

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 18, № 1, 2022

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 18, № 1, 2022

ОСОБЛИВОСТІ ІНТОКСИКАЦІЇ КОБАЛЬТОМ
І ЙОГО СПОЛУКАМИ

ОПТИМІЗОВАНЕ ЖИТТЄЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ПРИ НЕНАВМИСНОМУ ЗАГАЛЬНОМУ
ПЕРЕОХОЛОДЖЕННІ ОРГАНІЗМУ

СИНДРОМ СОННОГО АПНОЕ
У ПРАКТИЦІ АМБУЛАТОРНОЇ АНЕСТЕЗІЇ

СЕРТИФІКАЦІЯ ПРАЦІВНИКІВ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ
ЦЕНТРІВ ЗА СУЧАСНИМИ СТАНДАРТАМИ
ПЕРШОЇ ДОПОМОГИ НА ОСНОВІ ДОСВІДУ FAST

ОЦІНКА ПЕРЕБІГУ КОАГУЛОПАТІЙ,
ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ COVID-19,
У ПАЦІЄНТІВ З ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ


ZASLAVSKY[®]
Publishing house
www.mif-ua.com

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРА:
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
НЕВІДКЛАДНОЇ
МЕДИЦИНИ**

1

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

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



www.vivereclinic.com



м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



**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

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у серпні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 18, № 1, 2022

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

Medicina neotložnyh sostoânij

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 18, № 1, 2022

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_ilijna@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 № 15 від 06.12.2021

Українською та англійською мовами

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

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 10,23
Тираж 12 000 прим. Зам. 2022-mns-120

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

Свідчення суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Ніконов В.В.

Науковий редактор

Бойко В.В. (Харків, Україна)

Редакційна колегія

Авдосьєв Ю.В. (Харків, Україна)

Більченко О.В. (Харків, Україна)

Воротинцев С.І. (Запоріжжя, Україна)

Георгіянц М.А. (Харків, Україна)

Голдовський Б.С. (Запоріжжя, Україна)

Долженко М.М. (Київ, Україна)

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Іванова Ю.В. (Харків, Україна)

Клигуненко О.М. (Дніпро, Україна)

Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)

Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)

Курділь Н.В. (Київ, Україна)

Курсов С.В. (Харків, Україна)

Лакно І.В. (Харків, Україна)

Лоскутов О.А. (Київ, Україна)

Михайлуков Р.М. (Харків, Україна)

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

Павлов О.О. (Харків, Україна)

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)

Вашадзе Шорена (Батумі, Грузія)

Macas Andrius (Каунас, Литва)

Stefan De Hert (Гент, Бельгія)

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

© ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», 2022

© Заславський О.Ю., 2022

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 5

Науковий огляд

Арустамян О.М., Ткачишин В.С., Арустамян Ю.А.,
Алексійчук О.Ю., Думка І.В. (Київ, Україна)
Особливості інтоксикації
кобальтом і його сполуками 6

Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А.
(Дніпро, Україна)
Оптимізоване життєзабезпечення
при ненавмисному загальному
переохолодженні організму
(науково-літературний огляд) 12

Георгіяни М.А., Корсунов В.А., Пушкар М.Б.
(Харків, Україна)
Внутрішньовенна неопіоїдна аналгезія
як компонент періопераційного знеболювання:
літературний огляд використання ібупрофену
для внутрішньовенного застосування 21

Криштафор Д.А., Клыгуненко О.М., Станін Д.М.
(Дніпро, Україна)
Синдром сонного апное у практиці
амбулаторної анестезії (літературний огляд) 28

Жебель В.М., Старжинська О.Л. (Вінниця, Україна)
Нові можливості застосування
блокатора ішемічного каскаду в терапії
гострого інфаркту міокарда 35

Оригінальні дослідження

Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Сухова С.М.,
Радченко О.В. (Харків, Україна)
Чинники, що пов'язані з відновленням
функції правого шлуночка хворих
із тромбоемболією легеневої артерії
при короткотривалому спостереженні 42

Храмцов Д.М., Сердюк Ф.М., Ворохта Ю.М.
(Миколаїв, Одеса, Україна; Каліфорнія, США)
Сертифікація працівників реабілітаційних центрів
за сучасними стандартами
першої допомоги на основі досвіду FAST 48

Льовкін О.А. (Запоріжжя, Україна)
Навчання школярів базової
серцево-легеневої реанімації:
трирічне проспективне
когортне дослідження 51

Contents

Editor's Page

Appeal of editor-in-chief 5

Scientific Review

O.M. Arustamian, V.S. Tkachyshin, Yu.A. Arustamian,
O.Yu. Aleksiiichuk, I.V. Dumka (Kyiv, Ukraine)
Features of cobalt
and its compounds intoxication 6

O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin
(Dnipro, Ukraine)
Optimized life support
in accidental
general hypothermia
(scientific and literature review) 12

M.A. Georgiyants, V.A. Korsunov, M.B. Pushkar
(Kharkiv, Ukraine)
Intravenous non-opioid analgesic as a component
of perioperative pain management:
a review of literature
of ibuprofen intravenous usage 21

D.A. Krishtafor, O.M. Klygunenko, D.M. Stanin
(Dnipro, Ukraine)
Obstructive sleep apