілізуючу та нейропротекторну дію [12], тому використання його препаратів у хворих з алкогольним делірієм, на нашу думку, є виправданим.

Результати дослідження рівня магнію в крові можна пояснити тим, що дефіцит магнію є сукупністю не тільки лабораторних, але й клінічних проявів з боку нервової та серцево-судинної систем [13]. Йони магнію розташовані здебільшого всередині клітини, тому його позаклітинна кількість далеко не завжди може вказувати на дефіцит [14]. Отже, ми вважаємо, що гіпомagneмія не є тотожною дефіциту магнію, а для оцінки недостатньої його кількості варто більше звертати увагу на клінічні прояви.

Вплив на гемодинаміку є одним із найважливіших факторів безпеки при виборі схеми седації [15]. Отримані результати свідчать про те, що комбінація бензодіазепінів та магнію сульфату надлишково потенціює їхній гіпотензивний ефект, що виявилось у більш частих випадках гіпотонії в дослідній групі. Ми вважаємо доцільним пошук шляхів зменшення доз діазепаму без втрати цільового рівня седації.

Важливими біохімічними маркерами, які є чутливими до лікування при алкогольному делірії, можна вважати кортизол і серотонін плазми [16]. Це пов'язано з надлишковою активацією симпатоадреналової системи в процесі розвитку стану відміни алкоголю [17]. За отриманими результатами ми припускаємо, що обидві застосовані нами схеми седації показали порівнянний вплив на цю ланку патологічного процесу.

Проаналізувавши дані лабораторних показників стану печінки та нирок, ми можемо констатувати, що жодна з використаних нами схем седативної терапії не справляла вірогідного негативного впливу на ці життєво важливі органи.

Висновки

Додавання магнію сульфату до стандартної седації вірогідно зменшує тривалість епізоду делірію, але може мати надлишковий пригнічувальний ефект на гемоди-

наміку. Ефективність додавання магнію не підтверджується динамікою кортизолу та серотоніну плазми. Вплив обох схем седації на стан нирок та печінки був порівнянним.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проведено в рамках дисертаційної роботи аспіранта кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Олексія Олеговича Гаврилова.

Інформація про внесок кожного автора: О.О. Гаврилов — збір та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; М.Л. Гомон — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Langlois H., Cormier M., Villeneuve E., Hoffman R.S., Longo C., Gosselin S. Benzodiazepine resistant alcohol withdrawal: What is the clinician's preferred definition? *CJEM*. 2020. № 22(2). P. 165-169.
2. Calixto E. GABA withdrawal syndrome: GABA_A receptor, synapse, neurobiological implications and analogies with other abstinences. *Neuroscience*. 2016. № 313. P. 57-72.
3. Hansen A.W., Almeida F.B., Bandiera S., Pulcinelli R.R., Caletti G., Agnes G., Fernandes de Paula L., Nietiedt N.A., Nin M.S., Tannhauser Barros H.M., Gomez R. Correlations between subunits of GABA_A and NMDA receptors after chronic alcohol treatment or withdrawal, and the effect of taurine in the hippocampus of rats. *Alcohol*. 2020. № 82. P. 63-70.
4. Hou H., Wang L., Fu T., Papasergi M., Yule D.I., Xia H. Magnesium Acts as a Second Messenger in the Regulation of NMDA Receptor-Mediated CREB Signaling in Neurons. *Mol. Neurobiol*. 2020. № 57(6). P. 2539-2550.
5. Sarai M., Tejani A.M., Chan A.H., Kuo I.F., Li J. Magnesium for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013. doi: 10.1002/14651858.CD008358.pub2. PMID: 23740536.
6. Maguire D., Ross D.P., Talwar D., Forrest E., Naz Abbasi H., Leach J.P., Woods M., Zhu L.Y., Dickson S., Kwok T., Waterson I., Benson G., Scally B., Young D., McMillan D.C. Low serum magnesium and 1-year mortality in alcohol withdrawal syndrome. *Eur. J. Clin. Invest*. 2019. № 49(9). doi: 10.1111/eci.13152. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31216056.
7. Yoldas H., Yildiz I., Karagoz I., Sit M., Ogun M.N., Demirhan A., Bilgi M. Effects of Bispectral Index-controlled Use of Magnesium on Propofol Consumption and Sedation Level in Patients Undergoing Colonoscopy. *Medeni Med. J*. 2019. № 34(4). P. 380-386.
8. Diringier M. Neurologic manifestations of major electrolyte abnormalities. *Handb. Clin. Neurol*. 2017. № 141. P. 705-713.
9. Ishida Y., Tabuchi A. Severe Hypermagnesemia with Normal Renal Function Can Improve with Symptomatic Treatment. *Case Rep. Emerg. Med*. 2020. doi: 10.1155/2020/2918249. PMID: 32733713; PMCID: PMC7376418.
10. Kurajoh M., Ohsugi K., Kakutani-Hatayama M., Shoji T., Koyama H. Hypokalemia associated with pseudo-Cushing's syndrome

and magnesium deficiency induced by chronic alcohol abuse. *CEN Case Rep.* 2018. № 7(1). P. 148-152.

11. Kirkland A.E., Sarlo G.L., Holton K.F. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients.* 2018. № 10(6). P. 730.

12. Vink R. Magnesium in the CNS: recent advances and developments. *Magnes Res.* 2016. № 29(3). P. 95-101.

13. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin. Belg.* 2019. № 74(1). P. 41-47.

14. Ismail A.A.A., Ismail Y., Ismail A.A. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM.* 2018. № 111(11). P. 759-763.

15. Dyal S., MacLaren R. The Assessment and Management Practices of Acute Alcohol Withdrawal: Results of a Nationwide

Survey of Critical Care Pharmacists. *Hosp. Pharm.* 2019. № 54(1). P. 22-31.

16. Виноградов Д.Б., Синицкий А.И. Лабораторные предикторы тяжести алкогольного делирия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015. № 115. С. 9-13.

17. Jochum T., Hoyme J., Schulz S., Weiffenfels M., Voss A., Bär K.J. Diverse autonomic regulation of pupillary function and the cardiovascular system during alcohol withdrawal. *Drug. Alcohol. Depend.* 2016. № 159. P. 142-151.

Отримано/Received 29.09.2021

Рецензовано/Revised 12.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.11.2021 ■

Information about authors

O.O. Havrylov, postgraduate student of the department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: anaesthesiologist93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7120-3951>

M.L. Gomon, MD, PhD, Professor, Head of the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: mgomon@meta.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3557-2928>

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

Funding information. The study is prepared within dissertation research of the postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Havrylov Oleksii Olehovich.

Authors' contribution: O.O. Havrylov — collection and processing of the data, writing the text; M.L. Gomon — conception and design of the study, analysis of the data obtained, writing the text.

O.O. Havrylov, M.L. Gomon

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The role of magnesium in the treatment of alcohol withdrawal with delirium

Abstract. Background. The role of magnesium in the treatment of alcohol withdrawal with delirium is indefinite, although it is well known about its participation in the pathogenesis of this severe condition. The study was aimed to reveal the benefits and disadvantages of the sedation with added magnesium sulfate in comparison with traditional sedative therapy. **Materials and methods.** In our study, we tested 40 treated patients, which were randomized in two groups. We controlled the level of sedation by the Richmond agitation-sedation scale. The target level of sedation was between 0 and -2 points. We maintained this level in all the patients. In all groups, we evaluated the following values: duration of delirium, mean arterial pressure, pulse, the level of serum magnesium, cortisol and serotonin, laboratory indicators of kidneys, and liver condition. In the control group, we carried out the sedation with 10-20 mg of diazepam every 4-6 hours with infusion of barbiturates as needed. The treatment in the research group was identical with addition of magnesium sulfate 50 mg/kg every 8 hours. **Results.** The

results of the study demonstrated that the duration of delirium is significantly lower in the research group in comparison with the control ($p < 0.05$). We found hypomagnesemia in almost half of the patients. The indicators of haemodynamics such as mean arterial pressure and pulse were significantly lower in both groups on the third day ($p < 0.05$). We found 4 cases (20 %) of hypotension in the research group and 2 cases (10 %) in the control group. The study of the dynamics of serum cortisol and serotonin showed the significant difference on the third day in both groups ($p < 0.05$). We found no difference in these laboratory parameters on the third day between groups ($p \geq 0.05$). There was no significant difference between the laboratory indicators of kidneys and liver condition in both groups ($p \geq 0.05$). **Conclusions.** The use of magnesium sulfate allowed decreasing the duration of delirium but had an excessive effect on haemodynamics. Such biomarkers as serum cortisol and serotonin didn't verify the effect of magnesium sulfate.

Keywords: magnesium; sedation; alcohol withdrawal; delirium

УДК 616.8-089:616.24-085.816.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245574>

Мерза Р.О., Підгірний Я.М.

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

Механічна вентиляція легень, керована об'ємом або тиском під час нейрохірургічних операцій. Чи є перевага?

Резюме. Актуальність. Однією з головних технологій сучасної анестезіології є механічна вентиляція легень (МВЛ). На даний час в інтенсивній терапії широко визнаною є протективна технологія МВЛ. Доцільність застосування даної технології в операційній, особливо у хворих з інтактними легеньми, є не такою очевидною. Більшість наукових робіт, що висвітлюють дану проблему, стосується хворих з абдомінальною патологією, і менш висвітленою вона залишається у пацієнтів з нейрохірургічною патологією. Пацієнти, які оперуються з приводу нейрохірургічної патології, відносяться до групи хворих високого хірургічного ризику, це і змотивувало нас провести дане дослідження. **Метою** дослідження було вивчити доцільність застосування протективної МВЛ під час операційних втручань у нейрохірургічних хворих. **Матеріали та методи.** Нами обстежено 46 хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у КНП «8 МКЛ м. Львова» з приводу патології хребта та яким було виконане операційне втручання — вертебропластика із спондилодезом. Пацієнти були розподілені на дві групи: у першій групі (34 хворі) МВЛ проводили за технологією S-IPPV — синхронізована примусова вентиляція легень з контролем по об'єму, а в другій групі (12 хворих) МВЛ проводилась за технологією PCV — вентиляція, керована тиском. **Результати.** Ми ретроспективно визначили частоту виникнення післяопераційних легеневих ускладнень (ПОЛУ) у хворих першої та другої групи. З 34 хворих першої групи ознаки ПОЛУ були виявлені у 17 осіб (50 %), а з 12 хворих другої групи ПОЛУ було виявлено у 4 (33,3 %). Слід зауважити, що МВЛ у хворих обох груп не відрізнялася за такими параметрами, як частота дихання, кінцево-альвеолярний тиск на видиху та фракція кисню в дихальній суміші. **Висновки.** Порівняно невелика кількість хворих не дозволяє, очевидно, робити остаточні висновки, проте слід звернути увагу на те, що МВЛ (особливо керована об'ємом) сприяє виникненню післяопераційних легеневих ускладнень у пацієнтів з інтактними легеньми в доопераційний період. А застосування МВЛ, керованої тиском, має тенденцію до зменшення частоти виявлення легеневих ускладнень в післяопераційному періоді. Якщо врахувати, що частота дихання, кінцево-альвеолярний тиск на видиху та фракція кисню в дихальній суміші були порівнянні у хворих обох груп, можна припустити, що фактором, який впливає на частоту виникнення ПОЛУ, є механіка вентиляції легень.

Ключові слова: протективна технологія вентиляції легень; післяопераційні легеневі ускладнення; нейрохірургічні операції

Вступ

Однією з головних технологій сучасної анестезіології є механічна вентиляція легень (МВЛ). Разом з тим відомими є і негативні наслідки її застосування, зокрема виникнення вентиляційно-асоційованого пошкодження легень. За даними деяких авторів, у плановій абдомінальній хірургії в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії з МВЛ ателектази легень утворюються

майже в 90 % хворих. На даний час широко визнаною є протективна технологія МВЛ. Вона дуже поширена в клініці інтенсивної терапії, особливо при лікуванні хворих з респіраторним дистрес-синдромом (РДС). Доцільність застосування даної технології в операційній, особливо у хворих з інтактними легеньми, є не такою очевидною. Більшість наукових робіт, які висвітлюють дану проблему, стосується хворих з абдомінальною па-

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

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

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

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

тологією. За даними різних авторів, післяопераційні легеневі ускладнення (ПОЛУ) виявляються у 9–40 % оперованих хворих з абдомінальною патологією. Це призводить до здовження терміну МВЛ, перебування хворих як в анестезіолого-реанімаційних відділеннях, так і в стаціонарі, збільшуються економічні видатки на їх лікування, та найголовніше — зростає летальність. Ця проблема є менш висвітленою в літературі щодо хворих з нейрохірургічною патологією. Пацієнти, яким проводиться операційне втручання з приводу нейрохірургічної патології, відносяться до групи хворих високого хірургічного ризику, це і змотивувало нас провести дане дослідження.

Метою даного дослідження було вивчити доцільність застосування протективної МВЛ під час операційних втручань у нейрохірургічних хворих.

Матеріали та методи

Нами обстежено 46 хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у КНП «8-ма МКЛ м. Львова» з приводу патології хребта та яким було виконане операційне втручання — вертебропластика із спондилодезом. Усім хворим було виконане анестезіологічне операційне втручання у вигляді NVA + МВЛ. Хворі були (ретроспективно) розподілені на дві групи: у першій групі (34 хворі) МВЛ проводили за технологією S-IPPV — синхронізована примусова вентиляція легень з контролем по об’єму, а в другій групі (12 хворих) МВЛ проводилась за технологією PCV — вентиляція, керована тиском. Параметри в обох групах вказані в табл. 1.

Таблиця 1. Параметри МВЛ під час операційного втручання

S-IPPV	PCV
V _t 550–600 мл	P _{insp} 17–18 см вод.ст.
f/min 14–16	PEEP 5–6 см вод.ст.
ET _{CO₂} не менше 32 мм рт.ст.	I : E = 1 : 2
I : E = 1 : 2	FiO ₂ 0,5–0,6
PEEP 4–5 см вод.ст.	f/min 15–16
FiO ₂ 0,5–0,6	ET _{CO₂} не менше 32 мм рт.ст.

Хворі обох груп не відрізнялися за такими показниками, як вік, стать, маса тіла, тривалість МВЛ.

Індукція в наркоз у хворих обох груп проводилася пропофолом (2,5–3 мг/кг маси тіла). Після введення 100 мкг фентанілу та релаксантів проводили інтубацію трахеї та розпочинали МВЛ. Базис-наркоз у хворих обох груп також був ідентичний: пропофол (5–10 мг/кг/год) + фентаніл (3–3,5 мкг/кг/год) + МВЛ.

Результати та обговорення

За даними літератури, виникнення ателектазів починається вже під час індукції анестезії і прогресує в процесі проведення операційного втручання. Ателектазовані ділянки можуть займати до 10 % площі легень.

На даний час виділяють три головні механізми розвитку ателектазів [1]. Компресійні ателектази виникають внаслідок втрати тонуусу дихальних м’язів, що призводить до зміни геометрії грудної клітки, краніального зміщення діафрагми та зменшення трансмурального тиску розтягнення альвеол. Абсорбційні ателектази зумовлені оклюзією дистальних дихальних шляхів з подальшою абсорбцією газу в кров та зморщенням альвеол. Важливе значення має зменшення вентиляційно-перфузійного співвідношення (V/Q) нижче від критичного значення, при якому надходження газу в альвеоли стає меншим від його абсорбції. Збільшення FiO₂ сприяє утворенню ателектазів внаслідок великої швидкості абсорбції O₂ в кров. І третім механізмом розвитку ателектазів є втрата сурфактанту.

На даний час немає чіткого визначення ПОЛУ, але під ним слід розуміти ознаки респіраторної дисфункції, які виникають у хворих впродовж перших 5–7 діб післяопераційного періоду. Спрогнозувати перебіг ПОЛУ намагаються за допомогою шкали ARISCAT (низьке насичення O₂ артеріальної крові перед операцією, гостра респіраторна інфекція в передопераційному періоді, вік, анемія, операції впродовж більше двох годин, ургентність операцій).

Упродовж багатьох років для профілактики ателектазів у післяопераційному періоді застосовували МВЛ з дихальним об’ємом (ДО) 10–15 мл/кг маси тіла. Вважали, що це призведе до розкриття альвеол, які спалися, поліпшить V/Q та зменшить потребу у високому FiO₂. Безпеку великого ДО обґрунтовували відносно коротким періодом операційного втручання.

У 2000 році в результаті дослідження ARDSNet було доведено небезпечні ефекти МВЛ великими ДО у хворих з РДС. У клінічну практику почали вводити поняття «протективна МВЛ» з ДО менше 8 мл/кг ідеальної маси тіла (ІМТ) та «позитивний тиск кінця видиху» (ПТКВ) більше 5 см вод.ст. Малий ДО використовується для запобігання перерозтягненню альвеол, а ПТКВ — для збільшення функціональної залишкової ємності легень. На даний час поняття протективної вентиляції легень достатньо широко ввійшло в практику відділень інтенсивної терапії і час від часу доповнюється певними вдосконалюючими моментами. З часом було показано переваги даної стратегії і під час анестезіологічного забезпечення операційних втручань. Так, T.N. Weingarten et al. (2010) показали, що застосування такої технології МВЛ (ДО 6 мл/кг ІМТ + ПТКВ 12 см вод.ст.) під час лапаротомічних операцій дозволило поліпшити інтраопераційну артеріальну оксигенацію та легеневу механіку порівняно з традиційною МВЛ (ДО 10 мл/кг ІМТ + ПТКВ 0 см вод.ст.) [2, 3].

K. Ladha et al. (2015) показали зменшення ризику ПОЛУ при проведенні протективної МВЛ (ДО менше 10 мл/кг ІМТ, ПТКВ більше 4 см вод.ст. і P_{plat} менше 30 см вод.ст.) під час кардіохірургічних операцій [1, 2].

Е. Futier et al. (2013) [4] під час лапаротомій з протективною МВЛ (ДО 7 мл/кг ІМТ + ПТКВ 6–8 см вод.ст.) вдалося зменшити тривалість перебування хворого в лікарні та частоту ПОЛУ з 27 до 10 %.

Р. Severgnini et al. (2013), порівнюючи традиційну технологію МВЛ (ДО 9 мл/кг ІМТ + ПТКВ 0 см вод.ст.) з протективною (ДО 7 мл/кг ІМТ + ПТКВ 10 см вод.ст.), у післяопераційному періоді виявили покращення функціональних легеневих тестів та оксигенацію артеріальної крові у хворих, яким застосовували протективну вентиляцію легень.

У. Sutherasan et al. (2014) [4, 6] у метааналізі показали, що застосування протективної МВЛ (ДО 6 мл/кг ІМТ + ПТКВ 6–12 см вод.ст.) у хворих з інтактними легеньми зменшує ризик виникнення РДС, респіраторної інфекції та ателектазів, хоча й не впливає на летальність. Таку думку підтвердили А. Serra Neto et al. (2015).

На даний час вивчається питання про вплив окремих складових протективної МВЛ на подолання ПОЛУ. Т. Treschan et al. (2012) [1, 2] у рандомізованому контрольованому дослідженні не вдалося показати переваг малого ДО (6 мл/кг ІМТ) порівняно з традиційним ДО (10–12 мл/кг маси тіла) під час тривалих абдомінальних операцій. Хоча інші дослідники [5, 6] вважають, що величина ДО є важливим компонентом протективної МВЛ. У кохранівському огляді (2015) показано, що протективна інтраопераційна МВЛ зменшує частоту виникнення післяопераційної респіраторної інфекції, необхідність в тривалій післяопераційній МВЛ, але знову ж таки підтвердити зменшення летальності не вдалося.

Менш однозначним є вплив ПТКВ на ПОЛУ. Використання високого ПТКВ часто супроводжується інтраопераційною гіпотензією та сприяє збільшенню випадків використання вазопресорів/інотропів в періопераційному періоді [3, 4]. Автори дослідження [5, 6] вважають, що малий ДО має сенс лише у поєднанні з високим ПТКВ, тієї ж думки дотримуються D. Yang et al. (2016). Використання малого ДО, ПТКВ та маневру відкриття альвеол дає позитивний ефект порівняно лише з МВЛ і малим ДО у пацієнтів з інтактними легеньми.

Ми обережно ставимося до великих значень ПТКВ у нейрохірургічних хворих не лише в операційній, а також і в палаті інтенсивної терапії, бо вони зменшують відтік крові по верхній порожнистий вени з головного мозку і тим самим сприяють його набряку.

На даний час існує невизначеність в доцільності маневру відкриття легень. У 2015 році в двох метааналізах зроблено висновок про те, що частота виникнення ПОЛУ не залежала від застосування маневру відкриття легень. В іншому огляді [5, 6] автори рекомендують рутинне використання маневру відкриття легень. На сьогодні також немає добре організованих досліджень щодо доцільності або шкоди гіпероксії в періопераційному періоді.

Нами ретроспективно було оцінено частоту виникнення ПОЛУ у хворих першої та другої групи. З 34 хворих першої групи ознаки ПОЛУ були виявлені у 17 осіб (50 %), а з 12 хворих другої групи ПОЛУ було виявлено у 4 (33,3 %). Слід зауважити, що МВЛ у хворих обох груп не відрізнялася за такими параметрами, як частота дихання, кінцево-альвеолярний тиск на видиху та фракція кисню в дихальній суміші.

Висновки

Порівняно невелика кількість хворих не дозволяє, очевидно, робити остаточні висновки, проте слід звернути увагу на те, що МВЛ (особливо керована об'ємом) сприяє виникненню післяопераційних легеневих ускладнень у пацієнтів з інтактними легеньми в доопераційному періоді. А застосування МВЛ, керованої тиском, має тенденцію до зменшення частоти виявлення легеневих ускладнень в післяопераційному періоді. Якщо врахувати, що частота дихання, кінцево-альвеолярний тиск на видиху та фракція кисню в дихальній суміші були порівнянними у хворих обох груп, можна припустити, що фактором, який впливає на частоту виникнення ПОЛУ, є механіка вентиляції легень.

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

Список літератури

1. Ошоров А.В., Полупан А.А., Бусанин А.С., Тарасова Н.Ю. Особенности настройки уровня ПДКВ у пациентов с ОРДС и внутричерепной гипертензией. *Анестезиология и реаниматология*. 2017. Т. 14. № 5. С. 82–90.
2. Родионова Л.Н., Кузьков В.В., Ильина Я.Ю., Ушаков А.А. и др. Протективная вентиляция и послеоперационные дыхательные осложнения при обширных панкреатодуоденальных вмешательствах. *Анестезиология и реаниматология*. 2016. Т. 13. № 6. С. 31–39.
3. Canet J., Gallard L. Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2014. Vol. 20. P. 56–62.
4. Futier E., Constantin J.M., Jaber S. Protective lung ventilation in operating room: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*. 2014. Vol. 80. P. 726–735.
5. Neto A.S., Hemmes S.N., Barbas C.S. 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. *Lancet Respir. Med*. 2016. Vol. 4. P. 272–280.
6. Neto A.S., Hemmes S.N., Barbas C.S. et al. PROVE Network Investigators Protective versus conventional ventilation for surgery: A systematic review and individual patient data-analysis. *Anesthesiology*. 2015. Vol. 123. P. 66–77.

Отримано/Received 30.09.2021

Рецензовано/Revised 08.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.10.2021 ■

R.O. Merza, Ya.M. Pidhirnyi

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Mechanical ventilation is controlled by volume or pressure during neurosurgery. Is there an advantage?

Abstract. Background. One of the main technologies of modern anesthesiology is mechanical ventilation (MV). At present, the protective technology of MV is widely recognized. The feasibility of using this technology in the operating room, especially in patients with intact lungs, is not so obvious. Most of the scientific sources that cover this problem relate to patients with abdominal pathology, and less coverage remains in patients with neurosurgical pathology. However, patients who are operated on for neurosurgical pathology belong to the group of patients of high surgical risk, which forced us to conduct this study. The study was aimed to examine the feasibility of using protective MV during surgery in neurosurgical patients. **Materials and methods.** We examined 46 patients who were hospitalized in KNP 8 MKL in Lviv for spinal pathology and who underwent surgery for vertebroplasty with spondylodesis. Patients were divided into two groups: in the first group (34 patients), MV was performed by S-IPPV technology — synchronized intermittent positive pressure ventilation with volume control; and in the second group (12 patients), MV was performed by PCV technology — controlled ventilation pressure. **Results.** We retrospectively determined the incidence of post-

operative pulmonary complications (POPC) in patients of the first and second groups. Of the 34 patients of the first group, the signs of POPC were detected in 17 patients (50 %), and of 12 patients of the second group, POPC were detected in 4 patients (33.3 %). It should be noted that MV in patients of both groups did not differ in such parameters as respiratory rate, end-alveolar pressure, and the fraction of oxygen in the respiratory mixture. **Conclusions.** A relatively small number of patients clearly do not allow the conclusions to be drawn, but it should be noted that MV (especially volume-controlled) contributes to postoperative pulmonary complications in patients with intact lungs in the pre-operative period. And pressure-controlled MV tends to reduce the incidence of postoperative pulmonary complications in the post-operative period. Given that respiration rate, end-alveolar expiratory pressure and oxygen fraction in the respiratory mixture were comparable in patients of both groups, it can be assumed that the factor influencing the incidence of POPC is the mechanics of pulmonary ventilation.

Keywords: protective lung ventilation technology; postoperative pulmonary complications; neurosurgical operations

Філик О.В.¹, Рижковський А.В.²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Рівненська обласна клінічна лікарня ім. Юрія Семенюка, відділення анестезіології та інтенсивної терапії, відділення гінекології, м. Рівне, Україна

Періопераційна аналгезія абдомінальних гістеректомій: ретроспективне дослідження

Резюме. Актуальність. Ефективність та універсальність регіонарних методів знеболювання в поєднанні з мультимодальним підходом до періопераційної аналгезії дозволяють використовувати їх для дедалі більшої кількості пацієнтів, зокрема при проведенні операцій в гінекології. **Мета:** оцінити анальгетичну ефективність ТАР-блоку як компонента мультимодальної аналгезії порівняно з відсутністю застосування регіонарних методів аналгезії при проведенні абдомінальних тотальних гістеректомій. **Матеріали та методи.** Нами проведено ретроспективне одноцентрове дослідження у відділеннях анестезіології, інтенсивної терапії та гінекології КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка». У дослідження було включено пацієнтів із симптомними фіброміомами, ускладненими кровотечами зі статевих шляхів, які потребували проведення тотальної абдомінальної гістеректомії (надпихової ампутації матки з придатками), віком 40–65 років. Критеріями виключення з дослідження були: відмова пацієнта від участі у дослідженні на будь-якому з його етапів, клас за ASA > IV, індекс маси тіла > 40 кг/м², застосування агоністів/агоністів-антагоністів опіатних рецепторів до операції, неконтрольована артеріальна гіпертензія, порушення ритму серця. До аналізу даних включені 43 пацієнти. **Результати.** Встановлено, що рівень болю за візуальною аналоговою шкалою у I групі досягав максимальних значень на етапах дослідження h_{12} та h_{24} і становив 4,8 [3,3; 5,8] бала та 5,3 [3,9; 6,4] бала, тоді як у пацієнтів II групи на аналогічних етапах дослідження біль було оцінено в 2,7 [2,3; 3,5] бала та 2,1 [1,6; 4,1] бала відповідно ($p < 0,05$). Виявлено вірогідні відмінності рівня частоти серцевих скорочень між I та II групами пацієнтів на етапі дослідження h_{24} (93 [87; 98] уд/хв у I групі порівняно з 72 [63; 79] уд/хв у II групі, $p = 0,05$). Не встановлено вірогідних відмінностей середнього артеріального тиску між I та II групами пацієнтів на всіх етапах дослідження, проте була тенденція до зниження цього показника впродовж усього дослідження в I групі пацієнтів. Середня добова потреба в налбуфіні на етапі дослідження h_{24} мала тенденцію ($p = 0,07$) до нижчих показників серед пацієнтів II групи ($40,9 \pm 1,1$ мг/добу) порівняно з показниками пацієнтів I групи ($51,4 \pm 2,9$ мг/добу). На етапі дослідження h_{72} потреба в налбуфіні була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) в II групі та становила $5,8 \pm 0,8$ мг/добу порівняно з $22,5 \pm 4,1$ мг/добу в I групі. Середня тривалість госпіталізації серед пацієнтів I групи становила $6,8 \pm 0,5$ дня, серед пацієнтів II групи — $4,2 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$). **Висновки.** Застосування двостороннього ТАР-блоку із 0,25% бупівакаїном та ад'ювантом дексаметазоном продемонструвало тенденцію до зниження потреби в налбуфіні в першу післяопераційну добу на 25,7 %, на третю післяопераційну добу — в 3,9 раза ($p < 0,05$). Тривалість госпіталізації у пацієнтів II групи зменшувалася на 2,6 дня ($p < 0,05$).

Ключові слова: ERAS-рекомендації; гістеректомія; регіонарна анестезія; ТАР-блок; мультимодальне знеболювання

Вступ

Протоколи покращення відновлення після операцій (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) та техніки регіонарної анестезії продовжують розвиватися для різних напрямків хірургічних втручань [1, 10]. Одними з компонентів ERAS є протоколи анестезії та мульти-модальної післяопераційної аналгезії. Рекомендації ERAS (2019) при операціях у гінекології [2] включають та підтверджують однакову ефективність спінальної анестезії з ад'ювантом морфіном, блокади поперечних м'язів живота (Transversus Abdominis Plane Block, TAP-блок) та блокади квадратного м'яза попереку. Варто відзначити, що впродовж останніх років регіонарна анестезія здійснюється під контролем ультразвуку (УЗ), що сприяло вдосконаленню її традиційних технік, підвищенню рівня безпеки та впровадженню низки нових підходів, які доповнюють стратегії ERAS.

Також відомо, що інтраопераційна мультимодальна аналгезія з використанням кетаміну, пропופолу, лідокаїну (внутрішньовенно) та уникненням застосування інгаляційних анестетиків зменшує частоту хронізації болю, тоді як опіати (різної тривалості дії) можуть індукувати виникнення гіпералгезії та хронізацію болю [3]. Неадекватна післяопераційна аналгезія має наслідком біль, який у пацієнтів після гінекологічних втручань асоціюється з вищою частотою ускладнень, тривалим часом госпіталізації та більшими витратами на лікування [4]. Тому застосування неопіоїдних анальгетиків з різними, проте синергічними, механізмами дії є основою післяопераційного знеболювання в рамках концепції ERAS [2].

Отже, ефективність та універсальність регіонарних методів знеболювання в поєднанні з мультимодальним підходом до періопераційної аналгезії дозволяють використовувати їх для дедалі більшої кількості пацієнтів. Це дозволяє покращити клінічні результати лікування та знизити фінансове навантаження на систему охорони здоров'я.

Метою нашого дослідження було встановлення анальгетичної ефективності TAP-блоку як компонента післяопераційного знеболювання у пацієнтів, яким проводили тотальну абдомінальну гістеректомію. Робочою була гіпотеза, що використання TAP-блоку як додаткового компонента періопераційної мультимодальної аналгезії під час тотальної абдомінальної гістеректомії зменшує потребу в післяопераційному введенні опіоїдів, зменшує тривалість госпіталізації.

Матеріали та методи

Нами проведено ретроспективне одноцентрове дослідження у відділеннях анестезіології, інтенсивної терапії та гінекології Комунального підприємства «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка». У дослідження було включено пацієнтів із симптомними фіброміомами, ускладненими кровотечами зі статевих шляхів, які потребували проведення тотальної абдомінальної гістеректомії (надпихової ампутації матки з яєчниками), віком 40–65 років. Критеріями виключення з дослідження були: відмова пацієнта від участі у дослідженні на будь-якому з його етапів,

клас за Американським товариством анестезіологів (American Society of Anesthesiologists, ASA) > IV, індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м², застосування агоністів/агоністів-антагоністів опіатних рецепторів до операції, неконтрольована артеріальна гіпертензія, порушення ритму серця.

У дослідження було включено 47 пацієнтів, яких ретроспективно було розподілено на I та II групи. До I групи увійшли пацієнти, в яких інтраопераційно застосовували загальну анестезію з міорелаксацією та штучною вентиляцією легень, до II групи — пацієнти, в яких на додачу до загальної анестезії з міорелаксацією та штучною вентиляцією легень застосовували УЗ-асистований TAP-блок двосторонньо з латерального доступу. Для TAP-блоку використовували 20 мл 0,25% розчину бупівакаїну в поєднанні з 4 мг дексаметазону з кожного боку. В ранньому післяопераційному періоді пацієнти обох груп отримували мультимодальну аналгезію парентерально: декскетпрофен (100–150 мг/добу) та парацетамол (3000 мг/добу). Крім того, пацієнти I групи впродовж 1-ї години після завершення операції отримували 20 мг налбуфіну внутрішньом'язово та в подальшому, при вираженості больового синдрому понад 5–6 балів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), — по 20 мг налбуфіну щодня 8 годин упродовж перших 2–3 діб після операції; пацієнти II групи при вираженості больового синдрому понад 5–6 балів за ВАШ отримували 20 мг налбуфіну парентерально. До аналізу даних включені 43 пацієнти (рис. 1).

Етапи дослідження: 6 годин (h_6), 12 годин (h_{12}), 24 години (h_{24}), 48 годин (h_{48}), 72 години (h_{72}) після операції. В обох групах пацієнтів вивчали: рівень болю за ВАШ, частоту серцевих скорочень (ЧСС), середній артеріальний тиск (САТ), добову потребу в налбуфіні (в мг/добу), тривалість госпіталізації.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з допомогою MS Excel 2017 з розрахунком частоти (%), медіани [IQR — interquartile range], середнього значення з урахуванням стандартного квадратичного відхилення ($M \pm \sigma$), рівня значущості p .

Результати та обговорення

Клінічна характеристика пацієнтів, включених до аналізу даних, наведена в табл. 1. Медіана віку серед пацієнтів I групи становила 45,2 [41,3; 54,8] року, серед пацієнтів II групи — 48,1 [44,2; 57,4] року. Показник медіани ІМТ серед пацієнтів I групи становив 29,3 [25,5; 36,7] кг/м², серед пацієнтів II групи — 30,5 [24,9; 38,1] кг/м². Вірогідних відмінностей щодо віку та індексу маси тіла між I та II групами пацієнтів не виявлено.

Провівши ретроспективний аналіз особливостей післяопераційного знеболювання у пацієнтів після проведення тотальної гістеректомії, ми встановили, що в I групі не було пацієнтів, які б отримували мультимодальну аналгезію за допомогою комбінації таких препаратів, як парацетамол + декскетпрофен + нефопам, тоді як у II групі пацієнтів був лише 1 такий пацієнт (4,6 %). Поєднання парацетамолу, декскетпрофену та налбуфіну в дозі 20–40 мг/добу в I групі пацієнтів

отримували 6 осіб, що становить 28,6 %, тоді як у II групі пацієнтів — 14 осіб, що становить 63,6 % ($p < 0,05$). Мульти-modalна післяопераційна аналгезія за допомогою парацетамолу + декскетопрофену + налбуфіну 60 мг/добу була необхідною для задовільного контролю больового синдрому в 15 пацієнтів I групи (71,4 %) та в 7 пацієнтів II групи (31,8 %), $p < 0,05$.

При проведенні аналізу показників, що об'єктивізують аналгетичний компонент лікування в післяопераційному періоді, нами було встановлено, що рівень болю за ВАШ серед пацієнтів I групи досягав максимальних значень на етапах дослідження h_{12} та h_{24} та становив 4,8 [3,3; 5,8] бала та 5,3 [3,9; 6,4] бала відповідно. Ці показники мали вірогідні ($p < 0,05$) відмінності від рівня болю за ВАШ серед пацієнтів II групи, де біль було оцінено в 2,7 [2,3; 3,5] бала та 2,1 [1,6; 4,1] бала відповідно.

Встановлено наявність вірогідних відмінностей у рівні ЧСС між I та II групами пацієнтів лише на етапі дослідження h_{24} , коли медіана цього показника для I групи становила 93 [87; 98] уд/хв порівняно з 72 [63; 79] уд/хв у II групі пацієнтів ($p = 0,05$). Не встановлено вірогідних відмінностей середнього артеріального

тиску між I та II групами пацієнтів на всіх етапах дослідження, проте необхідно відзначити наявність тенденції до зниження цього показника впродовж усього дослідження серед пацієнтів I групи.

Проаналізувавши середню добову потребу в налбуфіні серед пацієнтів I та II груп (табл. 3), ми виявили, що на етапі дослідження h_{24} була тенденція ($p = 0,07$) до зниження потреби в ньому серед пацієнтів II групи ($40,9 \pm 1,1$ мг/добу) порівняно з потребою серед пацієнтів I групи ($51,4 \pm 2,9$ мг/добу).

На етапі дослідження h_{72} потреба в налбуфіні була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) в II групі порівняно з I групою та становила $5,8 \pm 0,8$ мг/добу порівняно з $22,5 \pm 4,1$ мг/добу.

Середня тривалість госпіталізації серед пацієнтів I групи становила $6,8 \pm 0,5$ дня, серед пацієнтів II групи — $4,2 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$).

Опіїд-обмежувальна мульти-modalна післяопераційна аналгезія відіграє важливу роль у зниженні частоти виникнення післяопераційних ускладнень, зменшує тривалість госпіталізації, знижує частоту повторних звернень за медичною допомогою та витрати на лікування пацієнтів [2, 9]. Застосування

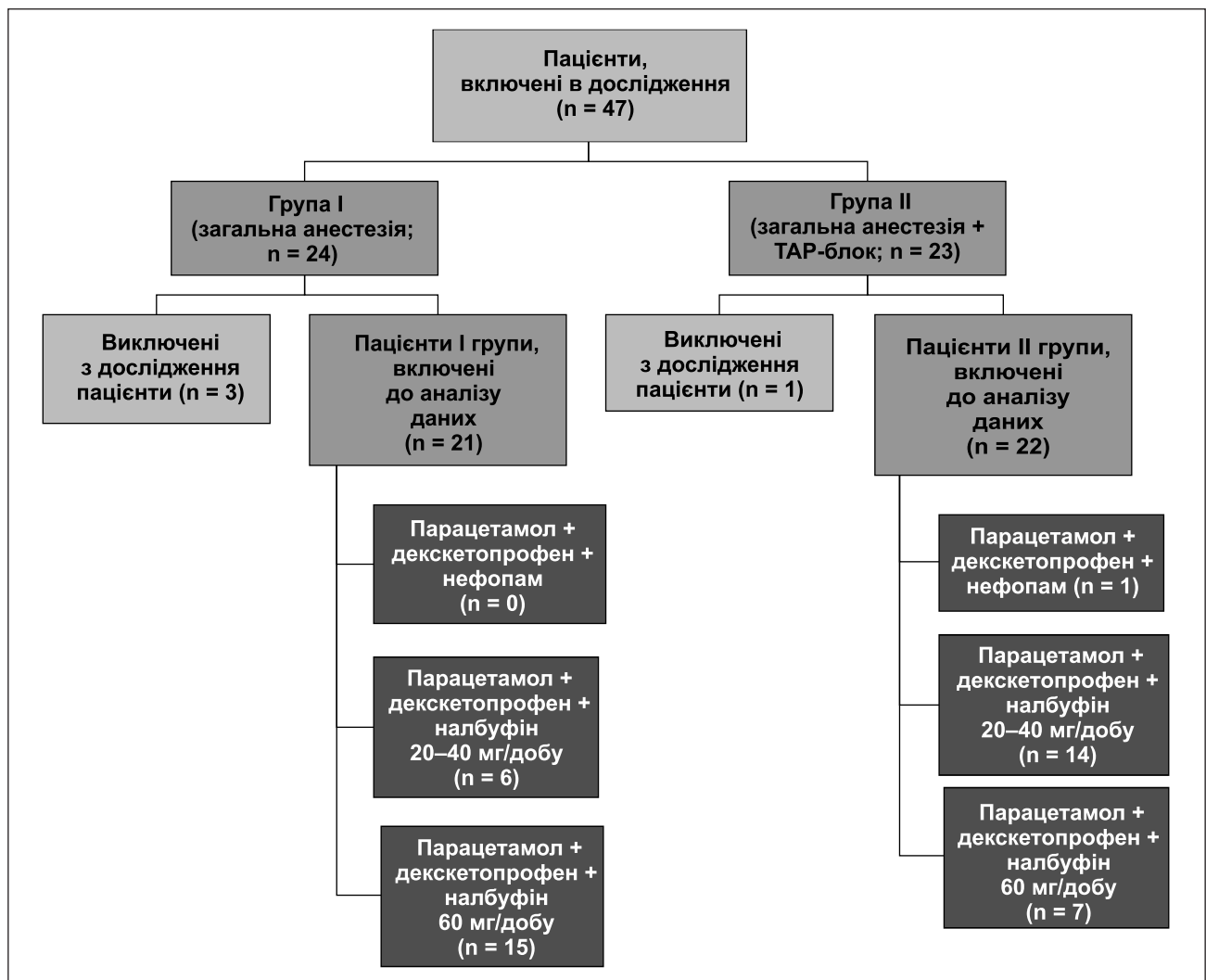


Рисунок 1. Схема надходження пацієнтів у дослідження

винятково опіатів для знеболювання після гінекологічних операцій підвищує частоту виникнення нудоти та блювання, може призводити до седативного ефекту, підвищує ризик виникнення опіоїдної залежності [5, 6]. Тому уникання застосування опіоїдів, а також максимальне зниження їх дозування у межах мультимодального післяопераційного знеболювання, з більшим акцентом на неопіоїдні ліки, покращують досвід пацієнта щодо післяопераційного періоду та функціональне відновлення після операції [7].

Неопіоїдні медикаменти для знеболювання включають парацетамол (потрібно віддавати перевагу пероральним формам парацетамолу, відколи можливий даний шлях їх застосування), нестероїдні проти-

запальні препарати, габапентин та дексаметазон. Неопіоїдні анальгетики повинні бути препаратами першої лінії про що необхідно наголошувати пацієнтам ще на передопераційному етапі [2]. Важливим компонентом мультимодальної стратегії знеболювання є інфільтрація місця хірургічного доступу місцевим анестетиком, що дозволить знизити потребу в післяопераційному знеболюванні. Серед регіонарних методів знеболювання на сьогодні широко обговорюються епідуральна аналгезія на грудному рівні та ТАР-блок. Проте ще не достатньо літературних даних, які б чітко вказували на переваги епідуральної аналгезії на грудному рівні, ТАР-блоку чи інфільтрації ділянки хірургічного доступу місцевим анестетиком. Водночас УЗ-контроль, відсутність артеріальної гіпотензії та можливість ран-

Таблиця 1. Основні демографічні та клінічні показники пацієнтів, включених у дослідження, Ме [О1; Q3]

Показник	I група	II група	P ^a
Вік, років	45,2 [41,3; 54,8]	48,1 [44,2; 57,4]	0,81
ІМТ, кг/м ²	29,3 [25,5; 36,7]	30,5 [24,9; 38,1]	0,46

Примітка (тут і в табл. 2, 3): ^a — порівняння груп за допомогою тесту Kruskal — Wallis.

Таблиця 2. Оцінювання анальгетичного компонента терапії в післяопераційному періоді, Ме [О1; Q3]

Показник	Етап дослідження	Група пацієнтів		P
		I (n = 21)	II (n = 22)	
Рівень болю за ВАШ, бали	h ₆	3,1 [2,8; 4,7]	2,2 [1,5; 3,2]	0,22
	h ₁₂	4,8 [3,3; 5,8]	2,7 [2,3; 3,5]	0,02
	h ₂₄	5,3 [3,9; 6,4]	2,1 [1,6; 4,1]	0,04
	h ₄₈	3,2 [2,4; 3,9]	1,6 [1,3; 2,8]	0,09
	h ₇₂	2,2 [1,9; 3,5]	1,4 [1,1; 1,9]	0,14
ЧСС, уд/хв	h ₆	82 [71; 89]	78 [69; 85]	0,49
	h ₁₂	85 [70; 91]	75 [62; 78]	0,14
	h ₂₄	93 [87; 98]	72 [63; 79]	0,05
	h ₄₈	75 [66; 81]	69 [65; 78]	0,61
	h ₇₂	72 [67; 83]	71 [64; 75]	0,81
САТ, мм рт.ст.	h ₆	73 [71; 76]	68 [61; 72]	0,59
	h ₁₂	75 [64; 78]	71 [63; 74]	0,36
	h ₂₄	69 [62; 73]	64 [55; 68]	0,72
	h ₄₈	67 [60; 71]	72 [54; 75]	0,51
	h ₇₂	64 [58; 75]	68 [61; 74]	0,82

Таблиця 3. Добова потреба в налбуфіні в післяопераційному періоді, М ± σ

Показник	Етап дослідження	Група пацієнтів		P
		I (n = 21)	II (n = 22)	
Середня добова потреба в налбуфіні, мг/добу	h ₂₄	51,4 ± 2,9	40,9 ± 1,1	0,07
	h ₄₈	36,8 ± 5,2	25,2 ± 3,6	0,18
	h ₇₂	22,5 ± 4,1	5,8 ± 0,8	0,04

ньої мобілізації пацієнта після операції при виконанні ТАР-блоку порівняно з епідуральною аналгезією роблять цю технологію безпечною та з деякими перевагами для пацієнтів. Але потреба виконувати ТАР-блок білатерально однозначно підвищує дозу місцевого анестетика та ризик виникнення системної токсичності [8]. У рандомізованому дослідженні, де порівнювали епідуральну аналгезію та ТАР-блок при проведенні гістеректомії, було продемонстровано зменшення тривалості госпіталізації серед пацієнтів, яким виконували ТАР-блок, на 0,5 дня. Тоді як у нашому дослідженні при порівнянні загальної анестезії та післяопераційної мультимодальної аналгезії без регіонарного компонента та при виконанні ТАР-блоку продемонстровано зниження тривалості госпіталізації на 2,6 дня ($p < 0,05$). Проте слід відзначити, що рекомендації ERAS (2019) [2] вказують на перевагу застосування інфільтрації ділянки хірургічного доступу місцевим анестетиком над ТАР-блоком та епідуральною аналгезією на грудному рівні.

На додачу до регіонарного компонента аналгезії важливе значення у запобіганні виникненню болю відіграють різні групи неопіоїдних анальгетиків. За рекомендаціями ERAS (2019) [2], застосування комбінації парацетамолу та нестероїдних протизапальних препаратів має високий рівень доказовості. В нашому дослідженні було продемонстровано, що пацієнти I та II груп отримували цю комбінацію. Проте значна частка пацієнтів I групи (71,4 %) потребувала призначення налбуфіну у максимальній добовій дозі, тоді як серед пацієнтів, яким виконали ТАР-блок, ця частка пацієнтів була практично вдвічі меншою (31,8 %). Налбуфін є антагоністом μ -опіатних рецепторів та агоністом κ -опіатних рецепторів, що дозволяє зменшити прояви або взагалі уникнути певних несприятливих ефектів агоністів μ -опіоїдних рецепторів. Застосування нефопаму як препарату, що за механізмом дії інгібує зворотне захоплення катехоламінів і серотоніну на рівні синапсів, не чинить протизапального ефекту та має антиноцицептивні властивості, було лише в 4,6 % пацієнтів II групи. Цей препарат не включений у рекомендації ERAS (2019). Високий рівень доказовості згідно з ERAS (2019) [2], має інфільтрація рани місцевим анестетиком, середній рівень доказовості — епідуральна аналгезія на грудному рівні, низький рівень доказовості — ТАР-блок. Однак необхідно зважати на переваги та ризики кожного з методів регіонарної анестезії в даному випадку та керуватися пацієнт-орієнтованою індивідуалізованою тактикою при виборі методу. Додавання дексаметазону як ад'юванта при виконанні регіонарної анестезії при гістеректомії дозволяє зменшувати частоту післяопераційних ускладнень (нудоти та блювання), а також, очевидно, має певний анальгетичний ефект. У дослідженні Ritva M. Jokela зі співавт. [9] продемонстровано, що додавання 15 мг дексаметазону внутрішньовенно перед індукцією в анестезію порівняно з плацебо зменшує потребу в оксикодоні в перші 24 год після виконання лапароскопічної гістеректомії. В нашому

дослідженні не було виокремлено внесок кожного з компонентів аналгезії в забезпечення її ефективності, проте можна очікувати, що дексаметазон може впливати на зниження потреби в налбуфіні в післяопераційному періоді.

Висновки

Двосторонній ТАР-блок 0,25% бупівакаїном та ад'ювантом дексаметазоном у пацієнтів, яким виконували тотальну гістеректомію, продемонстрував тенденцію до зниження потреби в налбуфіні в першу післяопераційну добу на 25,7 %, на третю післяопераційну добу вірогідно знизив потребу в налбуфіні в 3,9 раза ($p < 0,05$). Тривалість госпіталізації у пацієнтів, яким застосовували двосторонній ТАР-блок, зменшувалася на 2,6 дня ($p < 0,05$).

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

Список літератури

1. Mancel L., Van Loon K., Lopez A.M. Role of regional anesthesia in Enhanced Recovery After Surgery protocols. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2021 Jul. doi: 10.1097/aco.0000000000001048. PMID: 34325463.
2. Nelson G., Bakkum-Gamez J., Kalogera E., Glaser G., Altman A., Meyer L.A. ... et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations 2019 update. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019. 29(4). 651-668.
3. Reddi D. Preventing chronic postoperative pain. *Anaesthesia*. 2016. 71. 64-71.
4. Wells N., Pasero C., McCaffery M. Improving the quality of care through pain assessment and management. *Patient safety and quality: An evidence-based handbook for nurses*. 2008.
5. Florence C., Luo F., Xu L., Zhou C. The economic burden of prescription opioid overdose, abuse and dependence in the United States, 2013. *Medical care*. 2016. 54(10). 901.
6. Meyer L.A., Lasala J., Iniesta M.D., Nick A.M., Munsell M.F., Shi Q. et al. Effect of an enhanced recovery after surgery program on opioid use and patient-reported outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2018. 132(2). 281.
7. Kalogera E., Bakkum-Gamez J.N., Jankowski C.J., Trabuco E., Lovely J.K., Dhanorker S. et al. Enhanced recovery in gynecologic surgery. *Obstetrics and gynecology*. 2013. 122(2 Part 1). 319.
8. Rahiri J., Tuhoe J., Svirsks D., Lightfoot N.J., Lirk P.B., Hill A.G. Systematic review of the systemic concentrations of local anesthetic after transversus abdominis plane block and rectus sheath block. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017. 118(4). 517-526.
9. Jokela R.M., Ahonen J.V., Tallgren M.K., Marjakangas P.C. & Korttila K.T. The effective analgesic dose of dexamethasone after laparoscopic hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 2009. 109(2). 607-615.
10. De Boer Hans D., Fawcett William J., Scott Michael J. Enhanced recovery after surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. 2021. 38(9). 905-907. doi: 10.1097/EJA.0000000000001509.

Отримано/Received 26.09.2021

Рецензовано/Revised 12.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.10.2021 ■

Information about authors

Olha Filyk, MD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: filyk_olha@meduniv.lviv.ua; phone: +38 (095) 510 78 96; <https://orcid.org/0000-0003-3160-7617>

A.V. Ryzhkovskyi, Department of anaesthesiology and intensive care, Department of Gynecology, Yuriy Semenyuk Rivne Regional Clinical Hospital, Rivne, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2897-7211>

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.V. Filyk¹, A.V. Ryzhkovskyi²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Yuriy Semenyuk Rivne Regional Clinical Hospital, Rivne, Ukraine

Perioperative analgesia for abdominal hysterectomies: a retrospective study

Abstract. Background. The effectiveness and widespread use of regional anesthesia in combination with a multimodal approach to perioperative analgesia allow them to be used for an increasing number of patients, including those undergoing surgery in gynecology. The purpose of the study was to determine the effectiveness of transversus abdominis plane block as a component of multimodal analgesia compared to no regional methods of analgesia for a total abdominal hysterectomy. **Materials and methods.** We conducted a retrospective single-center study at the Department of Anaesthesiology and Intensive Care and the Department of Gynecology of Yuriy Semenyuk Rivne Regional Clinical Hospital (Ukraine). The study included patients aged 40–65 years with symptomatic fibroids complicated by vaginal bleedings, who required a total abdominal hysterectomy (supravaginal amputation of the uterus with ovaries). Exclusion criteria were: patient's refusal to participate in the study at any of its stages, ASA class > IV, body mass index > 40 kg/m², use of opioid receptor agonists/agonists-antagonists before surgery, uncontrolled arterial hypertension, heart rhythm disorders. Forty-three patients were included in data analysis. **Results.** It was found that the level of pain on visual analogue scale in the first group reached its maximum values at h₁₂ and h₂₄ stages of the study and was 4.8 [3.3; 5.8] and 5.3 [3.9; 6.4] points, respectively, while in patients of the second group at same stages of the study pain seve-

rity was 2.7 [2.3; 3.5] and 2.1 [1.6; 4.1] points ($p < 0.05$). Significant differences were found in heart rate between the first and the second groups at h₂₄ stage of the study (93 [87; 98] bpm in the first group and 72 [63; 79] bpm in the second, $p = 0.05$). There were no significant differences in mean blood pressure at all stages of the study; however, there was a tendency towards a decrease in these data throughout the study in the first group of patients. The average daily dose of nalbuphine at h₂₄ stage has a tendency ($p = 0.07$) towards a decrease in the second group (40.9 ± 1.1 mg/day) compared with the first group (51.4 ± 2.9 mg/day). At h₇₂ stage, the need in nalbuphine was significantly lower ($p < 0.05$) in the second group (5.8 ± 0.8 mg/day) compared to the first group (22.5 ± 4.1 mg/day). The average length of hospital stay in the first group was 6.8 ± 0.5 days, in the second one — 4.2 ± 0.2 days ($p < 0.05$).

Conclusions. The use of bilateral transversus abdominis plane block with 0.25% bupivacaine and dexamethasone showed a tendency towards a reduction in the need for nalbuphine in the first postoperative day by 25.7 %, on the third postoperative day — by 3.9 times ($p < 0.05$). The length of hospital stay in the second group was decreased by 2.6 days compared to the first group ($p < 0.05$).

Keywords: ERAS recommendations; hysterectomy; regional anesthesia; transversus abdominis plane block; multimodal analgesia

Порушення натрієвого балансу у хворих з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки при черепно-мозковій травмі

Резюме. Актуальність. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) до цього часу залишається провідною причиною смерті людей працездатного віку. В Україні частота ЧМТ щорічно становить у різних регіонах від 2,3 до 6 випадків (у середньому 4–4,2) на 1000 населення. Пацієнти з первинним ураженням головного мозку і гіпоталамо-гіпофізарної системи становлять групу ризику з розвитку набряку головного мозку через виникнення у них порушення водно-електролітної рівноваги та відповідно порушення рівноваги осмолярності між клітинним та позаклітинним простором. Порушення водно-електролітного балансу як наслідок ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи при ЧМТ в літературі висвітлено недостатньо. Мало вивчені особливості функціонування центральних та периферичних ланцюжків ендокринної системи залежно від локалізації, характеру і тяжкості травми. Недостатньо вивчене питання про діагностичні та прогностичні цінності різних показників волемічного статусу у хворих із ЧМТ. **Мета:** вивчити види дизнатріємії у хворих з ізольованою ЧМТ і ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку; в'ясувати вплив виду порушення натрієвого балансу на летальність у хворих із ЧМТ та ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку. **Матеріали та методи.** Нами було обстежено 74 пацієнтів (чоловіків/жінок = 60/14) із вогнищевим забоєм головного мозку й ураженням гіпоталамічної ділянки. Серед 74 хворих з ізольованою ЧМТ і ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку в 47 хворих було діагностовано гіповолемію, що поєднувалась з гіпонатріємією. У 15 хворих було виявлено гіпернатріємію з гіперволемією. Моніторинг внутрішньочерепного тиску здійснювали за допомогою поліфункціонального монітора (Monitor Model BSM-3562 (Nihon Kohden Corporation, Японія, 2018)) із лінією для інвазивного вимірювання тиску. Постійне неінвазивне вимірювання оксигенації тканин органів (rSO_2) проводили на моніторі Somanetics InVivoS Oximeter Cerebral/Somatik (Covidien, Mansfield, MA, США, 2020). В усіх хворих визначали рівень електролітів плазми крові. **Висновки.** У хворих із ЧМТ і ураженням гіпоталамо-гіпофізарної системи виникають різнонаправлені зміни водно-натрієвого балансу, що вимагають диференційованого підходу до їх лікування. Зважаючи на невелику кількість спостережень, ми не наважуємося пов'язувати вид дизнатріємії у хворих із ЧМТ і ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку з летальністю. Вважаємо за доцільне продовжувати дослідження в цьому напрямку. **Ключові слова:** черепно-мозкова травма; ушкодження діенцефальної ділянки головного мозку; рідинний статус пацієнта; інтенсивна терапія

Вступ

У всьому світі, та в Україні зокрема, травма є однією з провідних причин смертності населення в усіх вікових категоріях. Згідно з даними літератури, черепно-мозкова травма (ЧМТ) є провідною причиною смерті людей працездатного віку [1]. Травматичні ушкодження черепа та головного мозку становлять 30–40 % усіх

травм і посідають перше місце за показниками летальності та інвалідизації серед осіб працездатного віку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі щорічно ЧМТ отримують понад 10 млн осіб, 250–300 тис. з цих випадків завершуються летально. В Україні частота ЧМТ щорічно становить у різних регіонах від 2,3 до 6 випадків (у середньому 4–4,2) на 1000 на-

селення (Педаченко Є.Г., Морозов А.М.). Щороку в Україні від ЧМТ помирає 10–11 тис. людей (Шлапак І.П. та співавт.), тобто смертність становить 2,4 випадку на 10 тис. населення (у США — 1,8–2,2).

ЧМТ з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки трапляється не часто, але вимагає особливої уваги. Пацієнти з первинним ушкодженням головного мозку і гіпоталамо-гіпофізарної системи становлять групу ризику з розвитку набряку головного мозку. У пацієнтів нейрореанімації відслідковуються різні порушення водно-електролітного балансу (ВЕБ), наприклад, перехід з гіпернатріємії в гіпонатріємію і формування генералізованого набрякового синдрому, що значно ускладнює підбір адекватної замісної гормональної та інфузійної терапії.

Порушення ВЕБ як наслідок ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи при ЧМТ у літературі висвітлено недостатньо. Мало вивчені особливості функціонування центральних та периферичних ланцюжків ендокринної системи залежно від локалізації, характеру і тяжкості травми. Недостатньо вивчене питання про діагностичні та прогностичні цінності різних показників волемічного статусу у хворих із ЧМТ.

Мета роботи: вивчити види дизнатріємії у хворих з ізолюваною ЧМТ і ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку; в'яснити вплив виду порушення натрієвого балансу на летальність у хворих із ЧМТ та ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено в межах науково-дослідницької роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького «Клініко-патогенетичні аспекти анестезіологічного забезпечення операційних втручань та інтенсивної терапії у хворих з порушенням гомеостазу», № державної реєстрації 0115U000049. Шифр роботи ІН.21.06.0001.15. Позитивний висновок щодо дотримання принципів Гельсінської декларації, конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, ICH GCP та відповідних законів України отримано від комісії з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № 1 від 31.01.2018 р.).

До обсерваційного проспективного дослідження включено пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня

швидкої медичної допомоги» м. Львова. Перед включенням у дослідження від пацієнтів або родичів було отримано інформовану згоду на участь в дослідженні.

Критерії включення у дослідження: вік 18–65 років; наявність ізолюваної ЧМТ, забій головного мозку тяжкого ступеня. Обстежено 74 пацієнтів (чоловіків/жінок = 60/14) із вогнищевим забоєм головного мозку й ураженням гіпоталамічної ділянки. Всі хворі залежно від порушення водно-електролітної рівноваги були розподілені на три групи (табл. 1).

Загальний стан хворого оцінювали за спрощеною шкалою гострих фізіологічних порушень SAPS (Simplified Acute Physiologic Score).

Критеріями виключення з дослідження були: тяжка поєднана травма; пацієнти з первинним нецукровим діабетом, тяжкими супутніми захворюваннями, черепно-мозковими травмами, що не сумісні з життям, ЧМТ з ураженням стовбурових структур.

Всім пацієнтам проведено обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України екстреної медичної допомоги «Черепно-мозкова травма» (2013): первинний огляд — візуальний огляд, визначення рівня свідомості за шкалою коми Глазго, оцінка зіниць (розмір, симетричність, наявність фотореакцій), оцінка загального стану хворого, вогнищева неврологічна симптоматика, менінгеальні ознаки, наявність бульбарних розладів, час заповнення капілярів, темп сечовиділення, рівень глікемії, загальний аналіз крові та сечі, коагулограма, біохімічний аналіз крові (креатинін, сечовина, загальний білок, білірубін, АСТ, АЛТ, амілаза), гази крові та кислотно-основний стан, рівень лактату та електроліти, осмолярність плазми, визначення групи крові, резус-фактора. Всім пацієнтам проведено: комп'ютерну томографію голови (в перші години після травми та в динаміці); рентгенографію грудної клітки та черепа у двох проєкціях, шийного відділу хребта; люмбальну пункцію за показаннями; ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх органів; електрокардіограму. В умовах нейрореанімації налагоджено моніторинг внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), оксигенації мозку, вимірювання мозкового кровотоку, SpO₂. В наших спостереженнях вимірювання ВЧТ проводилось з використанням приліжкового монітора і зовнішнього тензодатчика через рідинний катетер, встановлений у боковий шлуночок або в субдуральний простір. Під час проведення операції нейрохірурги встановлювали пацієнтам поліхлорвінілові катетери стандартного зразка, які використовували для дренажу

Таблиця 1. Характеристика хворих, включених у дослідження

Дані	Гіповолемія + Na ⁺ менше ніж 130 ммоль/л (група 1)	Нормоволемія + Na ⁺ 135–145 ммоль/л (група 2)	Гіперволемія + Na ⁺ понад 155 ммоль/л (група 3)
Кількість хворих	47	12	15
Шкала SAPS (бали)	17,0 ± 0,5	18,0 ± 0,5	17 ± 1
Шкала коми Глазго (бали)	8 ± 1	7,0 ± 0,5	7,0 ± 0,5
Жінки/чоловіки	39/8	7/5	9/6
Маса тіла (кг)	73,0 ± 1,5	71,0 ± 3,5	83,0 ± 2,7

вання та вимірювання ВЧТ. Катетер встановлювали інтравентрикулярно або субдурально. Моніторинг ВЧТ здійснювали з використанням поліфункціонального монітора (Monitor Model BSM-3562 (Nihon Konden Corporation, Японія, 2018)) із лінією для інвазивного вимірювання тиску. Термін вимірювання ВЧТ становив від 2 до 8 діб, медіана — 3 доби.

Вимірювання ВЧТ через рідинний катетер характеризувалося високою точністю, виміряні величини ВЧТ корелювали з клінічною картиною. Крива ВЧТ, що виводилася на екран монітора, мала характерну динаміку, синхронізовану з плетизмограмою пацієнта, що є свідченням вірогідності вимірювання ВЧТ запропонованим нами методом. Інфекційних ускладнень не було. В двох випадках вимірювання ВЧТ внутрішньоплуночковим катетером виявилось неефективним через наявність пневмоцефалії та похибку вимірювання внаслідок неправильного розташування зовнішнього трансдюсера.

Останнім десятиліттям ближня інфрачервона спектроскопія (Near-InfraRed Spectroscopy, NIRS) набула популярності в операційних відділеннях та відділеннях інтенсивної терапії. NIRS забезпечує постійне неінвазивне вимірювання оксигенації тканин органів (rSO_2), а простота застосування та потенційна корисність сприяли їй все більшому використанню, особливо у критичних пацієнтів. Метод NIRS дозволяє розрахувати відношення окисленого гемоглобіну до загального гемоглобіну, що відображає рівень тканинної оксигенації (кисневої насиченості) rSO_2 [19]. Значення rSO_2 характеризує локальне насичення киснем і залежить від динамічного балансу між доставкою і споживанням кисню тканинами. Зниження абсолютного значення rSO_2 може бути обумовлено як підвищенням тканинної екстракції кисню, так і зниженням доставки кисню [20]. Церебральна оксиметрія (двоканальна) (rSO_2) проводилася в умовах операційної під час оперативного втручання при черепно-мозкових травмах. Неінвазивний метод оцінки регіонарної оксигенації головного мозку має великі переваги в самому методі вимірювання (датчик церебрального оксиметра розміщують на шкірі лобної ділянки на границі волосистої частини голови). Після підключення датчика до апарата на екран у постійному режимі виводиться показник rSO_2 (монітор Somanetics InvoS Oximeter Cerebral/Somatik (Covidien, Mansfield, MA, США, 2020)). Нормальні показники rSO_2 в межах 55–75 % за умов нормальної оксигенації артеріальної крові. Рівень rSO_2 нижче 55 % розцінюється як прояв ішемії, а вище 75 % — як розвиток гіперемії (гіпероксії) головного мозку. Для точного діагностування гіперемії (гіпероксії) необхідно оцінювати сукупно рівень внутрішньочерепного тиску й об'єму швидкість мозкового кровотоку. Церебральна оксиметрія — досить простий у використанні метод, що дозволяє проводити контроль за регіонарною оксигенацією головного мозку під час різних короткочасних маніпуляцій (інтубація трахеї, трахеостомія, санація трахеобронхіального дерева, фіброbronхоскопія).

Всім пацієнтам, які були включені в дослідження, проведено анестезіологічне забезпечення операційних

втручань: загальне знеболювання (наркоотичні анальгетики + бензодіазепіни) зі штучною вентиляцією легень в режимі нормовентиляції з постійною капнографією ($PetCO_2$ 28–35 мм рт.ст.).

З метою забезпечення адекватної перфузії різних органів та систем проводили інфузійну терапію збалансованими кристалоїдами. Перевагу віддавали рестриктивній терапії. Одним із важливих критеріїв адекватності інфузійної терапії був темп сечовиділення. Останній намагалися підтримувати в межах 0,5–1 мл/кг/год. Оцінка рідинного статусу пацієнтів на першу добу проводилася щогодини, а з наступної доби, при відносній стабільності хворого, — кожні 3–4 години.

Здійснювався постійний моніторинг гемодинамічних показників — артеріального тиску систолічного, артеріального тиску діастолічного, середнього артеріального тиску, частоти серцевих скорочень (ЧСС) та центрального венозного тиску постійно (в усіх пацієнтів, з перших годин перебування хворого у відділенні реанімації, катетеризовано центральну вену).

У групі пацієнтів з низькими показниками гемодинаміки в перші шість годин проводився тест із рідинним навантаженням: після швидкої інфузії 250–500 мл збалансованого кристалоїду переоцінювались гемодинамічні показники: артеріальний тиск, ЧСС, серцевий викид (УЗД-моніторинг). У разі потреби призначали вазопресори.

Результати та обговорення

Гіпоталамо-гіпофізарна ділянка головного мозку впливає на порушення ВЕБ в основному через синтез антидіуретичного гормону. Цей гормон — поліпептид, що складається з 9 амінокислотних залишків і виділяється задньою часткою гіпофіза. Серед ядер гіпоталамуса виділяють 4 групи клітин — супраоптичні та паравентрикулярні ядра. Супраоптичні ядра лежать над хіазмою, а паравентрикулярні — в бокових стінках третього шлуночка. В супраоптичних ядрах в основному синтезується антидіуретичний гормон (АДГ), а в паравентрикулярних ядрах — окситоцин. Регуляція продукції та секретії АДГ здійснюється осмо- та барорецепторами. При зміні осмолярності концентрація АДГ міняється протягом декількох хвилин. Осморекцептори гіпоталамуса реагують вже на 1–2% зміни осмолярності. АДГ діє в дистальних відділах нефрона та збірних трубках.

Серед 74 хворих з ізольованою ЧМТ і ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку в 47 осіб було діагностовано гіповолемію, що поєднувалася з гіпонатріємією. Ця клінічна ситуація виникає, коли активуються механізми затримки води в організмі людини. Виділення АДГ відбувається у відповідь на зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) або тиску (реакція барорецепторів) і не залежить від осмолярності плазми. Як тільки гіпоталамус отримує інформацію про зменшення ОЦК, інформація про гіпоосмолярність втрачає важливість. Для рятування життя хворого необхідно терміново коригувати ОЦК. Сигнали осморекцепторів гіпоталамуса перестають гальмувати виділення АДГ.

Концентрація натрію в сечі дозволяє зрозуміти, пов'язана втрата рідини з порушенням функції нирок або з іншою причиною. Коли втрата рідини відбувається через шлунково-кишковий тракт або внаслідок переміщення в так званий третій простір, концентрація натрію в сечі не перевищує 20 мекв/л.

Ризик формування гіпонатріємії зростає при застосуванні діуретиків. Особлива небезпека є при використанні тіазидних діуретиків. На відміну від петльових діуретиків тіазиди перешкоджають реабсорбції електrolітів у дистальному звивистому каналці. Активна терапія діуретиками призводить до зниження ефективного ОЦК, виділення АДГ і, як наслідок, затримки вільної води.

Отже, гіпонатріємія загалом є результатом підвищення рівня АДГ на фоні гіповолемії. При виявленні гіповолемії з гіпонатріємією необхідно одночасно коригувати дефіцит ОЦК і натрію.

Разом із визначенням рівня натрію в крові ми визначали і рівень натрію в сечі. При концентрації натрію в сечі понад 20 мекв/л за нормальної осмолярності сечі ми розцінювали ситуацію як ниркову втрату солей (зокрема, надмірне призначення діуретиків). Якщо у хворого концентрація натрію сечі та її осмолярність були підвищеними, то причиною гіповолемії та гіпонатріємії ми вважали надниркову недостатність.

В окремих випадках може мати місце псевдогіпонатріємія, зумовлена внутрішньовенним введенням великих об'ємів розчинів, які не містять натрію. Нерідко причиною псевдогіпонатріємії є підвищення рівня ліпідів або білків у крові, що призводить до збільшення об'єму циркулюючої плазми (ОЦП) та зменшення в ній натрію. Збільшення ОЦП відбувається завдяки її безводній частині, де в основному і міститься натрій.

Ми звертали особливу увагу на швидкість корекції натрію. Неадекватне лікування може призвести до осмотичної демієлінізації з формуванням вкрай важкого неврологічного дефіциту. Вихідний рівень натрію в плазмі не повинен зростати більше ніж на 1 ммоль/л/год. При зникненні неврологічних симптомів зростання рівня натрію повинно становити не більше ніж 0,5 ммоль/л/год. При гіпонатріємії, що супроводжувалася неврологічними розладами, ми використовували гіпертонічний розчин хлориду натрію, але не допускали перевищення добової його дози 4 мл/кг маси тіла.

У 15 хворих виявляли гіпернатріємію з гіперволемією. При лікуванні таких хворих ми прагнули добитися того, щоб темп виведення натрію перевищував темп виділення вільної води. Ми також слідкували за тим, щоб темп зниження рівня натрію не перевищував 1–2 ммоль/год (для гострої гіпернатріємії) і був не більше 8 ммоль/добу (для хронічної гіпернатріємії).

Важливо пам'ятати, що при гострій гіпернатріємії (приблизно до 24 годин) клітина спасається від зморщення затугованням в себе іонів електrolітів. Якщо вчасно нормалізувати осмолярність позаклітинної рідини, то клітина швидко видаляє надлишкові іони електrolітів. Якщо гіперосмолярний синдром існує понад добу, то клітина накопичує в цитоплазмі органічні осмоліти. Ці речовини дозволяють клітині функ-

ціонувати в умовах гіперосмолярності позаклітинної рідини. Оскільки органічні осмоліти — це великі молекули, то при швидкій нормалізації осмолярності позаклітинної рідини вони не встигають покинути клітину. Таким чином, гостру гіпернатріємію можна коригувати швидко, а при швидкій корекції хронічної гіпернатріємії розвивається набряк-набухання клітин головного мозку.

Слід зауважити, що однією з головних причин гіпернатріємії вважають зневоднення. До дефіциту вільної води часто призводить застосування діуретиків, гіпертонічних розчинів натрію, зокрема бікарбонату. Гіпернатріємію часто викликають порушення центральних та ниркових механізмів регуляції ВЕБ: центральний нецукровий діабет (зменшення чи повне припинення секреції АДГ) та нефрогенний нецукровий діабет (нездатність нирок реагувати на надходження АДГ). При центральному нецукровому діабеті осмолярність сечі < 300 мосмоль/л; осмолярність сечі 300–800 мосмоль/л зазвичай вказує на те, що причиною гіпернатріємії є застосування осмотичних діуретиків або помірний нецукровий діабет. Надто висока осмолярність сечі вказує на глибоку дегідратацію, зменшення надходження води та інтоксикацію натрієм.

Центральний нецукровий діабет зумовлений нездатністю організму синтезувати або виділяти АДГ. Але ефект може полягати і в низькій чутливості до АДГ ниркового епітелію. В цьому разі йдеться про нирковий нецукровий діабет, який трапляється значно рідше. На тяжких стадіях розвитку нецукрового діабету нирками виділяється велика кількість сечі. При нирковій формі нецукрового діабету спроби введення АДГ чи його аналогів зазвичай є безуспішними. В кращому разі доцільним є застосування тіазидних діуретиків, які зумовлюють втрату солей і відповідно зменшення об'єму міжклітинної рідини. Внаслідок цього активується ренін-ангіотензинова система, зростає активність симпатичної системи і незначно зменшується артеріальний тиск. Всі ці процеси запускають механізми, які збільшують резорбцію води.

Лікування гіпернатріємії є складним завданням для лікаря-анестезіолога. Для лікування гіпернатріємії слід відновити водний баланс хворого, можливим є застосування салуретиків та при рівні Na^+ вище 160 ммоль/л — проведення нирковозамісної терапії.

Висновки

У хворих із ЧМТ і ураженням гіпоталамо-гіпофізарної системи виникають різнонаправлені зміни воднонатрієвого балансу, які вимагають диференційованого підходу до їх лікування.

Зважаючи на невелику кількість спостережень, ми не наважуємося пов'язувати вид дизнатріємії у хворих із ЧМТ і ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку з летальністю. Вважаємо за доцільне продовжувати дослідження в цьому напрямку.

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

Список літератури

1. Педаченко Є.Г., Каджая Н.В., Шлапак І.П., Пилипенко М.М., Лісянський М.С., Чепкий Л.П. та ін. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із невідкладною нейрохірургічною патологією (черепно-мозкова травма). Методичні рекомендації. Київ, 2005. 48 с.
2. Савин І.А., Горячев А.С. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации. Москва: НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, 2015. 274 с.
3. Зозуля І.С., Боброва В.І., Рошин Г.Г. Медицина невідкладних станів. Екстрена (швидка) медична допомога: підручник / за ред. І.С. Зозулі. 3-тє видання, переробл. та доповн. Київ: ВСВ «Медицина», 2017. 960 с.
4. Шевага В.М., Нетлюх А.М., Паєнок А.В., Задорожний Б.В. Нейрохірургія: підручник. 2-ге вид. Львів: ПП «Кварт», 2016. 206 с.
5. Шкробот С.І., Салій З.В., Бударна О.Ю. Топічна діагностика патології нервової системи. Алгоритми діагностичного пошуку. Тернопіль: Укрмедкнига, 2018. 156 с.
6. Яворська Н.П. Топічна діагностика в неврології. Львів: ЛНМУ, 2015. 254 с.
7. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. 18-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 264 с.
8. Трошин В.Д., Погодина Т.Г. Неотложная неврология: рук-во. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. 584 с.
9. Поліщук М.Є., Галушко О.А., Гуменюк М.І., Тріщинська М.А. Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії. К.: Книга-плюс, 2020. 256 с.
10. Савин І.А., Фокин М.С., Любнин А.Ю. Рекомендации по интенсивной терапии у пациентов с нейрохирургической патологией (пособие для врачей). М.: ООО «ИПК «Индиго», 2006. 225 с.
11. Крылов В.В. Нейрореаниматология: практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста») ISBN 978-5-9704-4369-9. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970443699.html>
12. Власов О.О. Сучасний досвід проведення церебральної оксиметрії в неонатології: літературний огляд. КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня».
13. Taylor C.A., Bell J.M., Breiding M.J., Xu L. Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths — United States, 2007 and 2013. Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C.: 2002). 2017. 66(9). 1–16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6609a1>
14. Probst C., Pape H.C., Hildebrand F., Regel C., Mahlke L., Giannoudis P., Krettek C., Grotz M.R. 30 years of polytrauma care: An analysis of the change in strategies and results of 4849 cases treated at a single institution. Injury. 2009. 40(1). 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.10.004>
15. Banerjee M., Bouillon B., Shafizadeh S., Paffrath T., Lefering R., Wafaisade A., German Trauma Registry Group. Epidemiology of extremity injuries in multiple trauma patients. Injury. 2013. 44(8). 1015–1021. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.12.007>
16. Advanced Trauma Life Support (ATLS) of the American College of Surgeons (ACS), Committee on Trauma. 10th Edition. 2018. 2–420.
17. Teasdale G., Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet (London, England). 1974. 2(7872). 81–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)
18. Rogatkin D.A. Fizicheskie osnovy opticheskoy oksimetrii [Physical foundations of optical oximetry]. Med. Fizika-Medical Physics. 2012. 2. 97–114. Retrieved from <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17797306>
19. McCormick P.W., Stewart M., Goetting M.G., Dujovny M., Lewis G., Ausman J.I. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. Crit. Care Med. 1991. 19(1). 89–97. doi: 10.1097/00003246-199101000-00020.
20. Sood B.G., McLaughlin K., Cortez J. Near-infrared spectroscopy: Applications in neonates. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2015. 20(3). 164–172. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.008.

Отримано/Received 06.10.2021

Рецензовано/Revised 20.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.10.2021 ■

О.Ya. Ilchyschyn, Ya.M. Pidhirnyi

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Disorders of sodium balance in patients with hypothalamic-pituitary lesions in traumatic brain injury

Abstract. Background. Traumatic brain injury (TBI) still remains the leading cause of death in people of working age. In Ukraine, the frequency of TBI varies from 2.3 to 6 cases (average of 4–4.2) per 1,000 population annually depending on the regions. Patients with primary damage to the brain and hypothalamic-pituitary system are at risk of developing cerebral edema due to the water-electrolyte imbalance and, accordingly, osmolar imbalance between cellular and extracellular spaces. Water-electrolyte imbalance as a result of damage to the hypothalamic-pituitary system in traumatic brain injury is not described enough in the literature. The functioning of the central and peripheral links of the endocrine system depending on the location, nature and severity of injury is examined not enough. The question of diagnostic and prognostic values of various indicators of volume status in patients with trauma is also underinvestigated. The purpose of this study was to examine the types of disorders of sodium balance in patients with isolated TBI and hypothalamic-pituitary lesions; to clarify the influence of sodium imbalance type on mortality in patients with TBI and hypothalamic-pituitary lesions. **Material and methods.** We examined

74 patients (men/women = 60/14) with focal cerebral contusion and lesions of the hypothalamic region. Forty-seven of them were diagnosed with hypovolemia combined with hyponatremia. Hypernatremia with hypervolemia was found in 15 patients. Intracranial pressure monitoring was performed using a multifunction monitor (BSM-3562, Japan, 2018, Nihon Kohden Corporation) with a line for invasive pressure measurement. Continuous non-invasive measurement of organ tissue oxygenation (rSO₂) was carried out using Somanetics InVivo Oximeter Cerebral/Somatic monitor (Covidien, Mansfield, MA, USA, 2020). Plasma electrolytes were evaluated in all patients. **Conclusions.** Patients with TBI and hypothalamic-pituitary lesion have different types of water-sodium imbalance, which demand the differentiated approach to their treatment. Given the small number of observations, we do not dare to link the type of sodium imbalance with lethality in patients with brain trauma and hypothalamic-pituitary lesions. We consider this requires further researches.

Keywords: traumatic brain injury; diencephalic injury; volume status of a patient; intensive care

УДК 616-001-031.81-008.811.6-002

DOI <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245580>:

Філик О.В., Вишинська М.Б.

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

Гемостаз та запалення у пацієнтів із політравмою

Резюме. Актуальність. Причинами смерті при тяжких травмах є як ушкодження, несумісні з життям, так і тяжкі кровотечі. Коагулопатію, асоційовану з травмою, виявляють у 46 % пацієнтів уже на місці події та у 60 % пацієнтів — при надходженні на лікування. **Мета:** встановити наявність зв'язку між показниками загальної відповіді організму на запалення та показниками судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу у пацієнтів з політравмою. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне обсерваційне дослідження 20 пацієнтів віком від 19 до 55 років з політравмою, які перебували на лікуванні у відділенні анестезіології з ліжками інтенсивної терапії в Комунальному некомерційному підприємстві «8-ма міська клінічна лікарня м. Львова». Пацієнтів оцінювали за Injury Severity Score (ISS) та шкалою APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) з урахуванням тривалості синдрому загальної відповіді організму на запалення і лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВИТ) та госпіталізації. Етапи дослідження: надходження на лікування у ВИТ (d1), третя доба (d3), п'ята доба (d5). Основними оцінюваними клінічними маркерами були показники: загальної відповіді організму на запалення, судинно-тромбоцитарного гемостазу (внутрішньосудинна активація тромбоцитів, агрегація тромбоцитів, індукована адреналіном і аденозиндифосфатом), коагуляційного гемостазу (міжнародне нормалізоване відношення, активований частковий тромбопластиновий час, рівень загального фібриногену та D-димерів). **Результати.** Встановлено наявність вірогідного ($p < 0,05$) позитивного кореляційного зв'язку між співвідношенням рівнів дискоехіноцитів до сфероехіноцитів та рівнем загального фібриногену на етапі d1, а також тенденцію ($p = 0,09$) до наявності позитивного кореляційного зв'язку між цим співвідношенням та температурою тіла пацієнта. Виявлено вірогідний ($p < 0,05$) зворотний кореляційний зв'язок між цим співвідношенням і рівнем тяжкості стану пацієнтів за шкалою APACHE II та прямий вірогідний ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок із тривалістю госпіталізації у ВИТ, а також тенденції до зворотного кореляційного зв'язку з тяжкістю ушкоджень за шкалою ISS ($p = 0,07$) та до прямого кореляційного внаслідок Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) ($p = 0,12$). **Висновки.** У пацієнтів із політравмою встановлено: наявність вірогідного ($p < 0,05$) позитивного кореляційного зв'язку між співвідношенням дискоехіноцити/сфероехіноцити та рівнем загального фібриногену; тенденцію ($p = 0,09$) до позитивного кореляційного зв'язку між цим співвідношенням та температурою тіла пацієнта; вірогідний ($p < 0,05$) зворотний кореляційний зв'язок з рівнем тяжкості стану пацієнтів за шкалою APACHE II; прямий вірогідний ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок з тривалістю госпіталізації у ВИТ; тенденцію ($p = 0,07$) до зворотного кореляційного зв'язку з тяжкістю ушкоджень за шкалою ISS та тенденцію ($p = 0,12$) до прямого кореляційного зв'язку з тривалістю SIRS.

Ключові слова: політравма; гемостаз; запалення; дискоехіноцити; сфероехіноцити

Вступ

Політравма є вагомою причиною смерті серед працездатного дорослого населення як у світі, так і в Україні. Частою причиною тяжких травм є високоенергетичні дорожньо-транспортні пригоди (ДТП). У світі щорічно близько 50 мільйонів людей отримують ушкодження внаслідок ДТП, а більшість смертей тра-

пляються в країнах з низьким та середнім економічним достатком [1]. Причинами смерті при тяжких травмах є як ушкодження, несумісні з життям, так і тяжкі кровотечі з розвитком геморагічного шоку. Коагулопатію, асоційовану з травмою, виявляють дуже рано після травмування: у 46 % пацієнтів вже на місці події [2] та у 60 % пацієнтів — при надходженні на лікування. Ці

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

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

Для кореспонденції: Філик Ольга Володимирівна, доктор медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: filyk_olha@meduniv.lviv.ua; контактний тел.: +38 (095) 510 78 96.

For correspondence: Olha Filyk, MD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: filyk_olha@meduniv.lviv.ua; phone: +38 (095) 510 78 96.

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

факти вказують на те, що гемостатична ресусцитація повинна розпочинатися якомога швидше, що і було підтверджено ще понад 10 років тому в CRASH-2 Trial [3]. Незважаючи на детальне вивчення змін коагуляційної ланки гемостазу при травмі, зміни в судинно-тромбоцитарній ланці не мають достатньо широкого висвітлення в наукових публікаціях. Хоча очевидним є факт, що судинно-тромбоцитарні порушення будуть тісно пов'язані зі зниженням рівня загального фібриногену у пацієнтів з травмою [4] та розвитком коагулопатії споживання як одного з етапів розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Також загальновідомим є факт, що система гемостазу та імунна система мають спільне філогенетичне походження, тому зміни, які первинно запускаються в одній з них, будуть неминуче провокувати виникнення змін в іншій системі [5, 6]. Також додатковим фактором, що може впливати на активацію імунної системи та системи гемостазу, є трансфузія препаратів та продуктів крові, що є завідомо алогенними для організму пацієнта [7, 8]. Як пережита ішемія та реперфузія внаслідок шоку при травмі, так і синдром загальної відповіді організму на запалення (неінфекційного та/або інфекційного генезу) та трансфузійна терапія можуть бути факторами, що спричинюють розвиток синдрому поліорганної недостатності, який подовжує тривалість лікування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) та підвищує рівень летальності.

До того ж існують сучасні клінічні настанови, впровадження яких у рутинну практику лікарів допомагає знизити ризик виникнення ранніх та пізніх кровотеч внаслідок травми, чітко дотримуватися показань до замісної терапії препаратами та продуктами крові та застосовувати методи тромбопрофілактики при травмі [9, 10]. Проте питання взаємозв'язку між активацією судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та розвитком синдромів загальної відповіді організму на запалення і поліорганної дисфункції серед пацієнтів ВІТ з політравмою потребують подальшого вивчення.

Метою роботи було встановити наявність зв'язку між показниками загальної відповіді організму на запалення та показниками судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу у пацієнтів з політравмою. Робочою була гіпотеза, що активація судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок системи гемостазу не пов'язана з показниками синдрому загальної відповіді організму на запалення та рівнем тяжкості стану пацієнта, тривалістю його госпіталізації.

Матеріали та методи

У проспективне обсерваційне дослідження було включено 20 пацієнтів віком від 19 до 55 років (36,1 [28,7; 43,2] року), що перебували на лікуванні в Кошівському некомерційному підприємстві (КНП) «8-ма міська клінічна лікарня м. Львова», у відділенні анестезіології з ліжками інтенсивної терапії у період 01.01–30.05.2021 р. із діагнозом «політравма». Дослідження було проведено відповідно до вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Кон-

венції Ради Європи про права людини та біомедицину, належної клінічної практики та схвалено комісією з біоетики КНП «8-ма міська клінічна лікарня м. Львова» (протокол № 4 від 20.10.2020 р.). Пацієнти були включені в дослідження після підписання інформованої згоди.

Критеріями включення у дослідження були: згода пацієнта або його законних представників на участь у дослідженні, політравма. Критерії виключення з дослідження: відмова пацієнта від участі у дослідженні, дані анамнезу про наявність вродженої патології системи гемостазу, агональний стан пацієнта.

Тяжкість травми і тяжкість стану пацієнтів на момент надходження на лікування оцінювали за шкалами Injury Severity Score (ISS) та APACHE II відповідно. Крім того, оцінювали тривалість синдрому загальної відповіді організму на запалення (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), тривалість лікування у ВІТ та тривалість госпіталізації.

Основними клінічними маркерами, які ми досліджували, були: показники загальної відповіді організму на запалення (кількість лейкоцитів та їх незрілих форм, температура тіла, частота дихання, частота серцевих скорочень); показники судинно-тромбоцитарного гемостазу (внутрішньосудинна активація тромбоцитів, агрегація тромбоцитів, індукована адреналіном і аденозиндифосфатом (АДФ)) визначали турбидиметричним методом за допомогою фазоконтрастного мікроскопа; показники коагуляційного гемостазу (міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), рівень загального фібриногену та рівень D-димерів) визначали кількісними методами за допомогою діагностичних наборів фірми Siemens на напівавтоматичному коагулометрі Sysmex CA-560 (Японія). За наявності тахікардії і тахіпное діагностували та усували такі їх причини, як гіпертермія, гіповолемія та больовий синдром.

Лікування пацієнтів з політравмою проводили відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1269 від 05.06.2019 р. «Екстрена медична допомога: догоспітальний етап» (розділ 8), «The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition» (2019) та локальних протоколів, затверджених у КНП «8-ма міська клінічна лікарня м. Львова».

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета прикладних статистичних програм Microsoft Excel (2016). Усі отримані кількісні результати досліджень підлягали статистичній обробці методами варіаційної статистики з використанням значень середнього арифметичного ($\bar{X}$), середнього квадратичного відхилення (σ), медіани (Me), першого та третього квантилів [Q1; Q3]; кореляційну залежність визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена та розрахунку 95% довірчого інтервалу (confidence interval, CI). Показники порівнювали з визначенням рівня значущості (p). За умови нормального розподілу вибірки дані опрацьовували, використовуючи параметричні критерії (t-критерій Стюдента), при

невідповідності вибірки законам нормального розподілу — непараметричні методи статистики (U-критерій Манна — Уїтні). Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Клінічна характеристика пацієнтів наведена в табл. 1. Середній вік пацієнтів становив 35,2 [31,3; 44,8] року, тяжкість травми за шкалою ISS — 15 [10; 18] балів, тяжкість стану за шкалою APACHE II — 12,5 [9; 16] бала. Тривалість синдрому загальної відповіді організму на запалення (оцінювали як наявність одного та більше з критеріїв SIRS) становила 3,75 [2; 5] дня, тривалість госпіталізації у ВІТ — 7,5 [5; 13] дня, тривалість лікування у стаціонарних умовах — 11,3 [8; 17,5] дня.

При проведенні аналізу змін показників синдрому загальної відповіді організму на запалення серед пацієнтів, які увійшли в наше дослідження, встановлено (табл. 2), що на етапі дослідження d1 у пацієнтів з політравмою були наявні зміни всіх критеріїв синдрому загальної відповіді організму на запалення: характерними були лейкоцитоз зі зростанням кількості незрілих форм лейкоцитів, гіпертермія, тахікардія, тахіпное. Починаючи з етапу дослідження d3, відбувалася нормалізація температури тіла та частоти дихання, тоді як кількість лейкоцитів та їх незрілих форм, а також частота серцевих скорочень ще залишалися помірно підвищеними. Отже, на етапі дослідження d3 були дві з чотирьох ознак синдрому загальної відповіді організму на запалення.

На етапі дослідження d5 чотири з чотирьох показників синдрому загальної відповіді організму на запалення були вірогідно ($p < 0,05$) нижчими порівняно з етапом дослідження d1 та перебували в межах фізіологічної норми. Отже, повний регрес цього синдрому спостерігався аж на 5-ту добу від моменту надходження пацієнта на лікування.

Також нами було досліджено та проаналізовано зміни внутрішньосудинної активації тромбоцитів (табл. 3). Встановлено, що на етапі дослідження d1 відзначалася тромбоцитопенія $138,0 \pm 11,8 \cdot 10^9/\text{л}$, на етапах дослідження d3 та d5 кількість тромбоцитів вірогідно ($p < 0,05$) зростала до $176,0 \pm 23,2 \cdot 10^9/\text{л}$ та $184,3 \pm 27,1 \cdot 10^9/\text{л}$ відповідно. При дослідженні різних форм тромбоцитів виявлено вірогідне зростання кількості сфероцитів та тромбоцитів, залучених в агрегати, на етапі дослідження d5 порівняно з етапом d1, тоді як кількість дискоехіноцитів та сфероехіноцитів вірогідно ($p < 0,05$) знижувалась на етапі d5 порівняно з етапом d1.

Кількість дискоцитів, біполярних форм тромбоцитів та сума активних форм тромбоцитів вірогідно не змінювалися впродовж усього часу спостереження. Показники коагуляційного гемостазу на етапі дослідження d1 відображали незначну гіпокоагуляцію у пацієнтів з політравмою (табл. 4). Зокрема, МНВ на етапі d1 становило $1,63 \pm 0,11$, знижувалося до $1,39 \pm 0,09$ на етапі d3 та врешті вірогідно ($p < 0,05$ порівняно з етапом дослідження d1) нормалізувалося на етапі d5 і дорівнювало $1,15 \pm 0,05$. Аналогічно АЧТЧ відображав тенденцію до гіпокоагуляції на етапі d1 і становив $49,5 \pm 1,9$ с, нормалізувався на етапі d3 — $42,1 \pm 2,5$ с, на етапі d5 вірогідно знижувався порівняно з етапом d1.

Показники коагуляційного гемостазу на етапі дослідження d1 відображали незначну гіпокоагуляцію у пацієнтів з політравмою (табл. 4). Зокрема, МНВ на етапі d1 становило $1,63 \pm 0,11$, знижувалося до $1,39 \pm 0,09$ на етапі d3 та врешті вірогідно ($p < 0,05$ порівняно з етапом дослідження d1) нормалізувалося на етапі d5 і дорівнювало $1,15 \pm 0,05$. Аналогічно АЧТЧ відображав тенденцію до гіпокоагуляції на етапі d1 і становив $49,5 \pm 1,9$ с, нормалізувався на етапі d3 — $42,1 \pm 2,5$ с, на етапі d5 вірогідно знижувався порівняно з етапом d1.

Показники коагуляційного гемостазу на етапі дослідження d1 відображали незначну гіпокоагуляцію у пацієнтів з політравмою (табл. 4). Зокрема, МНВ на етапі d1 становило $1,63 \pm 0,11$, знижувалося до $1,39 \pm 0,09$ на етапі d3 та врешті вірогідно ($p < 0,05$ порівняно з етапом дослідження d1) нормалізувалося на етапі d5 і дорівнювало $1,15 \pm 0,05$. Аналогічно АЧТЧ відображав тенденцію до гіпокоагуляції на етапі d1 і становив $49,5 \pm 1,9$ с, нормалізувався на етапі d3 — $42,1 \pm 2,5$ с, на етапі d5 вірогідно знижувався порівняно з етапом d1.

Таблиця 1. Основні демографічні та клінічні показники пацієнтів, включених у дослідження

Показник	Me (Q1; Q3)
Вік, роки	35,2 [31,3; 44,8]
ISS, бали	15 [10; 18]
APACHE II, бали	12,5 [9; 16]
Тривалість SIRS, дні	3,75 [2; 5]
Тривалість госпіталізації у ВІТ, дні	7,5 [5; 13]
Тривалість лікування у стаціонарних умовах, дні	11,3 [8; 17,5]

Таблиця 2. Динаміка показників загальної відповіді організму на запалення у пацієнтів з політравмою (Me [Q1; Q3])

Показники	Етапи дослідження		
	d1 (n = 20)	d3 (n = 20)	d5 (n = 20)
Кількість лейкоцитів у венозній крові, $10^9/\text{л}$	13,8 [11,1; 15,9]	10,6 [9,5; 12,1]	8,4 [7,1; 9,5]*
Кількість незрілих форм лейкоцитів, %	14,7 [12,5; 16,4]	10,8 [7,6; 11,5]*	8,2 [5,1; 10,6]*
Температура тіла, °C	38,1 [36,5; 38,3]	36,5 [36,2; 37,4]	36,6 [36,4; 36,9]
Частота серцевих скорочень, уд/хв	110 [92; 117]	92 [83; 99]	81 [75; 84]*
Частота дихання, дих/хв	22 [16; 24]	19 [16; 21]	18 [15; 21]

Примітка (тут і в табл. 3, 4): * — $p < 0,05$ порівняно з етапом дослідження d1.

но з етапом d1 — $34,2 \pm 1,8$ с ($p < 0,05$). Аналогічно до МНВ та АЧТЧ простежувалася динаміка рівня загального фібриногену: гіпофібриногенемія спостерігалась на етапі d1, коли цей показник становив $1,7 \pm 0,2$ г/л, вірогідна ($p < 0,05$) нормалізація відбувалась вже на етапі дослідження d3, тоді як на етапі d5 рівень загального фібриногену перевищував показники норми та дорівнював $5,7 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,05$ порівняно з етапом дослідження d1).

Рівень D-димерів на всіх етапах дослідження був вищим за показники норми. Необхідно відзначити, що він вірогідно ($p < 0,05$) зростав до етапу d3 проти етапу d1 і становив 3455 ± 259 нг/мл порівняно з 1052 ± 114 нг/мл; на етапі d5 — 2861 ± 134 нг/мл.

Ми проаналізували кореляційні зв'язки між показниками загальної відповіді на запалення та показниками судинно-тромбоцитарної, коагуляційної, посткоагуляційної ланок гемостазу (табл. 5).

На етапі дослідження d1 нами виявлено вірогідний ($p < 0,05$) позитивний кореляційний зв'язок між співвідношенням дискоехіноцити/сфероехіноцити та загальним фібриногеном, а також тенденцію ($p = 0,09$) до наявності позитивного кореляційного зв'язку між співвідношенням дискоехіноцити/сфероехіноцити та температурою тіла пацієнта.

Ми проаналізували кореляційні зв'язки між співвідношенням дискоехіноцити/сфероехіноцити на етапі d1 та іншими показниками (табл. 6) і встановили, що існує вірогідний ($p < 0,05$) зворотний кореляційний зв'язок з рівнем тяжкості стану пацієнтів за шкалою APACHE II, прямий вірогідний ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок з тривалістю госпіталізації у ВІТ, а також тенденція ($p = 0,07$) до зворотного кореляційного зв'язку з тяжкістю ушкоджень за шкалою ISS та тенденція ($p = 0,12$) до прямого кореляційного зв'язку з тривалістю SIRS.

Таблиця 3. Показники внутрішньосудинної активації тромбоцитів у пацієнтів з політравмою ($X \pm \sigma$)

Показники		Етапи дослідження		
		d1 (n = 20)	d3 (n = 20)	d5 (n = 20)
Кількість тромбоцитів у венозній крові, 10^9 /л		$138,0 \pm 11,8$	$176,0 \pm 23,2^*$	$184,3 \pm 27,1^*$
Форми тромбоцитів	Дискоцити, %	$77,0 \pm 2,1$	$81,5 \pm 1,6$	$83,2 \pm 1,8$
	Дискоехіноцити, %	$18,0 \pm 1,9$	$14,4 \pm 2,2$	$12,1 \pm 2,4^*$
	Сфероцити, %	$1,5 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,4^*$
	Сфероехіноцити, %	$4,3 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,2^*$	$1,2 \pm 0,3^*$
	Біполярні форми, %	0	0	0
Сума активних форм тромбоцитів, %		$17,7 \pm 0,2$	$21,2 \pm 1,6$	$19,2 \pm 1,1$
Кількість тромбоцитів, залучених в агрегати, %		$3,3 \pm 1,5$	$6,3 \pm 0,2^*$	$7,6 \pm 0,8^*$

Таблиця 4. Показники коагуляційної та посткоагуляційної ланок гемостазу у пацієнтів з політравмою ($X \pm \sigma$)

Показники	Етапи дослідження		
	d1 (n = 20)	d3 (n = 20)	d5 (n = 20)
МНВ	$1,63 \pm 0,11$	$1,39 \pm 0,09$	$1,15 \pm 0,05^*$
АЧТЧ, с	$49,5 \pm 1,9$	$42,1 \pm 2,5^*$	$34,2 \pm 1,8^*$
Загальний фібриноген, г/л	$1,7 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,3^*$	$5,7 \pm 0,2^*$
D-димери, нг/мл	1052 ± 114	$3455 \pm 259^*$	$2861 \pm 134^*$

Таблиця 5. Кореляційні зв'язки (r) між співвідношенням дискоехіноцити/сфероехіноцити та показниками системної відповіді організму на запалення і рівнем фібриногену на етапі дослідження d1

Показники	r	95% CI	p
Кількість лейкоцитів у венозній крові	0,21	0,14–0,33	0,19
Кількість незрілих форм лейкоцитів	0,24	–0,09–0,41	0,37
Температура тіла	0,48	0,32–0,56	0,09
Частота серцевих скорочень	0,11	–0,21–0,18	0,25
Частота дихання	0,09	0,04–0,24	0,37
Загальний фібриноген	0,59	0,38–0,73	0,001

Таблиця 6. Кореляційні зв'язки між співвідношенням дискоехіноцити/сфероехіноцити та іншими показниками

Показники	r	95% CI	p
ISS	-0,56	-0,74...-0,33	0,07
APACHE II	-0,41	-0,61...-0,26	0,03
Тривалість SIRS	0,32	-0,12-0,51	0,12
Тривалість госпіталізації у BIT	0,38	0,12-0,48	0,01
Тривалість лікування в стаціонарних умовах	0,24	-0,18-0,35	0,18

Із досліджень [15–17] відомо, що активація системи гемостазу та загальна відповідь організму на запалення є тісно пов'язаними та взаємообумовленими процесами, оскільки розпочинаються через наявність оголеного субендотеліального шару стінки кровоносних судин, активацію тромбоцитів, інших клітин крові (зокрема, моноцитів і макрофагів) та реалізуються на поверхні клітин крові [11, 13]. Субендотеліальний колагеновий шар активує агрегацію тромбоцитів і є поштовхом до розвитку їх адгезії. Проте ще до контакту з демаскованим колагеном тромбоцити починають змінювати свою форму з дискоїдної до активованих дискоехіноцитів, сфероцитів та/або сфероехіноцитів. Дискоехіноцити відрізняються від дискоцитів наявністю поодиноких та коротких відростків, що з'являються після активації протягом першої секунди та є результатом натиску зсередини на плазматичну мембрану актинових філаментів. У нашому дослідженні було встановлено, що кількість дискоехіноцитів поступово знижується від 1-ї до 5-ї доби з моменту отримання травми, що демонструє зниження рівня активації судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу впродовж лікування пацієнтів з політравмою. Близькі до наших результати було отримано і Т.О. Pertseva зі співавт. (2019) [17], які встановили, що у пацієнтів з активацією прозапальної відповіді організму кількість дискоехіноцитів зростає порівняно з групою контролю.

Сфероцит являє собою більш сферичну клітину, а сфероехіноцити — сферичну клітину з більшим числом довгих відростків. Під час контактної фази активації системи гемостазу відбувається взаємодія відростків активованих тромбоцитів з елементами базальної мембрани судинної стінки. При цьому мають значення безпосередній контакт відростків тромбоцитів з колагеном та контакт тромбоцитів з колагеном через фактор Віллебранда. У нашому дослідженні встановлено, що кількість сфероехіноцитів знижувалася впродовж дослідження серед пацієнтів з політравмою, що може бути підтвердженням зниження активності контактної фази коагуляційного каскаду. До того ж J.W. Weisel & R.I. Litvinov (2019) [18] встановлено, що не лише тромбоцити змінюють свою форму при активації гемостазу, але й еритроцити, які є структурними компонентами ядра тромбу, здатними до зміни форми.

Крім того, на поверхні дискоцитів, під впливом колагену, відбувається активація фактора XI. Отже, дискоцит, не здатний до безпосереднього розвитку агрегації та секреції, може піддаватися рецепторній мембранній активації, і, відповідно, утворення змінених форм тромбоцитів відбувається завдяки речовинам, до яких на мембрані тромбоцитів є специфічні рецептори, тобто завдяки тромбіну, колагену, аденозинфосфату, серотоніну та ін. Гемостатична активність тромбоцитів з'являється з перетворенням дискоцитів на дискоехіноцити, а вже дискоехіноцити здатні як до вираженої адгезії, так і до агрегації, що зумовлено експозицією у цій фазі на плазматичній мембрані фібриногенових рецепторів, та зв'язування фібриногену з формуванням тромбу. Тому цілком закономірним є те, що в нашому дослідженні встановлено: при поступовому зниженні рівня дискоехіноцитів та сфероехіноцитів також знижується рівень загального фібриногену, що, ймовірно, відображає коагулопатію споживання. На додачу агрегацію тромбоцитів спричиняє поява певних речовин тромбоцитарного чи нетромбоцитарного походження, серед яких найбільше значення мають: аденозиндифосфат, який вивільняється з ушкоджених клітин судинної стінки, гемолізованих еритроцитів, тромбоцитів; тромбоксан А; біогенні аміни — адреналін, серотонін, фактор агрегації тромбоцитів. Ці речовини збільшують проникність тромбоцитарної мембрани до іонів кальцію. Поява відростків на клітинах крові також сприяє їх агрегації, збільшуючи ймовірність зіткнення кров'яних пластинок, що є необхідним для цього процесу. У подальшому, при утворенні значної кількості сфероехіноцитів, агрегаційна активність дещо знижується та починає розвиватися рефрактерність клітин, яка максимально виражена у сфероехіноцитів. Тому у пацієнтів з травмою тромбоцити можуть втрачати агрегативну функцію, призводячи до гострої коагулопатії, що розвивається впродовж декількох хвилин після травми, посилює кровотечу і впливає на ризик виникнення поліорганної недостатності та смерті.

Виявлений нами кореляційний зв'язок між співвідношенням дискоехіноцити/сфероехіноцити та рівнем загального фібриногену може вказувати на наявність активної прозапальної відповіді в організмі пацієнтів з політравмою на етапі активації системи гемостазу; додатково це може підтверджу-

вати тенденція до кореляційної залежності між цим співвідношенням та температурою тіла пацієнта. На додачу виявлений нами негативний кореляційний зв'язок між рівнем тяжкості стану пацієнтів за АРАСНЕ II та співвідношенням дискоєхіноцити/сфероєхіноцити вказує на наявність залежності між повнорозгорнутим судинно-тромбоцитарним та коагуляційним каскадами подій і поглибленням проявів поліорганної дисфункції.

Висновки

У пацієнтів з політравмою встановлено наявність вірогідного ($p < 0,05$) позитивного кореляційного зв'язку між співвідношенням дискоєхіноцити/сфероєхіноцити і рівнем загального фібриногену в плазмі крові та тенденцію ($p = 0,09$) до наявності позитивного кореляційного зв'язку між цим співвідношенням і температурою тіла пацієнта.

Виявлено вірогідний ($p < 0,05$) зворотний кореляційний зв'язок між співвідношенням дискоєхіноцити/сфероєхіноцити та рівнем тяжкості стану пацієнтів за шкалою АРАСНЕ II, прямий вірогідний ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок з тривалістю госпіталізації у ВІТ, а також тенденцію ($p = 0,07$) до зворотного кореляційного зв'язку з тяжкістю ушкоджень за шкалою ISS та тенденцію ($p = 0,12$) до прямого кореляційного зв'язку з тривалістю SIRS.

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

Список літератури

1. Injury prevention and trauma care. Health Emergency and Disaster risk management fact sheets. December 2017. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/disaster-mgmt/risk-management-injuries-december2017.pdf?sfvrsn=34d5d5ce_1&download=true
2. Floccard B., Rugeri L., Faure A. et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury*. 2012. 43. 26-32.
3. Shakur H., Roberts I., Bautista R. et al. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010. 376. 23-32.
4. Gauss T., Champion S., Kerever S., Eurin M., Raux M., Harrois A. & Hamada S. Fibrinogen on Admission in Trauma score. *European journal of anaesthesiology*. 2018. 35(1). 25-32.
5. Moore E.E., Moore H.B., Kornblith L.Z., Neal M.D., Hoffman M., Mutch N.J., Schöchl H., Hunt B.J. & Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nature reviews. Disease primers*. 2021. 7(1). 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3>
6. Sang Y., Roest M., de Laat B., de Groot P.G. & Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood reviews*. 2021. 46. 100733. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100733>
7. Henriksen H.H., Grand A.G., Viggers S., Baer L.A., Solbeck S., Cotton B.A., Matijevic N., Ostrowski S.R., Stensballe J., Fox E.E., Chen T.A., Holcomb J.B., Johansson P.I., Cardenas J.C. & Wade C.E. Impact of blood products on platelet function in patients with traumatic injuries: a translational study. *The Journal of surgical research*. 2017. 214. 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.02.037>
8. Britten M.W., Lümers L., Tominaga K., Peters J. & Dirkmann D. Glycocalyx components affect platelet function, whole blood coagulation, and fibrinolysis: an in vitro study suggesting a link to trauma-induced coagulopathy. *BMC anesthesiology*. 2021. 21(1). 83. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01300-1>
9. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V., Duranteau J., Filipescu D., Hunt B.J. & Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma. *Critical care*. 2019. 23(1). 1-74.
10. Torres C. & Haut E.R. Prevention, diagnosis, and management of venous thromboembolism in the critically ill surgical and trauma patient. *Current opinion in critical care*. 2020. 26(6). 640-647.
11. Savioli G., Ceresa I.F., Caneva L., Gerosa S. & Ricevuti G. Trauma-Induced Coagulopathy: Overview of an Emerging Medical Problem from Pathophysiology to Outcomes. *Medicines (Basel, Switzerland)*. 2021. 8(4). 16. <https://doi.org/10.3390/medicines8040016>
12. Peralta R., Al Thani H. & Rizoli S. Coagulopathy in the surgical patient: trauma-induced and drug-induced coagulopathies. *Current opinion in critical care*. 2019. 25(6). 668-674.
13. Frith D. & Brohi K. The pathophysiology of trauma-induced coagulopathy. *Current opinion in critical care*. 2012. 18(6). 631-636.
14. Kornblith L.Z., Moore H.B. & Cohen M.J. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2019. 17(6). 852-862. <https://doi.org/10.1111/jth.14450>
15. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochemia medica*. 2012. 22(1). 49-62.
16. Foley J.H. & Conway E.M. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circulation research*. 2016. 118(9). 1392-1408.
17. Pertseva T.O., Tverdokhlib I.V. & Chub D.I. Кількісна морфологічна характеристика тромбоцитарного гемостазу у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу в залежності від швидкості клубочкової фільтрації. *Morphologia*. 2018. 12(4). 64-72.
18. Weisel J.W. & Litvinov R.I. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019. 17(2). 271-282.

Отримано/Received 06.10.2021

Рецензовано/Revised 20.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.11.2021 ■

Information about authors

Olha Filyk, MD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: filyk_olha@meduniv.lviv.ua; phone: +38 (095) 510 78 96; <https://orcid.org/0000-0003-3160-7617>
M.B. Vyshynska, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1592-476X>

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.V. Filyk, M.B. Vyshynska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Hemostasis and inflammation in patients with polytrauma

Abstract. Background. Causes of death due to severe injuries are both injuries incompatible with life and severe bleedings. Trauma-induced coagulopathy is usually found in 46 % of patients at the scene and in 60 % of individuals upon admission to the hospital. The purpose of the study was to establish the relationship between systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and vascular-platelet and coagulation hemostasis parameters in patients with polytrauma. **Materials and methods.** We completed a prospective observational study and included 20 patients aged 19 to 55 years with polytrauma who were admitted to the Department of Anesthesiology with Intensive Care at Lviv City Clinical Hospital No. 8. Patients' state was evaluated according to the Injury Severity Score (ISS) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score. We also took into account the duration of SIRS, the length of intensive care unit (ICU) stay, and hospital stay. Stages of the study: the day of admission to ICU (d1), the third day (d3), the fifth day (d5). The major clinical markers evaluated were: SIRS parameters, vascular-platelet hemostasis (intravascular platelet activation, adrenaline- and adenosine diphosphate-induced platelet aggregation), coagulation hemostasis (international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, level of total fibrinogen and D-dimers). Statistical analysis was performed using variation statistics methods. The correlation dependence was performed with Spearman's rank correlation coef-

ficient. We determined significance level (p), and the differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** We have found a significant ($p < 0.05$) positive correlation between discocytes to spherocytes ratio and the level of total fibrinogen on stage d1, as well as a tendency ($p = 0.09$) to the presence of a positive correlation between this ratio and the patient's body temperature. There was a significant ($p < 0.05$) inverse correlation between this ratio and the patient's health status according to APACHE II, and a direct significant ($p < 0.05$) correlation with the length of ICU stay, as well as trends to an inverse correlation with the severity of injuries according to ISS ($p = 0.07$) and to a direct correlation with the duration of SIRS ($p = 0.12$). **Conclusions.** Patients with polytrauma had a significant ($p < 0.05$) positive correlation between the discocytes to spherocytes ratio and level of total fibrinogen, a tendency ($p = 0.09$) to a positive correlation between this ratio and the patient's body temperature, a significant ($p < 0.05$) inverse correlation with the patient's health status according to APACHE II, a direct significant ($p < 0.05$) correlation with the length of ICU stay, a trend ($p = 0.07$) to an inverse correlation with the severity of injuries according to ISS and a tendency ($p = 0.12$) to a direct correlation with duration of SIRS.

Keywords: polytrauma; hemostasis; inflammation; discocytes; spherocytes

УДК 616.988-022.6:616.15-074

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245581>

Трихліб В.І., Цюрак Н.Р., Беляєва К.П., Лисенко Т.І., Єрошенко А.О., Мартинчик О.С.
Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Особливості клінічних проявів нової коронавірусної інфекції у хворих при їх госпіталізації під час епідемії COVID-19 залежно від ступеня тяжкості

Резюме. У статті наведений огляд літератури й результати власного дослідження. Було встановлено, що в нашій групі серед тих, хто проходив стаціонарне лікування, було більше осіб віком 18–30 років, а серед тих, хто лікувався у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), — віком 60 років і старше. У середньому хворі, які лікувались у ВРІТ, надходили на 6-ту добу хвороби. Більшість хворих скаржились на сухий або малопродуктивний кашель, помірну загальну слабкість. Вірогідно частіше помірна загальна слабкість реєструвалась у пацієнтів із середньотяжким перебігом, а помірна й виражена була характерна для пацієнтів з тяжким перебігом ($p < 0,05$). Задишка була наявна переважно в тяжкохворих (у третини хворих — при фізичному навантаженні, у 17,7 % — у спокої). Серед хворих з нетяжким перебігом у незначній кількості осіб була задишка при фізичному навантаженні (від 4,3 до 12,1 %). При госпіталізації в середньому температура була в межах норми або ж субфебрильною, остання переважала в пацієнтів при середньотяжкому перебігу ($p < 0,05$). При легкому перебігу в половини хворих температура була в межах норми. Фебрильна температура частіше реєструвалась при середньотяжкому й тяжкому перебігу. Піретична температура тіла найбільш характерна для тяжкого перебігу ($p < 0,05$). Привертає увагу той факт, що навіть серед тих хворих, які лікувались у ВРІТ, при надходженні у четверті температура була в межах норми, у 41,2 % була субфебрильною. У середньому тривалість гарячки до госпіталізації в тяжкохворих становила 5 діб, у тих, хто потім помер, — 2 дні. Вірогідно частіше відзначали сухий кашель у тяжких хворих ($p < 0,05$). При легкому перебігу тільки п'ята частина хворих скаржились на сухий або малопродуктивний кашель. При середньотяжкому перебігу сухий або малопродуктивний кашель турбував третину хворих. Суттєвої різниці в частоті скарг на першіння в горлі не відзначалось ($p > 0,05$). У середньому частота дихання при надходженні в тяжкохворих, які вижили, і тих, хто не вижив, не відрізнялась, у той же час у тих, хто потім помер, частіше реєструвалась частота дихання понад 30/хв і більше, тахікардія і більш низькі показники сатурації.

Ключові слова: нова коронавірусна інфекція COVID-19; клінічні прояви; ступінь тяжкості

Вступ

На даний час уже відомо, що нова коронавірусна інфекція COVID-19 має як різні ступені тяжкості — від субклінічних, безсимптомних форм до тяжких і вкрай тяжких, так і різноманітні клінічні прояви.

У дослідженні А. Pormohammad зі співавт. (2020) [1] були встановлені клінічні прояви у хворих з новою коронавірусною інфекцією (табл. 1). З табл. 1 видно, що частіше у хворих реєструвались гарячка, кашель, втома, наявність мокротиння або відхаркування, дещо

рідше — міалгія і задишка (у кожного четвертого хворого), а в кожного десятого і рідше — біль у горлі, головний біль, ринорея. Також, як і при грипі H1N1, реєструвались нудота й блювання.

За результатами дослідження L. Manoharan зі співавт. (2021) [2] була встановлена поширеність симптомів при COVID-19 (табл. 2). З дослідження видно, що спостерігались значні відмінності в частоті реєстрації симптомів при коронавірусній хворобі різними дослідниками, що слід враховувати лікарям у своїй практи-

ці при проведенні диференціальної діагностики. При цьому найвищою була частота реєстрації таких симптомів: гарячка, втома, кашель (сухий/продуктивний), задишка, головний біль, міалгія і/або артралгія, біль у грудях, зміни апетиту і/або анорексія, погіршення запаху або смаку.

Характеристика хворих і симптоми залежно від тяжкості подані в дослідженні, проведеному Dawei Wang та співавт. (2020) [3], вони наведені в табл. 3.

Найпоширенішими симптомами на початку захворювання були гарячка (136 (98,6 %)), втома (96 (69,6 %)), сухий кашель (82 (59,4 %)), міалгія (48 (34,8 %)) і задишка (43 (31,2 %)). Нечастими симптомами були головний біль, запаморочення, біль у животі, діарея, нудота й блювання. Загалом 10,1 % хворих спочатку мали діарею і нудоту за 1–2 дні до розвитку гарячки й задишки. Порівняно з пацієнтами, які не були госпіталізовані до ВРІТ (n = 102), пацієнти, які потребували інтенсивної терапії (n = 36), були значно старшими (середній вік 66 років [IQR 57–78] проти 51 року [IQR 37–62]; P < 0,001) і частіше мали супутні захворювання, включно з гіпертонією (21 (58,3 %) проти 22 (21,6 %)), діабетом (8 (22,2 %) проти 6 (5,9 %)), серцево-судинними захворюваннями (9 (25,0 %) проти 11 (10,8 %)) і цереброваскулярними захворюваннями (6 (16,7 %) проти 1 (1,0 %)). Порівняно з пацієнтами, які не лікувались у ВРІТ, пацієнти, які потрапили до реанімації, частіше повідомляли про біль у глотці, задишку, запаморочення, біль у животі й анорексію [3].

У дослідженні С. Yu і співавт. (2020) [4] наведені дані стосовно симптомів у хворих, які лікувались у стаціонарі в загальному відділенні та ВРІТ (табл. 4).

Мета дослідження: встановити особливості клінічних проявів нової коронавірусної інфекції COVID-19 при госпіталізації залежно від ступеня тяжкості.

Матеріали та методи

Проведений аналіз даних медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів, які лікувались з приводу нової коронавірусної хвороби COVID-19 у відділеннях Центрального госпіталю МВС і НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» у період із квітня по серпень 2020 року.

Під час епідемії нової коронавірусної хвороби COVID-19 методом випадкової вибірки було відібрано 200 медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях госпіталів, з яких було 154 (77 %) чоловіки, 46 (23 %) жінок.

Розподіл хворих за віком був такий: 18–30 років — 57 (28,5 %), 31–40 років — 18 (9 %), 41–50 років — 41 (20,5 %), 51–60 років — 41 (20,5 %), 60 років і старші — 43 (21,5 %) пацієнти.

Розподіл пацієнтів, які перебували у ВРІТ, за віком був такий: пацієнтів віком 18–30 років не було, 31–40 років — 4 (11,8 %), 41–50 років — 7 (20,6 %), 51–60 років — 5 (14,7 %), 60 років і старші — 18 (52,9 %) пацієнтів.

Відповідно до ступеня тяжкості: з легким перебігом було 69 (34,5 %) хворих, із середньотяжким — 91 (45,5 %), із тяжким — 6 (3 %) хворих, які лікувались у загальному відділенні, і 34 (17 %) пацієнти, які потребували лікування у ВРІТ.

У всіх пацієнтів була виявлена пневмонія за допомогою рентгенографії органів грудної клітки або ж комп'ютерної томографії.

У всіх хворих діагноз був підтверджений за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі на РНК SARS-CoV-2.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми Statistica. Було розроблено анкету для введення даних у програму Excel.

Таблиця 1. Характеристика хворих з підтвердженням COVID-19

Характеристика	Частота, %	95% довірчий інтервал
Вік, роки	48 (середнє)	43–50
Стать (чоловіки)	55	50–57,5
Гарячка	87	73–93
Кашель	68	55,5–74
Втома	39	29–52,5
Наявність мокротиння/відхаркування	31	19–39
Міалгія	24	14–43
Задишка	24	12,6–32
Біль у горлі	14	7,8–17
Головний біль	14	8,3–18
Діарея	8	4,6–11,4
Ринорея	7	3–12
Нудота й блювання	6,5	2,7–13
Кількість госпіталізованих	81	68–94
Критичний стан/реанімація	25,6	6,7–48

Таблиця 2. Поширеність симптомів COVID-19

Симптоми	Середнє значення (%)	Найнижча поширеність				Найвища поширеність			
		%	Обсяг вибірки	Вік	Категорія хворих	%	Обсяг вибірки	Вік	Категорія хворих
Кашель (сухий/продуктивний)	55 (71,4)	4,0	101	82 (72–89)	Хворі паліативної допомоги	87,0	114	47 (16)	Амбулаторні хворі й амбулаторні з аносмією
Задихка	48 (62,3)	0,8	118	44,1 (13,6)	Усі стаціонарні хворі	80,0	178	≥ 50	Усі стаціонарні хворі
Біль у горлі	31 (40,3)	0,7	298	47 (33–61)	Усі стаціонарні хворі	43,0	114	47 (16)	Амбулаторні хворі й амбулаторні з аносмією
Біль у грудях	19 (24,7)	1,6	125	38,8 (13,8)	Усі стаціонарні хворі	65,2	112	65 (49–70,8)	Усі стаціонарні хворі
Відхаркування	19 (13,0)	4,4	137	57	Які потребували кисню	34,9	645	46,7 (13,8)	Усі стаціонарні хворі
Ринорея	17 (22,1)	1,0	298	47 (33–61)	Усі стаціонарні хворі	35,3	136	69 (61–77)	Хворі із зупинкою серця
Діарея	45 (58,4)	1,0	131	47 (15)	Усі стаціонарні хворі	52,0	114	47 (16)	Амбулаторні хворі й амбулаторні з аносмією
Нудота і/або блювання	31 (40,3)	0,5	889	47,8 (15,2)	Усі стаціонарні хворі	35,0	114	47 (16)	Амбулаторні хворі й амбулаторні з аносмією
Зміни апетиту і/або анорексія	12 (15,6)	3,0	120	45,4 (15,6)	Усі стаціонарні хворі	78,6	204	52,9 (16)	Усі стаціонарні хворі
Головний біль	34 (44,2)	0,9	108	52 (37–58)	Усі стаціонарні хворі	82,0	114	47 (16)	Амбулаторні хворі й амбулаторні з аносмією
Змінений психічний стан (сплутаність свідомості/збудження)	8 (10,4)	1,4	1590	44,2 (14,8)	Усі стаціонарні хворі	42,6	101	82 (72–89)	Хворі паліативної допомоги
Погіршення запаху або смаку	3 (3,9)	5,6	214	52,7 (15,5)	Усі стаціонарні хворі	88,8	417	36,9 (11,4)	Стаціонарні й амбулаторні хворі
Гарячка	59 (76,6)	8,9	101	82 (72–89)	Хворі паліативної допомоги	98,6	138	56 (42–69)	Усі стаціонарні хворі
Міалгія і/або артралгія	32 (41,6)	2,0	131	47 (15)	Усі стаціонарні хворі	74,0	114	47 (16)	Амбулаторні хворі й амбулаторні з аносмією
Втома	36 (46,8)	4,7	298	47 (33–61)	Усі стаціонарні хворі	93,0	114	47 (16)	Амбулаторні хворі й амбулаторні з аносмією

Таблиця 3. Базові характеристики пацієнтів, інфікованих 2019-nCoV

Характеристика	Категорія хворих залежно від відділення (%)			P
	Усього (n = 138)	ВРІТ (n = 36)	Не ВРІТ (n = 102)	
Вік, медіана (IQR), p	56 (42–68)	66 (57–78)	51 (37–62)	< 0,001
Стать				
Жінки	63 (45,7)	14 (38,9)	49 (48,0)	0,34
Чоловіки	75 (54,3)	22 (61,1)	53 (52,0)	
Госпіталізовані пацієнти	17 (12,3)	9 (25,0)	8 (7,8)	0,02
Супутні захворювання				
Супутні захворювання	64 (46,4)	26 (72,2)	38 (37,3)	< 0,001
Гіпертонія	43 (31,2)	21 (58,3)	22 (21,6)	< 0,001
Серцево-судинні захворювання	20 (14,5)	9 (25,0)	11 (10,8)	0,04
Діабет	14 (10,1)	8 (22,2)	6 (5,9)	0,009
Рак	10 (7,2)	4 (11,1)	6 (5,9)	0,29
Цереброваскулярні захворювання	7 (5,1)	6 (16,7)	1 (1,0)	0,001
Хронічне обструктивне захворювання легень	4 (2,9)	3 (8,3)	1 (1,0)	0,054
Хронічна хвороба нирок	4 (2,9)	2 (5,6)	2 (2,0)	0,28
Хронічні захворювання печінки	4 (2,9)	0	4 (3,9)	0,57
ВІЛ-інфекція	2 (1,4)	0	2 (2,0)	> 0,99
Ознаки й симптоми				
Гарячка	136 (98,6)	36 (100)	100 (98,0)	> 0,99
Втома	96 (69,6)	29 (80,6)	67 (65,7)	0,10
Сухий кашель	82 (59,4)	21 (58,3)	61 (59,8)	0,88
Анорексія	55 (39,9)	24 (66,7)	31 (30,4)	< 0,001
Міалгія	48 (34,8)	12 (33,3)	36 (35,3)	0,83
Задишка	43 (31,2)	23 (63,9)	20 (19,6)	< 0,001
Відхаркування	37 (26,8)	8 (22,2)	29 (28,4)	0,35
Біль у горлі	24 (17,4)	12 (33,3)	12 (11,8)	0,003
Діарея	14 (10,1)	6 (16,7)	8 (7,8)	0,20
Нудота	14 (10,1)	4 (11,1)	10 (9,8)	> 0,99
Запаморочення	13 (9,4)	8 (22,2)	5 (4,9)	0,007
Головний біль	9 (6,5)	3 (8,3)	6 (5,9)	0,70
Блювання	5 (3,6)	3 (8,3)	2 (2,0)	0,13
Біль у животі	3 (2,2)	3 (8,3)	0 (0)	0,02
Поява симптому				
До госпіталізації	7,0 (4,0–8,0)	8,0 (4,5–10,0)	6,0 (3,0–7,0)	0,009
До появи задишки	5,0 (1,0–10,0)	6,5 (3,0–10,8)	2,5 (0,0–7,3)	0,02
До розвитку ГРДС	8,0 (6,0–12,0)	8,0 (6,0–12,0)	8,0 (6,3–11,3)	0,97
Медіана (IQR)				
Частота серцевих скорочень, уд/хв	88 (78–97)	89 (81–101)	86 (77–96)	0,14
Частота дихання, рухів/хв	20 (19–21)	20 (16–25)	20 (19–21)	0,57
Середній артеріальний тиск, мм рт.ст.	90 (84–97)	91 (78–96)	90 (85–98)	0,33

Примітка: ВРІТ — відділення реанімації та інтенсивної терапії; ГРДС — гострий респіраторний дистрес-синдром.

Результати та обговорення

При легкому перебігу при госпіталізації гарячка була відсутня в 35 (50,7 %) пацієнтів, субфебрилітет відзначався в 26 (37,7 %) пацієнтів, фебрильна температура — у 6 (8,7 %) пацієнтів і піретична — лише у 2 (2,9 %) пацієнтів. При середньотяжкому перебігу гарячка була відсутня в 7 (7,7 %) пацієнтів, субфебрилітет був у 60 (65,9 %) пацієнтів, фебрильна температура — у 21 (23,1 %) пацієнтів і піретична — лише в 3 (3,3 %) пацієнтів. При тяжкому перебігу, який потребував лікування в загальному відділенні, гарячка була в усіх пацієнтів, субфебрилітет — у 3 (50 %) пацієнтів, фебрильна температура — у 2 (33,3 %) пацієнтів і піретична — лише в 1 (16,7 %) пацієнта. При тяжкому перебігу, який потребував лікування у ВРІТ, гарячка

була відсутня у 8 (23,5 %) пацієнтів, субфебрилітет відзначався в 14 (41,2 %) пацієнтів, фебрильна температура — у 4 (11,8 %) пацієнтів і піретична — у 8 (23,5 %) пацієнтів.

При легкому перебігу захворювання відзначалась відсутність гарячки практично в половини хворих. Субфебрильна температура тіла найбільш характерна для середньотяжкого перебігу захворювання. Фебрильна температура тіла переважає в пацієнтів як із середньотяжким, так і з тяжким перебігом захворювання. Частота піретичної температури тіла зростає відповідно до віку, найбільш характерна вона для пацієнтів з тяжким перебігом захворювання ($p < 0,05$).

При легкому перебігу при госпіталізації в 31 (44,9 %) хворого була помірно виражена загальна слабкість і в 3

Таблиця 4. Характеристика хворих з новою коронавірусною інфекцією COVID-19, n (%)

Ознаки й симптоми	Усі хворі	Тяжкість перебігу		p
		Нетяжкий	Тяжкий	
Кількість хворих	1663	799	864	
Гарячка	1427 (85,8)	671 (84,0)	756 (87,5)	0,04
Кашель	598 (36,0)	252 (31,5)	346 (40,1)	0,0003
Втома	392 (23,6)	168 (21,0)	224 (25,9)	0,02
Біль у грудях	198 (11,9)	71 (8,9)	127 (14,7)	0,0003
Діарея	76 (4,6)	33 (4,1)	43 (5,0)	0,41
Задишка	73 (4,4)	30 (3,8)	43 (5,0)	0,22
Втрата апетиту	69 (4,2)	25 (3,1)	44 (5,1)	0,04
Міалгія	57 (3,4)	26 (3,3)	31 (3,6)	0,71
Запаморочення/головний біль	29 (1,7)	12 (1,5)	17 (2,0)	0,47
Біль у горлі	24 (1,4)	12 (1,5)	12 (1,4)	0,85
Нудота	18 (1,1)	11 (1,4)	7 (0,8)	0,26
Блювання	18 (1,1)	11 (1,4)	7 (0,8)	0,26
Нежить	4 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,4)	0,36
Закладений ніс	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	—
Комп'ютерна томографія грудної клітки				
Загалом	1475	763	712	
Двобічне ураження	1348 (91,4)	691 (90,6)	657 (92,3)	0,24
Однобічне ураження ліворуч	78 (5,3)	39 (5,1)	39 (5,5)	0,75
Однобічне ураження праворуч	46 (3,1)	30 (3,9)	16 (2,3)	0,06
Верхня частка + нижня частка	919 (62,3)	478 (62,6)	441 (61,9)	0,70
Верхня частка	179 (12,1)	87 (11,4)	92 (12,9)	0,39
Нижня частка	374 (25,4)	195 (25,6)	179 (25,1)	0,82
Нормальна легеня	3 (0,2)	3 (0,4)	0 (0,0)	—
Характеристики зображення				
«Матове скло»	661 (44,8)	334 (43,8)	327 (45,9)	0,41
Локальне нерівномірне затінення	1043 (70,7)	542 (71,0)	501 (70,4)	0,78
Плевральний випіт	216 (14,6)	88 (11,5)	128 (18,0)	0,0005
Бронхоектатична хвороба	24 (1,6)	5 (0,7)	19 (2,7)	0,002
Ателектаз	6 (0,4)	3 (0,4)	3 (0,4)	1,00

(4,4 %) хворих — виражена, при середньотяжкому — у 66 (72,5 %) хворих відзначалась помірна слабкість, у 16 (17,6 %) хворих — виражена слабкість, при тяжкому перебігу, який потребував лікування в загальному відділенні, у 5 (83,3 %) хворих була помірна слабкість, в 1 (16,7 %) хворого — виражена, при тяжкому перебігу, який потребував лікування у ВРІТ, у 4 (11,8 %) пацієнтів була незначна загальна слабкість, у 16 (47 %) пацієнтів — помірна слабкість, у 14 (41,2 %) пацієнтів — виражена слабкість.

При легкому перебігу захворювання в половини пацієнтів загальна слабкість не відзначається. Для середньотяжких пацієнтів більш характерна наявність помірно загальної слабкості, у той же час для тяжких хворих характерна виражена загальна слабкість ($p < 0,05$).

При легкому перебігу сухий кашель реєструвався в 13 (18,8 %) пацієнтів, малопродуктивний — також у 13 (18,8 %) пацієнтів, вологий кашель не відмічався. При середньотяжкому перебігу сухий кашель реєструвався в 30 (32,9 %) пацієнтів, малопродуктивний — також у 30 (32,9 %) пацієнтів, кашель з мокротинням — у 6 (6,7 %) пацієнтів, при тяжкому перебігу, який потребував лікування в загальному відділенні, сухий кашель був в 1 (16,7 %) пацієнта, малопродуктивний — у 2 (33,3 %) пацієнтів, кашель з мокротинням — в 1 (16,7 %) пацієнта, при тяжкому перебігу, який потребував лікування у ВРІТ, сухий кашель був у 17 (50 %) пацієнтів, малопродуктивний — у 7 (20,6 %) пацієнтів, кашель з мокротинням не відзначався. Вірогідною є відсутність кашлю в більше ніж половини пацієнтів з легким перебігом захворювання і наявність сухого кашлю в тяжких хворих ($p < 0,05$).

При легкому перебігу 3 (4,3 %) хворі скаржились на задишку тільки при фізичному навантаженні, при середньотяжкому перебігу таких хворих було 11 (12,1 %), при тяжкому перебігу, який потребував лікування в загальному відділенні, 3 (50 %) хворі скаржились на задишку тільки при фізичному навантаженні, при тяжкому перебігу, який потребував лікування у ВРІТ, 10 (29,4 %) хворих скаржились на задишку при фізичному навантаженні і 6 (17,7 %) пацієнтів — на задишку в спокої. Вірогідно пацієнти з легким перебігом захворювання задишку практично не відмічають, однак практично половина пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом скаржиться на задишку при фізичному навантаженні. Для тяжких пацієнтів, які потребують лікування у ВРІТ, характерна задишка в спокої ($p < 0,05$).

Скарги на першіння в горлі відзначались при легкому перебігу в 1 (15,9 %) хворого, при середньотяжкому перебігу — у 7 (7,7 %) хворих, при тяжкому перебігу, який потребував лікування у загальному відділенні, — в 1 (16,7 %) пацієнта, при тяжкому перебігу, який потребував лікування у ВРІТ, — у 4 (11,85 %) пацієнтів. Суттєвої різниці в скаргах на першіння в горлі не відзначалось ($p > 0,05$).

У табл. 5 наведені зведені дані щодо клінічних проявів COVID-19 при госпіталізації відповідно до ступеня тяжкості.

Особливості клінічних проявів нової коронавірусної інфекції при госпіталізації тяжких хворих, які перебували на лікуванні в загальному відділенні

Середній ліжко-день тяжких хворих, які лікувались у загальному відділенні, був таким: $Me = 13$ днів ($Q_{25} = 9$, $Q_{75} = 18$), $min = 6$, $max = 23$ дні.

Середній день, на який були госпіталізовані хворі, які лікувались у загальному відділенні: $Me = 7,5$ дня ($Q_{25} = 4$, $Q_{75} = 10$), $min = 1$, $max = 26$ днів.

Характер температури до госпіталізації в тяжких хворих, які лікувались у загальному відділенні (дані отримані при зборі анамнезу захворювання): субфебрильна — у 3 (50 %) пацієнтів, фебрильна — у 2 (33,3 %) пацієнтів, піретична — в 1 (16,7 %) пацієнта. Встановлено, що частіше на догоспітальному етапі в тяжких пацієнтів, які лікувались у загальному відділенні, реєструвався субфебрилітет ($p > 0,05$).

Характер температури при госпіталізації в тяжких хворих, які лікувались у загальному відділенні: субфебрильна — в 1 (16,7 %) хворого, фебрильна — у 3 (50 %) хворих, піретична — у 2 (33,3 %) хворих. Встановлено, що при госпіталізації в половини тяжких пацієнтів, які лікувались у загальному відділенні, реєструвалася фебрильна температура тіла ($p > 0,05$).

В 1 (16,7 %) пацієнта відзначався сухий кашель, у 2 (33,3 %) пацієнтів — малопродуктивний, в 1 (16,7 %) пацієнта — вологий, 2 (33,3 %) хворих взагалі не скаржились на кашель. Суттєвої різниці щодо наявності кашлю в пацієнтів не було ($p > 0,05$).

У 5 (83,3 %) пацієнтів відзначалась помірна загальна слабкість, лише 1 (16,7 %) пацієнт скаржився на виражену загальну слабкість. Встановлено переважання помірно загальної слабкості в тяжких хворих, які лікувались у загальному відділенні ($p > 0,05$).

У половини пацієнтів була задишка при фізичному навантаженні, а половина не відзначала задишки взагалі ($p > 0,05$).

В 1 (16,7 %) пацієнта спостерігалось першіння в горлі, решта пацієнтів не відзначали цей симптом.

Частота дихання при госпіталізації в тяжких хворих, які лікувались у загальному відділенні: $Me = 20$ рухів/хв ($Q_{25} = 18$, $Q_{75} = 22$), $min = 12$ рухів/хв, $max = 24$ рухів/хв.

Частота пульсу при госпіталізації у тяжких хворих, які лікувались у загальному відділенні: $Me = 83,5$ уд/хв ($Q_{25} = 78$, $Q_{75} = 88$), $min = 53$ уд/хв, $max = 120$ уд/хв.

Сатурація при госпіталізації в тяжких хворих, які лікувались у загальному відділенні: $Me = 90,5$ % ($Q_{25} = 84$, $Q_{75} = 96$), $min = 81$ %, $max = 99$ %.

Особливості клінічних проявів нової коронавірусної інфекції при госпіталізації тяжких хворих, які перебували на лікуванні у ВРІТ

Середній ліжко-день усіх категорій хворих, які перебували у ВРІТ: $Me = 10$ днів ($Q_{25} = 7$, $Q_{75} = 21$), $min = 3$ дні, $max = 29$ днів; у тих, хто одужав: $Me = 18,5$ дня ($Q_{25} = 9,5$, $Q_{75} = 22,5$), $min = 7$ днів, $max = 29$ днів; у

тих, хто помер: $Me = 7,5$ днів ($Q_{25} = 4$, $Q_{75} = 15$), $min = 3$ дні, $max = 28$ днів.

Середній день, на який були госпіталізовані хворі, які перебували у ВРІТ: $Me = 6$ днів ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 7$), $min = 1$ день, $max = 19$ днів; у тих, хто одужав: $Me = 6,5$ днів ($Q_{25} = 3,5$; $Q_{75} = 9,5$), $min = 1$ день, $max = 12$ днів; у тих, хто помер: $Me = 5$ днів ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 7$), $min = 2$ дні, $max = 19$ днів.

Тривалість гарячки до госпіталізації в усіх категорій хворих: $Me = 5$ днів ($Q_{25} = 2$, $Q_{75} = 7$), $min = 0$ днів, $max = 19$ днів; у тих, хто одужав: $Me = 5,5$ днів ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 7,5$), $min = 0$ днів, $max = 10$ днів; у тих, хто помер: $Me = 2$ дні ($Q_{25} = 2$, $Q_{75} = 7$), $min = 0$ днів, $max = 19$ днів.

Характер температури до госпіталізації в усіх категорій хворих (дані одержані при зборі анамнезу захворювання): нормальна — у 4 (11,8 %), субфебрильна — у 13 (38,2 %), фебрильна — у 13 (38,2 %), піретична — у 4 (11,8 %); у тих, хто одужав: нормальна — в 1 (6,25 %), субфебрильна — у 5 (31,25 %), фебрильна — у 9 (56,25 %), піретична — в 1 (6,25 %); у тих, хто помер: нормальна — у 3 (16,6 %), субфебрильна — у 8 (44,4 %), фебрильна — у 5 (27,8 %), піретична — у 2 (11,1 %). Тобто серед усіх категорій хворих до госпіталізації в більшості частки реєструвалась субфебрильна й фебрильна температура, у той же час у тих, хто одужав, — частіше фебрильна, у тих, хто помер, — субфебрильна ($p > 0,05$).

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

Тривалість гарячки в стаціонарі в усіх категорій хворих: $Me = 5$ діб ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 8$), $min = 0$ діб, $max = 16$ діб; у тих, хто одужав: $Me = 6$ діб ($Q_{25} = 3$, $Q_{75} = 8$), $min = 0$ діб, $max = 16$ діб; у тих, хто помер: $Me = 4$ доби ($Q_{25} = 2$, $Q_{75} = 10$), $min = 1$ доба, $max = 15$ діб. Тривалість субфебрильної температури в стаціонарі в усіх категорій хворих: $Me = 4$ доби ($Q_{25} = 1$, $Q_{75} = 6$), $min = 0$ діб, $max = 14$ діб; у тих, хто одужав: $Me = 3,5$ доби ($Q_{25} = 1,5$, $Q_{75} = 6$), $min = 0$ діб, $max = 12$ діб; у тих, хто помер: $Me = 4$ доби ($Q_{25} = 1$, $Q_{75} = 5$), $min = 0$ діб, $max = 14$ діб. Тривалість фебрильної температури в стаціонарі в усіх категорій хворих: $Me = 2$ доби ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 3$), $min = 0$ діб, $max = 5$ діб; у тих, хто одужав: $Me = 3,5$ доби ($Q_{25} = 1,5$, $Q_{75} = 6$), $min = 0$ діб, $max = 12$ діб; у тих, хто помер: $Me = 1$ доба ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 3$), $min = 0$ діб, $max = 8$ діб. Тривалість піретичної температури в стаціонарі в усіх категорій хворих: $Me = 0$ діб ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 0$), $min = 0$ діб, $max = 4$ доби; у тих, хто одужав: $Me = 0$ діб ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 0$), $min = 0$ діб, $max = 1$ доба; у тих, хто помер: $Me = 0$ діб ($Q_{25} = 0$, $Q_{75} = 0$), $min = 0$ діб, $max = 4$ доби.

Таблиця 5. Клінічні прояви нової коронавірусної інфекції при госпіталізації відповідно до ступеня тяжкості

	Легкий, абс. (%)	Середній, абс. (%)	Тяжкий, загальне відділення, абс. (%)	Тяжкий, ВРІТ, абс. (%)
Гарячка				
Відсутня	35 (50,7)	7 (7,7)	0 (0)	8 (23,5)
Субфебрильна	26 (37,7)	60 (65,9)	3 (50)	14 (41,2)
Фебрильна	6 (8,7)	21 (23,1)	2 (33,3)	4 (11,8)
Піретична	2 (2,9)	3 (3,3)	1 (16,7)	8 (23,5)
Кашель				
Відсутній	43 (62,4)	30 (32,9)	2 (33,3)	10 (29,4)
Сухий	13 (18,8)	30 (32,9)	1 (16,7)	17 (50)
Малопродуктивний	13 (18,8)	25 (27,5)	2 (33,3)	7 (20,6)
Вологий	0 (0)	6 (6,7)	1 (16,7)	0 (0)
Задихка				
Відсутня	66 (95,7)	80 (87,9)	3 (50)	18 (52,9)
При фізичному навантаженні	3 (4,3)	11 (12,1)	3 (50)	10 (29,4)
У спокої	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (17,7)
Загальна слабкість				
Відсутня	35 (50,7)	9 (9,9)	0 (0)	0 (0)
Незначна	0(0)	0 (0)	0 (0)	4 (11,8)
Помірна	31 (44,9)	66 (72,5)	5 (83,3)	16 (47)
Виражена	3 (4,4)	16 (17,6)	1 (16,7)	14 (41,2)
Першіння в горлі				
Відсутнє	58 (84,1)	84 (92,3)	5 (83,3)	30 (88,2)
Наявне	11 (15,9)	7 (7,7)	1 (16,7)	4 (11,8)

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

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

Сатурація при госпіталізації у всіх категоріях хворих: $Me = 91,5$ % ($Q_{25} = 82,5$; $Q_{75} = 95,5$), $min = 45$ %, $max = 98$ %; у хворих, які одужали: $Me = 95$ % ($Q_{25} = 90$, $Q_{75} = 96$), $min = 83$ %, $max = 98$ %; у хворих, які померли: $Me = 86$ % ($Q_{25} = 80$, $Q_{75} = 94$), $min = 45$ %, $max = 97$ %.

Висновки

Більшість хворих скаржились на сухий або малопродуктивний кашель, помірну загальну слабкість. Задишка була наявна переважно в тяжкохворих. При

госпіталізації в середньому температура була в межах норми або ж субфебрильною, остання переважала в пацієнтів при середньотяжкому перебігу ($p < 0,05$). Фебрильна температура частіше реєструвалась при середньотяжкому й тяжкому перебігу. Піретична температура тіла найбільш характерна для тяжкого перебігу ($p < 0,05$). Вірогідно частіше відзначали сухий кашель у тяжких хворих ($p < 0,05$). Вірогідно частіше помірна загальна слабкість реєструвалась у пацієнтів із середньотяжким перебігом, а виражена була характерна для пацієнтів із тяжким перебігом ($p < 0,05$).

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

Список літератури

1. Pormohammad A., Ghorbani S., Baradaran B. et al. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2020 Oct. 147. 104390. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361116>.
2. Manoharan L., Catrall J.W.S., Harris C. et al. Evaluating clinical characteristics studies produced early in the Covid-19 pandemic: A systematic review. *PLoS One*. 2021. 16(5). e0251250. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003850/>
3. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17. 323(11). 1061-1069. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881>.
4. Yu C., Lei Q., Li W. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 1663 hospitalized patients infected with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center experience. *J. Infect. Public Health*. 2020 Sep. 13(9). 1202-1209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718894/>

Отримано/Received 10.08.2021

Рецензовано/Revised 27.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.09.2021 ■

V.I. Trykhlil, N.R. Tsiurak, K.P. Beliaeva, T.I. Lysenko, A.O. Yeroshenko, O.S. Martynchuk
Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

Features of clinical manifestations of new coronavirus infection in patients at hospitalization during the COVID-19 epidemic depending on the severity

Abstract. The article presents a review of the literature sources and results of a personal study. It was found that in our group, there were more persons aged 18–30 years among those who were in inpatient treatment, and among those who were treated in the ICU, the patients were aged 60 years or over. On average, patients who were treated in the ICU were admitted on the 6th day of illness. Most patients complained of dry or unproductive cough, moderate general weakness. Relatively more often moderate general weakness was registered in patients with a moderate course, and moderate and pronounced was typical for patients with a severe course ($p < 0.05$). Dyspnea was predominantly found in severely ill patients (in one-third of patients during exercise, in 17.7 % patients at rest). In patients with a non-serious course, a small number of patients had dyspnea on exertion (4.3 to 12.1 %). On admission, the average temperature was within normal or subfebrile, which predominated in patients with a moderate course ($p < 0.05$). With a mild course, half of the patients had a temperature within the normal range. Febrile fever was more often registered in the moderate

and severe course. Pyretic body temperature was most typical for a severe course ($p < 0.05$). It is noteworthy that even in those patients who were treated in the intensive care unit, at admission a quarter of the patients had a normal temperature, and 41.2 % — subfebrile. On average, the duration of fever before admission in critically ill patients was 5 days, and in those who died — 2 days. Dry cough was significantly more common in severe patients ($p < 0.05$). In the mild course, only one-fifth of patients complained of dry or unproductive cough. In the moderate course, the dry or unproductive cough was symptomatic for one-third of patients. There was no significant difference in the frequency of complaints of sore throat ($p > 0.05$). On average, a respiratory rate on admission in critically ill patients did not differ between those who survived and those who died, while those who died more often presented with a respiratory rate of 30/min or more, tachycardia, and more reduced saturation values.

Keywords: new coronavirus infection COVID-19; clinical manifestations; severity

УДК 616.231-089.85-053.2+616.131-08.-06

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245582>

Собко Р.Ю., Бойко М.Т.

КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

Артеріотрахеальна нориця як ускладнення пролонгованої трахеостомії

Резюме. У статті наведений клінічний випадок рідкісного та важкого ускладнення пролонгованої трахеостомії у вигляді формування нориці між просвітом трахеї та брахіоцефальною артерією та розвитку масивної кровотечі з неї. Лікування пацієнта було ургентним й успішним. Пацієнту проведено оперативне втручання з наступним алопротезуванням плечоголового стовбура (використаний судинний протез Vascutec 8 мм) та формуванням анастомозу методикою безперервного шва. На 17-ту післяопераційну добу пацієнта виписали додому в задовільному стані.

Ключові слова: трахеостома; артеріотрахеальна нориця; кровотеча; алопротезування

Кровотечі, що є типовим ускладненням трахеостомії, прийнято поділяти на ранні та пізні. Ранніми кровотечами вважаються кровотечі, що розвиваються впродовж перших 48 годин після проведення трахеостомії, а пізніми — ті, які розвиваються через 48 годин і пізніше. За даними літератури, частота розвитку ранніх кровотеч із трахеостоми спостерігається в 4–20 % випадків. Причиною розвитку ранніх кровотеч, як правило, є інтраопераційне пошкодження судин і/або перешийка щитоподібної залози. Пізні артеріальні кровотечі зустрічаються значно рідше — менше ніж 1 % випадків, однак їх наслідки є суттєво тяжчими [1–4], смертність становить майже 100 % [4, 5]. Однією з причин розвитку пізніх артеріальних кровотеч із трахеостоми є утворення патологічного з'єднання (нориці) між просвітом трахеї та брахіоцефальною артерією [6]. Причиною утворення такої нориці є трофічні порушення в трахеї та артеріальній стінці. Факторами ризику утворення нориці є підвищений тиск у манжетці трахеостомічної трубки, часта травматизація слизової оболонки під час санації чи заміни трахеостоми, поява інфекційних ускладнень, таких як трахеобронхіт, пневмонія, а також тривале використання глюкокортикостероїдів, стан імуносупресії на тлі основної патології [1, 2].

Клінічний випадок. Батьки 17-річного хлопця звернулися до Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру зі скаргами на наявність профузної кровотечі з носа, ротоглотки та трахеостомічної

трубки впродовж однієї години. Дитина була госпіталізована у ВАІТ.

З анамнезу життя дитини відомо, що хлопчик від народження хворіє на тяжке органічне ураження центральної нервової системи, а саме гіперкінетичну форму дитячого церебрального паралічу, що перебігає зі стійкими руховими порушеннями та супроводжується грубим відставанням у психомоторному та фізичному розвитку (маса тіла 30 кг). Крім цього, у хлопчика є С-подібний сколіоз грудного відділу хребта III ступеня, симптоматична епілепсія. Із 2015 року має трахеостому. Пацієнт постійно спостерігається та лікується у нашому центрі.

При надходженні стан дитини був тяжкий. Тяжкість стану зумовлена геморагічним синдромом на тлі грубого неврологічного дефіциту. Зіниці звужені, D = S, фотореакція збережена. Шкіра бліда, холодна на дотик. Видимі слизові оболонки бліді, чисті. Масивні геморагічні виділення з ротоглотки, трахеостоми. М'язовий тонус підвищений. Дихання спонтанне, через трахеостомічну трубку № 8.0, поверхневе, частота дихання (ЧД) — 22 за хвилину. Аускультативно над легеньми вислуховується жорстке дихання, ослаблене зліва у верхніх відділах легень, вологі хрипи з обох сторін. SpO₂ — 85 % без кисню, при подачі зволоженого кисню — 100 %. Серцеві тони звучні, ритмічні. Частота серцевих скорочень — 170 ударів на хвилину, артеріальний тиск — 60/30 мм рт.ст. Жи-

віт м'який, пальпації доступний. Діурез зниженого темпу.

Загальний аналіз крові на момент надходження: еритроцити — $2,27 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 63 г/л, лейкоцити — $13,2 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні — 15 %, сегментоядерні — 60 %, лімфоцити — 16 %, моноцити — 9 %, тромбоцити — $145 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів — 15 мм/год.

Біохімічний аналіз крові на момент надходження: загальний білок — 53,4 г/л, загальний білірубін — 6,8 мкмоль/л, альбумін — 33,0 г/л, сечовина — 2,8 ммоль/л, креатинін — 59,2 мкмоль/л, калій — 3,3 ммоль/л, натрій — 129 ммоль/л, АЛАТ — 54,1 МО/л, АсАТ — 79,9 МО/л.

Загальний аналіз сечі: колір світло-жовтий, прозора, реакція слабокисла, сліди білка, епітелію небагато, еритроцити — 1–2 в п/з, лейкоцити — 1–3 в п/з, слизу небагато.

ЕхоКГ: скоротливість міокарда добра. Рідини в перикарді немає. Розміри шлуночків серця в межах норми. Скоротлива здатність міокарда задовільна.

Рентгенографія органів грудної клітки: виражена деформація грудної клітки, правобічний сколіоз грудного відділу хребта. У проекції лівого легеневого поля — ділянка зниження пневматизації, середньої інтенсивності, неоднорідної структури. Купол діафрагми зліва нечіткий, лівий синус вільний. Серце не візуалізується.

Проводилася протишокова *терапія* — гемостатична (етамзилат, гемаксан), інфузійна (фізіологічний розчин NaCl 0,9% — 400 мл, 10% Glucosae — 200 мл), трансфузія еритроцитарної маси — 632 мл та свіжозамороженої плазми — 620 мл. Роздуті дві манжетки на трахеостомі, кровотеча припинилася. На наступну добу кровотеча відновилася, у зв'язку з чим проведено оглядову діагностичну ларингоскопію та фібротрахеоскопію. Оглянуто порожнину рота, глотки, підглоткового простору, а також через трахеостомічну трубку — нижні відділи трахеї до бронхів. Видимого джерела кровотечі не виявлено. Ураховуючи наявність розростань на слизовій оболонці у вигляді вегетацій, які утворилися внаслідок тривалої трахеостомії в підглотковому просторі (до рівня трахеостомічної трубки), та наявність великої кількості згустків крові, які легко усувалися, можна було припускати формування трахео-плечостовбурової нориці як джерела кровотечі. Дитина консультована торакальним хірургом, який вважав, що кровотеча спричинена наявністю трахео-плечостовбурової нориці, що сформувалася внаслідок тривалої трахеостомії. Незважаючи на тяжкість стану пацієнта (ступінь ризику за ASA — 4), було прийнято рішення про ургентне проведення оперативного втручання. Інтраопераційно проводилася штучна вентиляція легень через трахеостому, катетеризована одна центральна судина та дві периферичні, здійснювався інвазивний моніторинг артеріального тиску. Утримувалася масивна кровотеча з верхніх дихальних шляхів та трахеостоми. Індекс Альговера — 1,75. Крововтрата становила орієнтовно 1800 мл, що дорівнювало для даного пацієнта одному ОЦК. Проводилася замісна трансфузійна та ін-

фузійна терапія: перелито еритроцитарної маси 650 мл, свіжозамороженої плазми — 890 мл (співвідношення 1 : 1,3), альбуміну 10% — 100 мл, гідроксietилкрохмалю 130/0,4 — 800 мл, стерофундину — 500 мл, фізіологічного розчину — 1300 мл. Проводилася інотропна стимуляція міокарда добутамином у дозі 3–5 мкг/кг/хв.

Показники гемодинаміки на початку та в кінці операції: частота серцевих скорочень — 120–150/хв, артеріальний тиск — 80/40–120/80 мм рт.ст. Діурез упродовж операції — 150 мл.

Операція тривала 5 годин. Під час операції були перетиснуті проксимальний сегмент плечоголового стовбура та початкові відділи правої загальної сонної та підключичної артерій. Повністю відмобілізований плечоголовний стовбур від деформованої трахеї. Верифіковано великий пролежень і дефект стінки в артерії та трахеї (трахео-плечостовбурова нориця, діаметр дефекту стінки артерії був 5–6 мм). Ушитий дефект у стінці трахеї. Висічений дефект стінки артерії та інфіковані краї стінок артерії так, що діастаза між проксимальним та дистальним сегментами плечоголового стовбура становив 2,5–3 см. При спробі накладання анастомозу «кінець в кінець» стінки артерії прорізувалися. Було вирішено виконувати аутовенозне протезування плечоголового стовбура. Мобілізована та виділена ліва внутрішня яремна вена. При ретельному огляді виявлено, що вона стенозована, її стінки фіброзно змінені, а отже, вена не придатна для аутовенозного трансплантату. Відтак виконане алопротезування плечоголового стовбура (використаний судинний протез Vascutec 8 мм), накладені анастомози методикою безперервного шва, проведений дренаж порожнини перикарда, загрудинного простору та ділянки проекції плечоголового стовбура.

Після проведеного оперативного втручання стан дитини залишався критичним. Проведені медикаментозний сон, знеболювання та міорелаксація. Шкіра бліда, холодна на дотик. Пастозність обличчя, верхніх та нижніх кінцівок. Симптом «білої плями» більше 5 секунд. Дихання за допомогою апарата штучної вентиляції легень Carina в режимі BiPAP, показники: P_{ins} — 30, PEEP — 7, ЧД — 20/хв, FiO₂ — 0,6. Аускультативно в легенях вислуховувалися різнокаліберні вологі хрипи. При санації трахеостоми отримували велику кількість мокротиння з геморагічним вмістом. Серцеві тони були зниженої звучності, ритмічні. Пульс на периферичних судинах не визначався. Продовжували інотропну підтримку міокарда добутамином у дозі 5 мкг/кг/хв. Живіт піддутий. Діурез по сечовому катетеру, стимульований, темп діурезу — 1 мл/кг/год.

Упродовж першої післяопераційної доби почали збільшуватися прояви синдрому поліорганної недостатності: з'явилися ознаки дихальної та серцево-судинної недостатності, ниркової недостатності — олігурія до 1 мл/кг/год, ентеральної недостатності. У лікування додано допамін у дозі 5 мкг/кг/хвилину. Діагностована аспірація кров'ю — проведена санаційна бронхоскопія.

Загальний аналіз крові (перша післяопераційна доба): еритроцити — $1,83 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 58 г/л, лей-

коцити — $12,6 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити — $67 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів — 5 мм/год.

Біохімічний аналіз крові (перша післяопераційна доба): загальний білок — 45,9 г/л, загальний білірубін — 25,2 мкмоль/л, альбумін — 30,0 г/л, сечовина — 3,9 ммоль/л, креатинін — 54,9 мкмоль/л, калій — 3,5 ммоль/л, натрій — 137 ммоль/л, АЛАТ — 31,4 МО/л, АсАТ — 28,5 МО/л.

ЕхоКГ: знижена скоротлива здатність міокарда. Фракція викиду < 30 %.

Рентгенографія органів грудної клітки (перша післяопераційна доба): груба асиметрія грудної клітки за рахунок С-подібного правобічного сколіозу, ліва легена гомогенна, інтенсивно затемнені контури серця (на даному фоні не візуалізуються), дренажна трубка на рівні II міжребер'я. Множинні післяопераційні шви. Пневматизація правої легені не змінена.

Упродовж лікування постійно отримував антибактеріальну та протигрибкову терапію. Інотропи (допамін, добутамін) — упродовж 5 діб із поступовою відміною; діуретики — фуросемід 2,5 мг/кг/добу титровано з поступовою відміною упродовж 7 діб; седация — натрій тіопентал 2,5 мг/кг/год; міорелаксация — ардуан 0,06 мг/кг/введення; знеболювання титрованим введенням морфіну — 50 мкг/кг/год; гепаринотерапія — 120 од/кг/добу; альбумін 20%, інфузійна терапія в об'ємі 30–40 мл/кг/добу, у тому числі еритроцитарною масою та свіжозамороженою плазмою. На 3-тю добу відмінено гемостатичну терапію.

У подальшому стан дитини був із позитивною динамікою. Із 9-ї післяопераційної доби пацієнт самостійно дихав через трахеостому, ЧД — 24/хв. Кровотеча не відновлювалася. Сатурація крові без оксигенотерапії — 95 %. Серцеві тони звучні, ритмічні. Годування проводилося через назогастральний зонд, їжу дитина засвоювала в повному об'ємі. Діурез адекватний.

Дитину було виписано додому в стабільному стані на 17-ту післяопераційну добу з такими рекомендаціями: навчання догляду за трахеостомою, санация трахеостоми; регулярні заміни пов'язки навколо трахеостоми; заміна трахеостоми 1 раз на місяць, а за

потреби — негайно; профілактика пролежнів трахеї від манжетки і контроль за тиском у ній: випускання повітря з манжетки 5–6 разів на день упродовж 10–15 хвилин; контроль за тиском у манжетці за допомогою манометра; регулярний ендоскопічний огляд трахеї.

Таким чином, артеріотрахеальна нориця є найбільш небезпечним для життя та тяжким ускладненням трахеостомії. Найважливішими чинниками, які покращують виживання пацієнтів з артеріотрахеальною норицею, є швидке встановлення діагнозу та вчасно проведене оперативне втручання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів стосовно даної статті.

Список літератури

1. Scalise P., Prunk S.R., Healy D., Votto J. The incidence of tracheo-arterial fistula in patients with chronic tracheostomy tubes: a retrospective of 544 patients in a long-term facility. *Chest*. 2005. Vol. 128. P. 3906–3909.
2. Schaefer O.P., Irwin R.S. Tracheoarterial fistula: an unusual complication of tracheostomy. *J. Intensive Care Med*. 1995. Vol. 10. P. 64–75.
3. Komatsu T., Sowa T., Fujinaga T., Handa N., Watanabe H. Tracheo-innominate artery fistula: two case reports and a clinical review. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013. Vol. 19(1). P. 60–62. Epub. 2012, Jun 15.
4. Allan J.S., Wright C.D. Tracheoinnominate fistula: diagnosis and management. *Chest Surg. Clin. N. Am*. 2003. Vol. 13. P. 331–341.
5. Won Bae Seung, Yong Seok Park Successful Treatment of Tracheoinnominate Artery Fistula Following Tracheostomy in a Patient with Cerebrovascular Disease. *J. Korean Neurosurg. Soc*. 2012. Vol. 52(6). P. 547–550.
6. Wang X.L., Xu Z.G., Tang P.Z., Yu Y. Tracheo-innominate artery fistula: diagnosis and surgical management. *Head Neck*. 2013. Vol. 35. P. 1713–1718.

Отримано/Received 08.10.2021

Рецензовано/Revised 22.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2021 ■

R.Yu. Sobko, M.T. Boiko

Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre, Lviv, Ukraine

Tracheoarterial fistula as a complication of prolonged tracheostomy

Abstract. The article presents a clinical case of a rare and severe complication of prolonged tracheostomy in the form of fistula formation between tracheal lumen and brachiocephalic artery and the development of massive bleeding from it. The patient's treatment was urgent and successful. Operative intervention was performed with subsequent allografting of brachiocephalic trunk

(vascular prosthesis Vascutek 8 mm was used) and the anastomosis was created using a continuous suture technique. The patient was discharged home in a satisfactory condition on the 17th post-operative day.

Keywords: tracheostomy; tracheoarterial fistula; bleeding; allografting

УДК 616.711:616.009.7:615.211

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245584>Барса М.М.^{1,2}, Філик О.В.²¹Комунальне підприємство «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка»

Рівненської обласної ради, м. Рівне, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Новий метод виконання міжфасціальної блокади м'язів — випрямлячів спини (erector spine plane block) для лікування больового синдрому

Резюме. Актуальність. Остеохондроз хребта є однією з найбільш частих причин появи больового синдрому в спині та кінцівках. Методи лікування варіюють від лікувальної фізкультури та масажу до складних транспедикулярних фіксацій хребта з декомпресією спинного мозку та його корінців. У найскладніших випадках, незважаючи на адекватно проведене оперативне втручання, больовий синдром повертається з не меншою інтенсивністю. **Метою** нашої роботи було описати клінічний випадок лікування больового синдрому при поширеному остеохондрозі хребта з післяопераційним м'язово-тонічним синдромом. **Результати.** Хронічний біль не піддавався лікуванню нестероїдними протизапальними препаратами та прегабаліном, проте його ефективно купірували за допомогою техніки регіонарної анестезії: міжфасціальної блокади м'язів — випрямлячів спини. Основною складністю і небезпекою при проведенні блокади було те, що вже наявна в пацієнта металоконструкція змінила анатомічні орієнтири, а метал, з якого вона складалася, розсіював ультразвукові промені, тому зображення на моніторі ультразвукового апарату стало недостатньо якісним для безпечного та ефективного виконання регіонарної анестезії. Блокаду м'язів — випрямлячів спини було виконано під контролем цифрової рентгенографії. **Висновки.** Блокада м'язів — випрямлячів спини може бути використана для лікування болю незалежно від його етіології. Альтернативою ультразвукової навігації при проведенні блокад може бути цифрова рентгенографія, особливо в разі, коли ультразвукове дослідження є технічно складним чи неможливим.

Ключові слова: блокада м'язів — випрямлячів спини; остеохондроз; місцеві анестетики; больовий синдром; монофіламенти фон Фрея

Вступ

Використання регіонарних методів знеболювання під час проведення різноманітних операцій увійшло в буденну практику анестезіолога. В основному це пов'язано з чудовими результатами лікування, безпекою для пацієнта та прогресивним розвитком регіонарної анестезії. Спектр можливих блокад периферичних нервових сплетень для інтраопераційного знеболювання величезний. Проте робота анестезіолога полягає не лише в забезпеченні анестезії хворому. Із кожним роком спектр послуг, що надає анестезіолог, збільшується, через це спеціальність анестезіолога стає

більш мультидисциплінарною. Крім передопераційної підготовки, інтраопераційного ведення, післяопераційної реабілітації та інтенсивної терапії критичних станів, лікарі-анестезіологи почали займатися медициною болю. Адже будь-який метод регіонарної анестезії можливо використовувати не лише інтраопераційно та післяопераційно, але і при лікуванні гострого та хронічного болю будь-якої етіології та інтенсивності. А застосування різної концентрації анестетика, додавання ад'ювантів до нього або постановка катетера дозволяють боротися з варіабельною інтенсивністю болю протягом тривалого часу.

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

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

Для кореспонденції: Філик Ольга Володимирівна, доктор медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: filyk_olha@meduniv.lviv.ua; контактний тел.: +38 (095) 510-78-96.

For correspondence: Olha Filyk, MD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: filyk_olha@meduniv.lviv.ua; phone: +38 (095) 510-78-96.

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

У статті описаний клінічний випадок використання erector spine plane (ESP) блоку для лікування корінцевого больового синдрому після оперативного втручання на хребті.

Незважаючи на зростання частоти використання ESP-блоку як компонента мультимодальної анестезії періопераційно, даний блок був вперше використаний та описаний Мауріціо Фореро у 2016 році саме для лікування грудного нейропатичного болю [1]. Техніка блокади полягає у введенні кінчика голки між поперечним відростком хребта та м'язами — підіймачами спини (erector spine muscle). Дана маніпуляція потребує постійної візуалізації голки протягом всієї процедури за допомогою ультразвуку. Незважаючи на рівень блоку, глибину розташування поперечного відростка хребта, блокада виконується під ультразвуковим контролем. Це пов'язано з небезпекою виникнення пневмотораксу (при виконанні блоку в грудному відділі хребта) або пошкодження органів черевної порожнини та заочеревинного простору (при виконанні блоку в поперековому відділі хребта). Крім того, ESP-блок неможливо виконати з використанням нейростимулятора, оскільки нервові сплетення, провідність по яких треба заблокувати, не є моторними, тому і відповідь на нейростимуляцію ми не отримуємо. Проте залишається не вирішеним питання, що робити, коли ультразвукова візуалізація неможлива, а виконання блокади було б найкращим та найбезпечнішим рішенням для лікування болю в пацієнта.

Метою нашої роботи було описати клінічний випадок лікування больового синдрому при поширеному остеохондрозі хребта з післяопераційним м'язово-тонічним синдромом.

Клінічний випадок

Пацієнтка 1934 року народження з вагою 82 кг та зростом 168 см (індекс маси тіла 29 кг/м²) надійшла в Обласний центр ортопедії, травматології та вертебрології з діагнозом «поширений остеохондроз хребта, дефспондилоз, спондилоартроз, стан після оперативного лікування: задній металоавтоспондилодез Th₁₁–L₄ із міжтиловою опорою L₂ (2016 рік), післяопераційний м'язово-тонічний синдром musculus iliopsoas та плексопатія поперекового сплетення справа з вираженим больовим синдромом». Основна скарга пацієнтки полягала у вираженому больовому синдромі, що поширювався на всю праву нижню кінцівку та праву половину живота нижче пупка, неможливість ходити через біль, слабкість в правій нижній кінцівці та кульшовому суглобі. Хвора не могла стояти без опори та пройти навіть метр без підтримки ходунків, потребувала постійної допомоги сторонньої особи. Біль у спокої за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) становив 6 балів, а при рухах ногою лежачи чи спробах вертикалізації зростав до 8 балів. У положенні на спині при піднятті правої ноги вгору пацієнтка відчувала різкий біль у попереку справа. Для визначення кількості дерматомів зі зміненою чутливістю шкіри були використані монофіламенти фон Фрея. Набір складається з 20 нейлонових філаментів різної довжини та товщини зі зростаючою

послідовністю. Розміри філаментів, а також сила тиску зазначені в табл. 1.

Пацієнтці було запропоновано лягти на спину, закрити очі та повідомити лікаря, коли вона відчує чіткий точковий дотик до шкіри. Монофіламенти притискали до шкіри під кутом 90°, починаючи з дерматому Th₄ та закінчуючи S₁, поки філамент не зігнеться на 2 секунди. Монофіламенти використовували в зростаючому порядку з інтервалом у 10 секунд. Потім пацієнтку попросили повернутися на живіт та повторили процедуру зі спини та на задній поверхні нижньої кінцівки. Починаючи з дерматому Th₄ справа пацієнтка відчула чіткий дотик при тиску 40,3 г/кв. мм (монофіламент 4,56), проте починаючи з рівня Th₁₀ для відчуття дотику довелося збільшити силу тиску до 61,7 г/кв. мм (монофіламент 4,93). Аналогічні показники отримали з передньої та задньої поверхні тіла справа. Зліва результати були однакові, починаючи з дерматомів грудного відділу та закінчуючи поперековими та сакральними, і становили 40,3 г/мм² (монофіламент 4,56) (рис. 1).

Враховуючи наявні у хворі м'язово-тонічний синдром musculus iliopsoas та плексопатію поперекового сплетення справа з вираженим больовим синдромом, прийняли рішення про блокаду поперекового сплетення справа. Наявний задній металоавтоспондилодез Th₁₁–L₄ із міжтиловою опорою L₂ унеможлилював проведення класичної методики блокади поперекового сплетення (введення анестетика глибоко в musculus psoas major) [2], тому було прийнято рішення про проведення erector spine plane block справа з постановкою катетера для проведення постійної інфузії місцевого анестетика. До початку процедури було виконано ультразвукове дослідження поперекової ділянки та хребта справа (із метою візуалізації psoas muscle, quadratus lumborum muscle та поперечного відростка хребта). У нашому випадку наявна в пацієнтки металоконструкція повністю змінила анатомічні орієнтири, а сам метал так розсіював ультразвукові промені, що зображення на моніторі ультразвукового апарату було абсолютно непридатним для безпечного та ефективного виконання блокади. Було прийнято рішення використати цифровий рентгенівський апарат із С-аркою — електронно-оптичний перетворювач (ЕОП) для навігації голки. Під постійним рентгенівським контролем голка Tuohi 18G була введена у напрямку до поперечного відростка L₂ (рис. 2, 6).

Після досягнення поперечного відростка через голку під erector spine muscle був проведений катетер діаметром 20G на відстань 2 см від кінчика голки. Для верифікації розміщення кінчика катетера та поширення анестетика через катетер було введено 10 мл йогексолу та зроблено рентгенівський знімок, що продемонстрував адекватне розміщення катетера та поширення анестетика (рис. 3). Катетер був фіксований до шкіри одним швом, накладена прозора стерильна пов'язка, до катетера під'єднана еластомерна помпа для постійної інфузії місцевого анестетика. Вся процедура виконана в асептичних умовах, після триразової обробки шкіри розчином антисептика, із місцевою анестезією 1% розчином лідокаїну в об'ємі 10 мл. В операційній

було болюсно введено у катетер 20 мл 0,2% бупівакаїну з бетаметазону натрію фосфатом (2,63 мг) та бетаметазону дипропіонатом (6,43 мг). Налагоджена постійна інфузія бупівакаїну 0,2% зі швидкістю 6 мл/год через еластомерну помпу. Видимі ускладнення після проведення блокади не виникли. Після процедури пацієнтці було застосовано пацієнт-контрольовану техніку анагезії (вона сама підбрала достатню швидкість інфузії місцевого анестетика (8 мл/год) для досягнення мінімальної інтенсивності болю).

У спокої інтенсивність болю за ВАШ становила 2 бали, при рухах та вертикалізації — 3 бали (рис. 4). Пацієнтка могла встати з ліжка та пройти декілька метрів без сторонньої допомоги, проте відчувала незначну слабкість у правій нижній кінцівці. Була проведена оцінка чутливості шкіри за допомогою монофіламентів по дерматомах. У результаті оцінки отримали силу тиску 68,3 г/мм² (монофіламент 5,07) від Th₁₀ до L₄ справа та 40,3 г/кв. мм (монофіламент 4,56) зліва (рис. 5).

Тривалість постійної інфузії місцевого анестетика становила 7 днів, після цього катетер був видалений. На 8-му добу пацієнтку виписали додому. При повторному огляді, через 7 днів після виписки, пацієнтка відмічала зменшення інтенсивності болю та оцінювала його за ВАШ у 3 бали в спокої та в 4 бали при рухах, що не вимагало постійного прийому нестероїдних протизапальних препаратів.

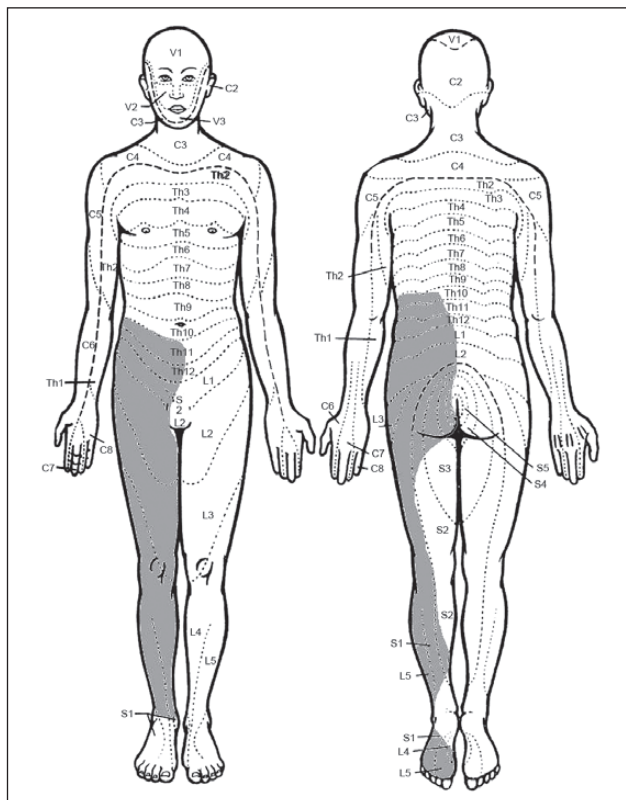


Рисунок 1. Дерматоми пацієнтки зі зниженою чутливістю показані сірим кольором

Таблиця 1. Характеристика монофіламентів фон Фрея

Розмір монофіламенту	Цільова сила, г	Цільова сила, мН	Теоретичний тиск, фунт на квадратний дюйм, psi	Теоретичний тиск, г/мм ²
1,65	0,008	0,08	3,59	2,53
2,36	0,02	0,20	6,23	4,39
2,44	0,04	0,40	7,01	4,93
2,83	0,07	0,70	7,85	5,53
3,22	0,16	1,6	12,5	8,77
3,61	0,40	3,9	22,9	16,1
3,84	0,60	5,9	26,1	18,4
4,08	1,0	9,8	34,6	24,4
4,17	1,4	13,7	39,6	27,9
4,31	2,0	19,6	39,0	27,4
4,56	4,0	39,2	57,2	40,3
4,74	6,0	58,8	74,8	52,6
4,93	8,0	78,4	87,6	61,7
5,07	10	98,0	97,0	68,3
5,18	15	147	117	82,0
5,46	26	255	151	106
5,88	60	588	200	141
6,10	100	980	274	193
6,45	180	1760	316	222
6,65	300	2940	416	292

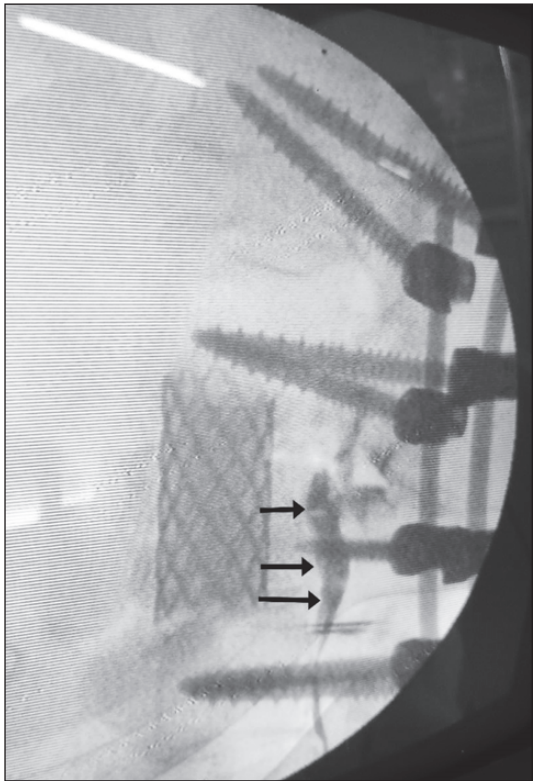


Рисунок 2. Розміщення катетера та поширення контрастної речовини (позначено чорними стрілками)

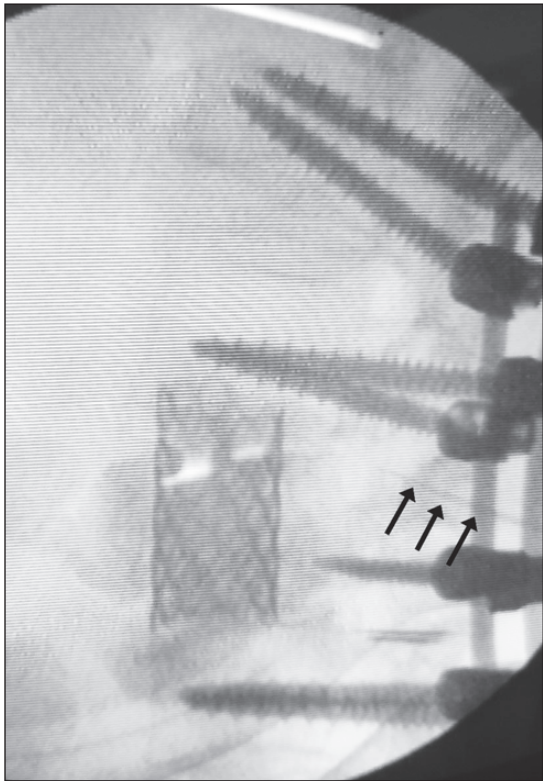


Рисунок 3. Положення голки під час виконання блокади (голка позначена чорними стрілками)

Цікаві результати отримали при порівнянні чутливості шкіри за допомогою монофіламентів фон Фрея. Сила тиску філамента від Th₁₀ до L₄ зменшилась до 52,6 г/мм² (монофіламент 4,74).

Обговорення

Пацієнтка, клінічний випадок якої був описаний, звернулася до лікарні зі значно поширеним боєм високої інтенсивності в поперековій ділянці, кульшовому суглобі, стегні та передній поверхні живота. Поширений остеохондроз хребта з наявною металоконструкцією викликав як соматичний, так і нейропатичний біль. Варто відзначити, що досі немає достатніх клінічних даних про переваги чи недоліки в лікуванні нейропатичного болю за допомогою блокад периферичних нервових сплетень, проте є достатня кількість даних про ефек-

тивність блокад периферичних нервових сплетень для контролю нейропатичного болю [3–6]. Ми мали серйозні застереження щодо ефективності та безпеки проведення блокади внаслідок наявної металоконструкції. У даному клінічному випадку біль поширювався і на передню черевну стінку, що свідчило не тільки про ураження поперекових нервів, але й про залучення у процес nervus iliohypogastric та nervus ilioinguinalis.

Існує багато даних про ефективність ESP-блоку як компонента анестезії при оперативних втручаннях на нижніх кінцівках за рахунок поширення анестетика глибоко до поперекового сплетення через реберно-хребцеві зв'язки (costovertebral ligament) [7]. Тому було прийнято рішення використати саме даний блок для контролю усунення болю в пацієнтки. Була розглянута можливість виконання блокади

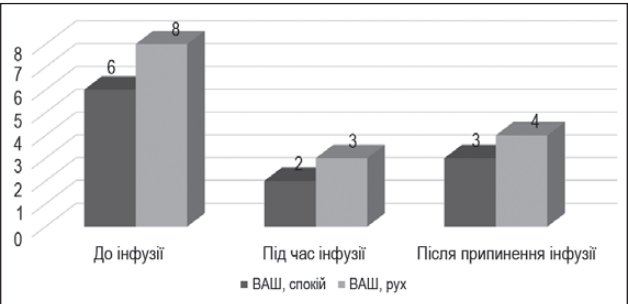


Рисунок 4. Інтенсивність болю за ВАШ на різних етапах спостереження

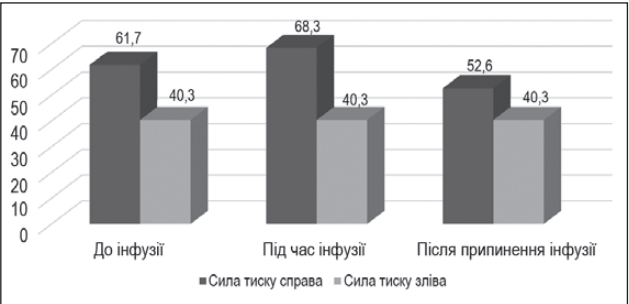


Рисунок 5. Порівняння чутливості шкіри справа та зліва на різних етапах спостереження

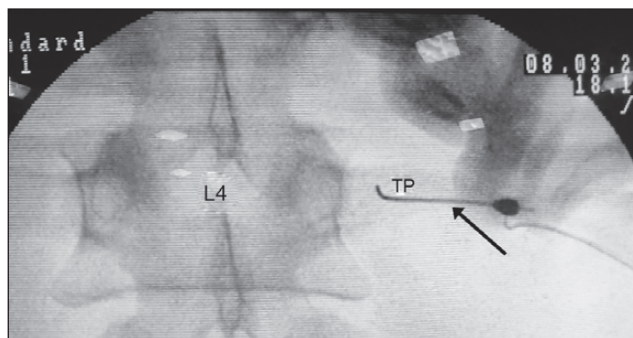


Рисунок 6. ESP-блок під ЕОП-контролем (L₄ — тіло 4-го поперекового хребця, TP — поперечний відросток, стрілкою позначена голка для блокади)

поперекового сплетення на рівні psoas muscle із використанням нейростимулятора, проте наявність металоконструкції могла не дозволити виконати блокаду або викликати хибнопозитивну відповідь на нейростимуляцію.

ESP-блок є відносно новим міжфасціальним блоком, що забезпечує соматичне та вісцеральне знеболювання за рахунок блокади вентральної та дорзальної гілки спінального нерва, а широке краніокаудальне поширення анестетика є корисним у блокуванні великої кількості дерматомів [8].

ESP-блок був описаний як ефективний спосіб лікування грудного нейропатичного болю, гострого болю після торакотомії [9], він так само ефективний і при лікуванні абдомінального болю [10] та болю в нижніх кінцівках. Дуже мало літературних даних про ефективність блокади в лікуванні хронічного болювального синдрому, проте існує описаний клінічний випадок паліативного лікування болю в пацієнта з плевральною мезотеліомою — значно зменшилась кількість використаних опіатів (на жаль, біль у пацієнта відновився після видалення катетера) [11]. Часто ESP-блок виконується з установленням катетера під м'язи — підймачі спини [12–15], проте немає вірогідних даних та рекомендацій щодо того, на який проміжок часу можна безпечно та ефективно залишати катетер для подовженої інфузії місцевих анестетиків. У нашому випадку біль у пацієнтки повернувся, проте з суттєво нижчою інтенсивністю, а чутливість шкіри у ділянці іннервації поперекового сплетення збільшилась. Такі результати лікування можна пояснити дією комбінованого глюкокортикостероїда та місцевою спазмолітичною дією місцевого анестетика на musculus psoas.

Блокада є технічно не складною, якщо наявне чітке ультразвукове зображення. Відсутність якісного ультразвукового зображення змусило нас використати ЕОП для візуалізації голки та катетера. Після цього клінічного випадку використання ЕОП для виконання ESP-блоку в поперековому відділі хребта стало для нас рутинною практикою, оскільки це технічно просто, чудово видно голку та хребет, а використання обертової С-арки дозволяє візуалізувати голку у всіх площинах (рис. 6). Більшість трансфорамінальних дискотомій в Обласному центрі ор-

топедії, травматології та вертеб্রології виконується з внутрішньовенною седацією та ESP-блоком, що виконується під ЕОП-контролем.

Висновки

Опис даного клінічного випадку підтверджує, що ESP-блок може бути використаним для лікування болю різної етіології (хронічний, нейропатичний чи соматичний). Використання рентгенографії для виконання блокади може бути альтернативною методикою, коли ультразвукова візуалізація є технічно складною або неможливою. ESP-блок є новим методом регіонарної анестезії та аналгезії з потенційно великими перевагами та профілем безпеки, проте ще з обмеженою кількістю доказів ефективності. Тому доцільним буде проведення проспективних рандомізованих досліджень із застосуванням ESP-блоку.

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

Список літератури

1. Forero M., Adhikary S.D., Lopez H. et al. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2016. 41. 621-627. <http://dx.doi.org/10.1097/AAP.0000000000000451>.
2. Meier G., Buettner J. *Atlas of Peripheral Regional Anesthesia: Anatomy and Techniques*. Moscow: Binom, 2010. P. 100-116.
3. Piraccini E., Corso R.M., Maitan S. Ultrasound guided erector spinae plane block for myofascial pain syndrome. *Journal Clinical Anesthesia*. 2019 Nov. 57. 121. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.04.016>.
4. Fusco P., De Paolis V., De Sanctis F. et al. The association of erector spinae plane block and ultrasound guided dry needling could be a winning strategy for long-term relief of chronic musculoskeletal pain. *Minerva Anesthesiology*. 2019. 85. 1138-1139. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.19.13575-4>.
5. Piraccini E., Calli M., Taddei S. et al. Erector spinae plane block for myofascial pain syndrome: only a short-term relief? *Minerva Anesthesiology*. 2020. 86. 888-890. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14523-1>.
6. Restrepo-Garces C.E., Urrego J., Mejia-Loaiza C., Giraldo L. The erector spinae plane block for radicular pain during pregnancy. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2019. 39. 143-144. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2019.02.009>.
7. Ahiskalioglu A., Tulgar S., Celik M., Ozer Z., Alici H.A., Aydin M.E. Lumbar Erector Spinae Plane Block as a Main Anesthetic Method for Hip Surgery in High Risk Elderly Patients: Initial Experience with a Magnetic Resonance Imaging. *Eurasian J. Med.* 2020. 52(1). 16-20. <https://doi.org/10.5152/eurasian-jmed.2020.19224>.
8. Harbell M.W., Seamans D.P., Koyyalamudi V. et al. Evaluating the extent of lumbar erector spinae plane block: an anatomical study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2020. 45. 640-644. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101523>.
9. Bahadır Ciftci, Mursel Ekinci, Erkan Cem Celik, Ismail Cem Tukac, Yusuf Bayrak, Yunus Oktay Atalay. Efficacy of an Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block for Postoperative Analgesia Mana-

gement After Video-Assisted Thoracic Surgery: A Prospective Randomized Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020. 34(2). 444-449. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.04.026>.

10. Hamed M.A., Goda A.S., Basiony M.M., Fargaly O.S., Abdelhady M.A. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy: a randomized controlled study original study. *Journal of Pain Research*. 2019. 12. 1393-1398. <https://doi.org/10.2147/JPR.S196501>.

11. Ramos J., Peng P., Forero M. Long-term continuous erector spinae plane block for palliative pain control in a patient with pleural mesothelioma. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2018. 65(7). 852-853. DOI: 10.1007/s12630-018-1097-z.

12. Şahin Ayhan et al. Ultrasound-guided erector spinae plane catheter for postoperative continuous analgesia in a patient undergoing pericardial window opening surgery for pericardial tamponade: a case report. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*. 2020. 12(1). 1-5. <https://doi.org/10.1186/s42077-020-00058-x>.

13. Swenson Schalkwyk A., Flaherty J., Hess D. et al. Erector spinae catheter for post-thoracotomy pain control in a premature neonate. *BMJ Case Reports CP*. 2020. 13. e234480. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-234480>.

14. Resnick Andrew et al. Erector spinae plane block with catheter for management of percutaneous nephrolithotomy: A three case report. *Medicine*. 2020. 99(40). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022477>.

15. Ince I., Ozmen O., Aksoy M., Zeren S., Ulas A.B., Aydin Y. Erector Spinae Plane Block Catheter Insertion under Ultrasound Guidance for Thoracic Surgery: Case Series of Three Patients. *The Eurasian journal of medicine*. 2018. 50(3). 204-206. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.18147>.

Отримано/Received 16.09.2021

Рецензовано/Revised 26.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.10.2021 ■

Information about authors

M.M. Barsa, Municipal enterprise "Yuriy Semenyuk Rivne regional clinical hospital" Rivne regional council, Rivne, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2578-4935>.

Olha Filyk, MD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: filyk_olha@meduniv.lviv.ua; phone: +38 (095) 510-78-96; <https://orcid.org/0000-0003-3160-7617>.

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

M.M. Barsa^{1,2}, O.V. Filyk²

¹Municipal Enterprise "Yuriy Semenyuk Rivne Regional Clinical Hospital" of Rivne Regional Council, Rivne, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

New method of performing erector spine plane block for treatment of pain syndrome

Abstract. Background. Osteochondrosis is one of the most common causes of pain in back and extremities. Treatment methods range from therapeutic exercises and massage to complex transpedicular spine fixations with decompression of the spinal cord and its roots. In the most difficult cases, despite adequate surgery, pain might return with no less intensity. The purpose was to describe a clinical case of pain treatment in a patient with generalized osteochondrosis accompanied by a postoperative surgery muscular- tonic syndrome. **Results.** Chronic pain could not be controlled with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pregabalin, however, it was effectively relieved using the technique of regional anesthesia, erector spinae plane block. The main difficulty and danger of the

blockade was that if the patient already had metal structure in the body this might have changed anatomical landmarks, and metal itself scattered ultrasound rays in such way that the picture on ultrasound monitor was not good enough to safely and effectively perform regional anesthesia. Therefore, erector spinae plane block was performed under the control of digital radiography. **Conclusions.** Erector spine plane block can be used to treat severe pain regardless of its etiology. The use of digital radiography to perform blockade can be an alternative technique if ultrasound imaging is technically difficult or impossible due to different reasons.

Keywords: erector spinae plane block; osteochondrosis; local anesthetics; pain syndrome; von Frey monofilaments

УДК 615.9.034:615.277.3:616-006.34

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.8.2021.245585>Собко Р.Ю.¹, Борачок Т.Т.¹, Оранський Т.Б.¹, Ковальов М.О.¹, Запоточна Х.М.¹, Фесенко У.А.²¹КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Застосування екстракорпоральних методів детоксикації для елімінації метотрексату

Резюме. Описаний клінічний випадок 12-річної дитини з остеосаркомою лівої маломілкової кістки, T1N0M0G3, яка отримувала лікування високодозовим метотрексатом 12 г/м². Внаслідок затримки елімінації метотрексату в дівчинки розвинулась гостра печінкова недостатність. У пацієнтки рівень АЛТ підвищувався до 4790 Од/л, АСТ — до 4320 Од/л, що свідчить про загрозове для життя гостре ураження печінки. При цьому не відмічалися коагулопатія, значне підвищення рівня білірубину та печінкова енцефалопатія. Повній картині гострої печінкової недостатності вдалося запобігти завдяки своєчасному застосуванню еферентної терапії. Пацієнтка отримувала внутрішньовенну гідратаційну терапію та олушення сечі в об'ємі 3000 мл/м²/добу розчинами 5% глюкози в комбінації з 20 ммоль NaHCO₃/л та 20 ммоль розчину KCl/л. При цьому діурез пацієнтки становив більше ніж 600 мл/м²/6 годин. Крім того, застосовувалась антидотна терапія кальцію фолином. У даному випадку ми використали тривалу вено-венозну гемодіалізацію апаратом Prismaflex. Після першого проведеного сеансу, що тривав протягом 78 годин, відмічалось повторне зростання концентрації метотрексату в крові та збільшення рівнів АЛТ, АСТ, що свідчить про великий об'єм розподілу метотрексату та потребу в тривалій терапії екстракорпоральними методами. Тому сеанс тривалої вено-венозної гемодіалізації був продовжений. Після ще 78 годин проведення тривалої вено-венозної гемодіалізації відмічались відсутність повторного зростання показників рівня метотрексату в крові та нормалізація рівнів трансаміназ та загального білірубину. Додатково в пацієнтки були досліджені рівень гомоцистеїну на предмет гіпергомоцистеїнемії, а також 4 гени, які також визначають схильність до гіпергомоцистеїнемії, — метилентетрагідрофолат редуктаза MTHFR C677T, A1298C, метіонін синтетаза MTRR та MTR. Підвищений рівень гомоцистеїну, а також гетерозиготність даних генів свідчать про сповільнення виведення метотрексату або про повну затримку його виведення. У даному випадку результати даних досліджень були негативними. **Висновки.** Даний клінічний випадок свідчить про ефективність застосування тривалої вено-венозної гемодіалізації в комбінації з внутрішньовенною гідратацією, олушенням сечі та антидотною терапією при токсичному впливі на печінку високодозового метотрексату на тлі уповільненої екскреції.

Ключові слова: метотрексат; остеосаркома; екстракорпоральна детоксикація; діти

Вступ

Метотрексат — це антагоніст фолієвої кислоти, що застосовується в лікуванні багатьох хвороб, таких як онкологічні хвороби, артрити різної етіології, псоріаз, запальні захворювання кишечника, системний червоний вовчак, та після трансплантації органів [1]. Метотрексат у високих дозах використовується для лікування остеосаркоми в поєднанні з цисплатином, доксорубіцином та іфосфамідом. Високі дози

метотрексату зазвичай вводять впродовж 4–6 годин для отримання пікових значень > 1,000 моль/л, які вважаються достатніми для позитивних ефектів лікування. Під час введення метотрексату у високих дозах пацієнти повинні отримувати агресивну терапію, що включає внутрішньовенну гідратацію та олушення сечі для запобігання побічним ефектам. Високий рівень метотрексату в крові зазвичай добре переноситься протягом короткого періоду.

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

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

Для кореспонденції: Борачок Тарас Тарасович, лікар-анестезіолог відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», вул. Дністерська, 27, м. Львів, 79035, Україна; e-mail: taras.borachok@gmail.com; контактний тел.: +38 (093) 494-59-22.

For correspondence: Taras Borachok, the anaesthesiologist of the department of anaesthesiology and intensive care, Lviv Regional Council Public Institution "Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre", Dnisterska st., 27, Lviv, 79035, Ukraine; e-mail: taras.borachok@gmail.com, phone +38(093) 494-59-22.

Однак токсичність може виникнути після постійного впливу високих або низьких рівнів метотрексату. Тому терапію лейковорином (відновлена форма фолієвої кислоти) зазвичай вводять внутрішньовенно через 24 години після початку лікування метотрексатом, поки концентрація метотрексату в сироватці крові не знизиться до 0,05 мкмоль/л. Пацієнти мають високий ризик розвитку токсичності, якщо концентрація метотрексату в крові ≥ 10 , ≥ 1 або $\geq 0,1$ мкмоль/л через 24, 48 та 72 години після введення відповідно. Основними токсичними ефектами метотрексату є пригнічення функціонування кісткового мозку, мукозит ротової порожнини, підвищення рівня печінкових ферментів та гостре ураження нирок. Ретельний моніторинг концентрацій метотрексату в плазмі може дати змогу своєчасно розпізнати затримку його виведення та запобігти розвитку токсичності [2]. Метотрексат метаболізується в печінці і виводиться нирками. Незважаючи на це, гостре ушкодження нирок розвивається у 2–12 % пацієнтів, що призводить до затримки виведення препарату та підвищення рівня метотрексату в крові [1, 3].

Клінічний випадок

Нижче наводимо власний клінічний випадок дитини з діагнозом: остеосаркома лівої малогомілкової кістки. Стан після біопсії T1N0M0G3. Стадія 2A. Локальна форма. Стан після хіміотерапії. Гепатотоксичність 4-ї ст. Порушення екскреції метотрексату. Дівчинка А., 12 років, надійшла у відділення анестезіології та інтенсивної терапії Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру у зв'язку з розвитком токсичної дії метотрексату внаслідок лікування основного захворювання високодозовим метотрексатом 12 г/м² та затримкою його виведення з організму, що спричинило розвиток гострої печінкової недостатності.

З анамнезу: первинними скаргами дитини були біль та обмеження рухів у лівій гомілці, із приводу чого була консультована ортопедом-травматологом. Проведене КТ-обстеження лівого гомілковостопного суглоба з контрастуванням: у нижній третині малогомілкової кістки на рівні метафіза без поширення на зону росту візуалізується деструктивний процес зі спікулоподібними контурами та вираженим м'якотканинним компонентом розміром 19 × 17 мм, протяжністю до 32 мм. Кортикальний шар зруйнований, гетерогенної структури. Проведена КТ органів грудної порожнини з контрастуванням: картина характерна для одиноких вогнищ по ходу міжчасткової плеври в правій легені. Проведене МРТ-обстеження з контрастуванням гомілковостопного та підтаранного суглобів: на рівні n/3 діафізу та метаепіфіза малогомілкової кістки субперіостально по передньолатеральній поверхні візуалізується неправильної форми негомogeneous солідне утворення з нерівним контуром, розміром 20 × 20 × 37 мм.

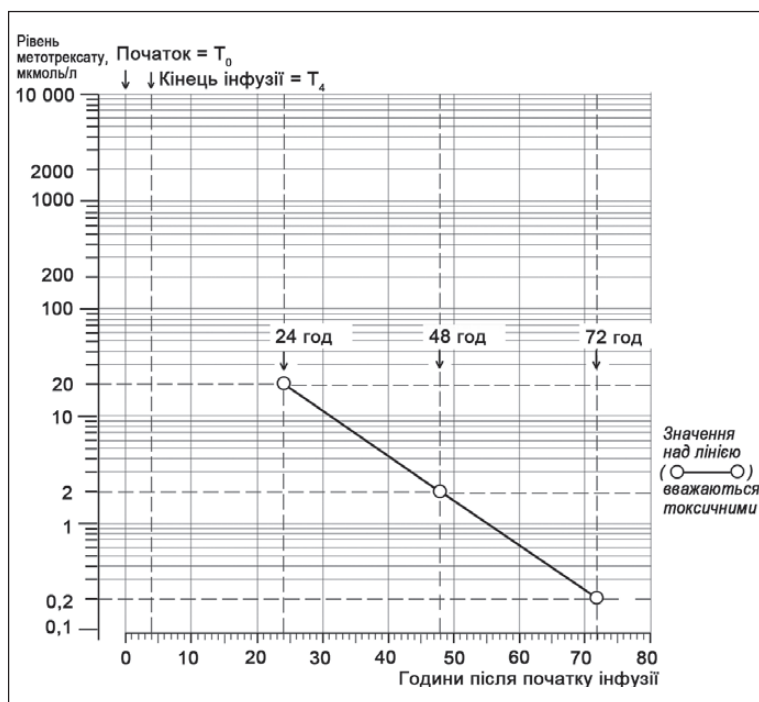


Рисунок 1. Крива виведення метотрексату [4]

При довенному контрастуванні утворення підсилено накопичує контраст по периферії. Патогістологічне дослідження: морфологія процесу відповідає хондробластичній остеосаркомі.

У лікуванні запропоноване проведення шести блоків ад'ювантної хіміотерапії згідно з міжнародним протоколом (SSG XIV. A Scandinavian treatment research protocol for extremity localized high-grade osteosarcoma) [4] та затвердженим локальним протоколом із наступною оцінкою доцільності вторинного оперативного втручання. Метою лікування є запобігання повторному росту пухлини та метастазуванню. Проведений перший блок високодозового метотрексату 12 г/м². Здійснення хіміотерапії ускладнилось токсичністю 3–4-го ступеня. Екскреція метотрексату сповільнена. У контрольній точці визначили рівень метотрексату в крові через 24 години з початку інфузії — рівень становить 92,026 мкмоль/л, що в 4,5 раза перевищує очікуваний показник (рис. 1).

На момент надходження у відділення анестезії та інтенсивної терапії стан дитини тяжкий. Перебувала у свідомості. Шкіра чиста, блідо-рожева, із субіктеричним відтінком. Дихальна система: дихання самостійне, адекватне. Аускультативно над легенями жорстке дихання, симетричне, частота дихання — 18/хв, SpO₂ — 98 %. Серцево-судинна система: тони серця гучні, ритмічні. Гемодинаміка компенсована, частота серцевих скорочень — 80/хв, артеріальний тиск — 110/80 мм рт.ст. Травна система: живіт м'який, перистальтика вислуховується. Наявні скарги на біль у гіпогастрії справа, інтенсивність болю — 2–3 бали за візуально-аналоговою шкалою.

Динаміка рівня метотрексату на етапах лікування наведена на рис. 1, динаміка рівня АЛТ та АСТ у крові — на рис. 2. Лабораторні показники на початок тера-

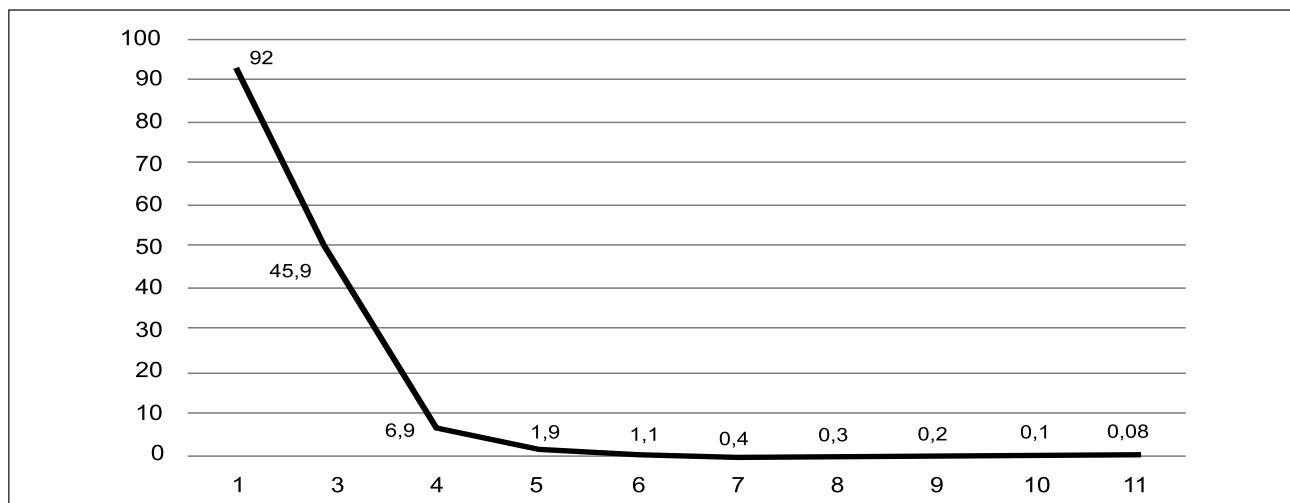


Рисунок 2. Динаміка концентрації метотрексату в крові на етапах лікування

пії високодозовим метотрексатом були в межах норми. Через 24 години після проведення інфузії метотрексату спостерігалось значне зростання рівня трансаміназ та загального білірубину — 33,0 мкмоль/л (1-й етап лікування).

Окрім антидотної терапії кальцію фолінатом, внутрішньовенної гідратаційної терапії й олузнення сечі, методом вибору щодо виведення метотрексату з крові є екстракорпоральні методи детоксикації. Ми обрали проведення вено-венозної гемодіафільтрації апаратом Prismaflex. Для здійснення даної терапії пацієнтці було встановлено двопросвітний центральний венозний катетер у праву стегнову вену, оскільки у правій яремній вені знаходився венозний PORT-катетер. На 2-му етапі лікування розпочато: в/в введення кальцію фолінату в дозуванні 40 мг кожні 3 години (корекція дозування залежала від динаміки зниження рівня метотрексату), в/в гідратаційна терапія в об'ємі 4500 мл на добу та олузнення сечі за допомогою в/в інфузії розчину NaHCO_3 4% (дозування коригувалось для досягнення рН сечі $> 7,0$). На

фоні даного лікування не спостерігалось динаміки щодо зниження показників трансаміназ, що свідчить про потребу приєднання екстракорпоральних методів лікування. На 3-му етапі лікування пацієнтки розпочалось проведення вено-венозної гемодіафільтрації (28 годин після інфузії метотрексату) апаратом Prismaflex. Стан дитини стабільний. Через 3 години проведення еферентної терапії рівень метотрексату в крові становив 45,936 мкмоль/л. 4-й етап (за 24 години від початку проведення вено-венозної гемодіафільтрації) характеризувався стабільним станом пацієнтки. Параклінічно спостерігається зниження рівня трансаміназ та метотрексату, загальний білірубін — 42,2 мкмоль/л. Через 48 годин після початку еферентної терапії (5-й етап) спостерігалась подальше зниження рівнів трансаміназ та рівня метотрексату, загальний білірубін — 28,2 мкмоль/л. Протягом 72 годин від початку проведення вено-венозної гемодіафільтрації сеанс було в плановому порядку припинено. Вирішено відтермінувати проведення наступного сеансу до визначення рівня трансаміназ та метотрексату в крові. На 6-му

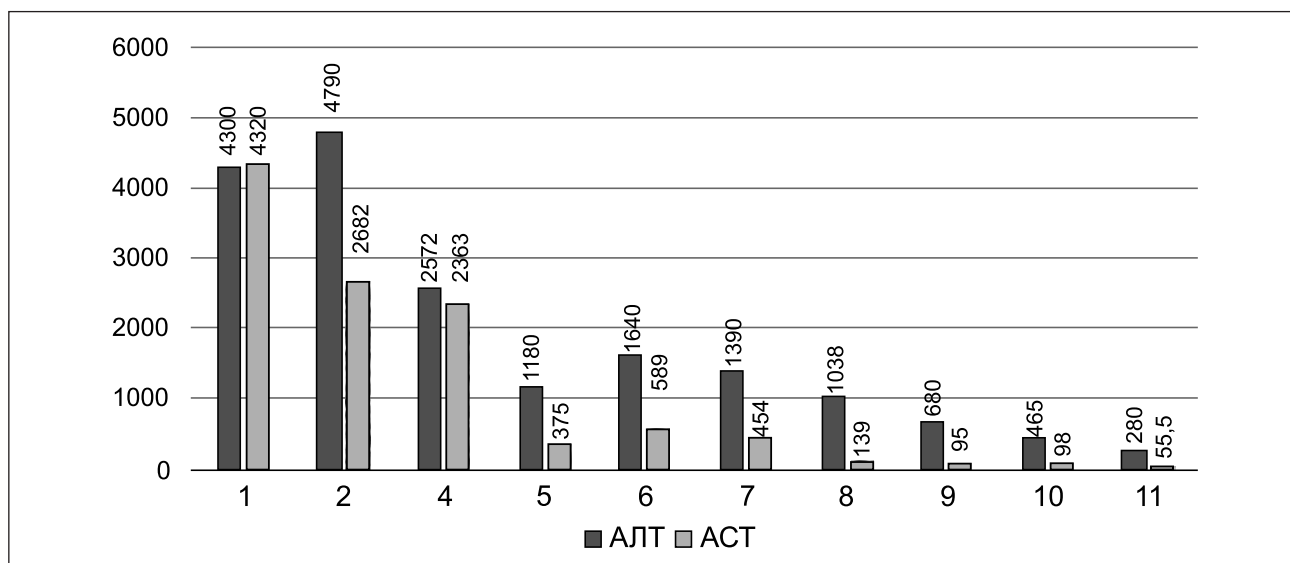


Рисунок 3. Динаміка АЛТ, АСТ у крові на етапах лікування

етапі лікування (через 8 годин від закінчення першого сеансу еферентної терапії) з урахуванням зростання показників трансаміназ, білірубину та метотрексату в крові вирішено продовжити проведення вено-венозної гемодіафільтрації. 7-й етап лікування тривав протягом 24 годин від початку проведення другого сеансу еферентної терапії та характеризувався поступовим зниженням основних параклінічних показників. Через 48 години від початку проведення другого сеансу еферентної терапії (8-й етап) стан пацієнтки стабільний та наявна подальша позитивна динаміка в лабораторних показниках. На 9-му етапі (через 72 години від початку проведення другого сеансу еферентної терапії) стан пацієнтки залишається стабільним. У плановому порядку припинено проведення сеансу вено-венозної гемодіафільтрації. Вирішено відтермінувати проведення наступного сеансу еферентної терапії до визначення динаміки лабораторних показників. Протягом наступних трьох діб після завершення проведення терапії апаратом Prismaflex (10-й та 11-й етапи лікування) стан пацієнтки з позитивною динамікою. Клінічно спостерігається покращення загального стану, апетиту та фізичної активності, а також відмічається динаміка щодо нормалізації параклінічних показників. У подальшому пацієнтка була переведена в хірургічне відділення для продовження подальшої планової хіміотерапії, що виключала використання метотрексату.

Обговорення

Терапія високодозовим метотрексатом вважається одним із найбільш ефективних методів хіміотерапії при лікуванні остеосарком, оскільки він діє під час S-фази клітинного циклу і конкурентно інгібує фермент дигідрофолатредуктазу, запобігаючи таким чином відновленню дигідрофолату до тетрагідрофолату, що є необхідним для синтезу ДНК та реплікації клітин. Активно проліферуючі тканини, такі як злоякісні новоутворення, кістковий мозок, фетальні клітини, слизова оболонка ротової порожнини і кишечника, клітини сечового міхура, зазвичай більш чутливі до метотрексату. Оскільки проліферація злоякісних тканин швидша за нормальну, метотрексат може порушувати їх розвиток, не завдаючи необоротної шкоди здоровим тканинам [1, 5]. Незважаючи на це, метотрексат є дуже цитотоксичним і має численні потенційні несприятливі ускладнення, включаючи мукозит та мієлосупресію, а також токсичність для нирок та печінки. Після введення 90 % метотрексату виводиться із сечею у незміненому вигляді протягом 48 годин. Виявлено два метаболіти метотрексату: 7-гідроксиметотрексат (7-OH-MTX) та 2,4-діаміно-N10-метилптероєву кислоту (DAMPA). Приблизно 10 % метотрексату перетворюється в 7-OH-MTX печінковою альдегідоксидазою. Згідно з дослідженнями та публікаціями, найбільш поширеним ускладненням при терапії високодозовим метотрексатом є гостре ураження нирок (2–12 %) [5, 6]. Для лікування гострого ушкодження нирок на тлі введення високих доз та затримки елімінації метотрексату останнім часом успішно застосовується рекомбінантний бактеріальний ензим — глюкарпідаза [6]. Проте інформації про розвиток гострої печінкової недостатності при даній терапії остеосарком дуже мало. У дослідженні M.R. Wilson et al. [3]

при застосуванні високодозової терапії метотрексатом для лікування лімфоми гостре ушкодження нирок виникало в 5 % пацієнтів, гостре ушкодження печінки — у 2 % пацієнтів та мукозити та нейтропенічна гарячка — у 7 % пацієнтів. В описаному нами випадку проявів гострого ураження нирок у пацієнтки не відмічалось, проте було виявлене швидке та критичне прогресування гострої печінкової недостатності. При оцінці тяжкості ураження печінки на тлі гепатотоксичності метотрексату застосовують такі критерії: легкий ступінь — при підвищенні рівня трансаміназ у 1–2,5 раза від верхньої межі норми; середньої тяжкості — у 2,5–5 разів; тяжкий ступінь — у 5–20 разів, та загрозливим для життя називають при рівні трансаміназ більше ніж у 20 разів від верхньої межі референтних значень [5]. У нашому випадку рівень АЛТ підвищувався до 4790 Од/л, що в 106 разів вище від верхнього референтного значення (45 Од/л); АСТ — до 4320 Од/л, що в 102 рази вище від верхнього референтного значення (45 Од/л). Тобто спостерігалось загрозливе для життя гостре ураження печінки, хоча і при цьому не було коагулопатії, значного підвищення рівня білірубину та печінкової енцефалопатії. Повній картині гострої печінкової недостатності вдалося запобігти завдяки своєчасному застосуванню еферентної терапії.

Згідно з протоколом (SSG XIV. A Scandinavian treatment research protocol for extremity localized high-grade osteosarcoma) [4], пацієнтка отримувала внутрішньовенну гідратаційну терапію й олузнення сечі в об'ємі 3000 мл/м²/добу розчинами 5% глюкози в комбінації з 20 ммоль NaHCO₃/л та 20 ммоль розчину KCl/л. При цьому діурез пацієнтки становив більше ніж 600 мл/м²/6 годин (згідно з рекомендаціями). Крім того, застосовувалась антидотна терапія кальцію фолінатом. У літературі існує певна дискусія стосовно схеми застосування фолієвої кислоти та її впливу на ефективність метотрексату [7].

Сьогодні для виведення надмірної кількості метотрексату використовуються різні екстракорпоральні методи, включаючи інтермітуючий гемодіаліз із високим потоком (IHD), та тривалі методики замісної ниркової терапії. Не існує єдиного консенсусу щодо оптимальних методів нирковозамісної терапії [5]. Метотрексат є відносно невеликою молекулою з молекулярною масою 454 дальтон, що сприяє ефективному виведенню шляхом гемодіалізу. Сеанс інтермітуючого гемодіалізу є варіантом вибору в даному разі через високу швидкість потоку крові та діалізату. Проте метотрексат має помірне (50 %) зв'язування з білками плазми крові та великий об'єм розподілу (0,76 л/кг). У даному випадку застосування інтермітуючого діалізу не було б ефективним, оскільки після такої терапії є високі ризики повторного збільшення показників концентрації метотрексату в крові від 10 до 220 %, особливо після коротких у часі сеансів інтермітуючого діалізу. Тому для утримання метотрексату в сироватці крові на низьких рівнях необхідно постійне його видалення шляхом постійної замісної ниркової терапії. У даному випадку ми використали тривалу вено-венозну гемодіафільтрацію апаратом Prismaflex у комплексі з антидотною терапією кальцію фолінатом, в/в гідратаційною

терапією й олуженням сечі. Після першого проведення сеансу, що тривав протягом 78 годин, відмічалось повторне зростання концентрації метотрексату в крові та збільшення лабораторних показників печінкової недостатності, що ще раз свідчить про великий об'єм розподілу метотрексату та потребу в тривалій терапії екстракорпоральними методами. Тому сеанс тривалої вено-венозної гемодіалізації був продовжений. Після ще 78 годин проведення тривалої вено-венозної гемодіалізації відмічались відсутність повторного зростання рівня метотрексату в крові та нормалізація рівнів трансаміназ та загального білірубину.

Додатково в пацієнтки був досліджений рівень гомоцистеїну на предмет гіпергомоцистеїнемії, а також 4 гени, які також визначають схильність до гіпергомоцистеїнемії, — метилентетрагідрофолат редуктаза MTHFR C677T, A1298C, метіонін синтетаза MTRR та MTR. За наявності підвищеного рівня гомоцистеїну, а також гетерозиготності даних генів це свідчитиме про сповільнення виведення метотрексату або ж про повну затримку його виведення. У даному випадку результати даних досліджень були негативними.

Висновки

Даний клінічний випадок свідчить про ефективність застосування тривалої вено-венозної гемодіалізації в комбінації з внутрішньовенною гідратацією, олуженням сечі та антидотною терапією при токсичному впливі на печінку високодозового метотрексату на тлі уповільненої екскреції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів стосовно даної статті.

Інформація про фінансування: автори заявляють про відсутність фінансування стосовно даної статті.

Інформація про внесок кожного автора: Собко Р.Ю. — проведення екстракорпоральної детоксикації, аналіз випадку; Борачок Т.Т. — лікування пацієнтки, аналіз

клінічного випадку та літератури, написання тексту статті; Оранський Т.Б. — лікування пацієнтки, аналіз випадку; Ковальов М.О. — лікування пацієнтки, аналіз випадку; Запотошна Х.М. — онкологічне лікування пацієнтки; Фесенко У.А. — концепція і дизайн статті.

Список літератури

1. Bedoui Y., Guillot X., Sélambrom J. et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20. 5023. doi:10.3390/ijms20205023.
2. Howard S.C., McCormick J., Pui C.-H. et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist.* 2016. 21. 1471-1482. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>.
3. Wilson M.R., Eyre Toby A., Martinez-Calle N. et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: an analysis of toxicity and impact on R-CHOP delivery. *Blood advances.* 2020. 4(15). 3586-3593. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002421.
4. Smeland S., Bruland Ø.S., Hjorth L. et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma. *Acta Orthop.* 2011. 82(2). 211-216. doi: 10.3109/17453674.2011.566141.
5. Feinsilber D., Leoni R.J., Siripala D. et al. Evaluation, Identification, and Management of Acute Methotrexate Toxicity in High-dose Methotrexate Administration in Hematologic Malignancies. *Cureus.* 2018. 10(1). e2040. DOI: 10.7759/cureus.2040.
6. Ramsey L.B., Balis F.M., O'Brien M.M. et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *The Oncologist.* 2018. 23. 52-61. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0243>.
7. Cline A., Jorizzo J.L. Does daily folic acid supplementation reduce methotrexate efficacy? *Dermatology Online Journal.* 2017. 23(11). DOI: 10.5070/D32311037244.

Отримано/Received 10.09.2021

Рецензовано/Revised 02.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.10.2021 ■

R.Yu. Sobko¹, T.T. Borachok¹, T.B. Oranskyi¹, M.O. Kovalov¹, Kh.M. Zapotochna¹, U.A. Fesenko²

¹Lviv Regional Council Public Institution "Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre", Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Use of the extracorporeal detoxification methods for methotrexate elimination

Abstract. The article considers a clinical case of a 12-year-old child with osteosarcoma of the left tibia, T1N0M0G3, treated with high-dose methotrexate 12 g/m². As a result of delayed elimination of methotrexate, the patient developed acute liver failure. The ALT level increased to 4790 U/L, AST — to 4320 U/L, which indicates life-threatening acute liver damage. There was no coagulopathy, significant increase in bilirubin, and hepatic encephalopathy. The timely use of effluent therapy allowed avoiding the complete course of acute liver failure. The patient received intravenous hydration therapy and urine alkalization with 3000 ml/m²/day of 5% glucose in combination with 20 μmol NaHCO₃/L and 20 μmol KCl/L. The urine output was more than 600 ml/m²/6 hours. Additionally, antidote therapy with calcium folinate was administered. In this case, we used continuous venous-venous hemodiafiltration using Prismaflex. After the first session, which lasted for 78 hours, there was a re-increase in serum methotrexate concentration and ALT, AST levels, which indicates a large volume of distribution of methotrexate and the need for long-term extracorporeal therapy.

Therefore, the second session of continuous venous-venous hemodiafiltration was provided. After the second session, there was no re-increase in methotrexate level in the blood and the transaminases and total bilirubin returned to normal levels. Additionally, the patient was tested for homocysteine levels for hyperhomocysteinemia, as well as 4 genes that also determine the predisposition to hyperhomocysteinemia — methylenetetrahydrofolate reductase gene MTHFR C677T, A1298C, methionine synthase MTRR, and MTR. The presence of elevated levels of homocysteine, as well as heterozygosity of these genes, indicate a slow excretion of methotrexate or a complete delay in its excretion. Our patient presented the negative results of these tests. **Conclusions.** This clinical case indicates the effectiveness of continuous venous-venous hemodiafiltration in combination with intravenous hydration, urine alkalization, and antidote therapy in the treatment of hepatotoxicity of high-dose methotrexate on the background of delayed excretion.

Keywords: methotrexate; osteosarcoma; extracorporeal detoxification; children



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

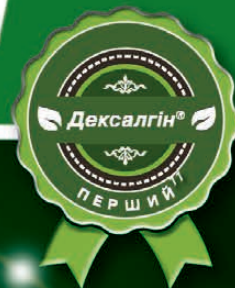


AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Симптоматичне лікування гострого болю^{1-3, *}

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА³⁻⁵ та ЕФЕКТИВНА^{1, 6-10}
знеболювальна дія



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2020¹²**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН®. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 25 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю), та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Додаткова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншим сполученням лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81.

Виробник. Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логісткс енд Сервісес С.р.Л. В'я Кампо ді П'єве, 67108 Л'Аква (АК), Італія.
ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкції містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю), та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне лікування анальгетиком, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 15.10.2020 №2338.

Виробник. Альфафарма С.П.А., вул. Енріко Фермі, 1 - 65020 Аяно (Пескара), Італія.
ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамолу: 1 однократний пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю), та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Додаткова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у скляній баночці та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 15.10.2020 №2338. ⁴ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med 2001; 118:147-151. ⁸ Leman P et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Mepredine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandard», ТОВ «Моріон», 2003-2020, Year 2003-2020, M01A market). ¹² <http://panacea.ua/> ¹³ Показання: симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. ¹⁴ Пациєнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого до помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функцій нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарські засоби та ознайомтеся з повним переліком показань, протипоказань, побічних реакцій, способами та особливостями застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 №81, Дексалгін® ін'єкт від 15.10.2020 №2338, Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721. ¹⁵ Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. ¹⁶ Дексалгін® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе. ¹⁷ Дексалгін® ІН'ЄКТ призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиком, якщо це можливо. ¹⁸ Дексалгін® САШЕ призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ІмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718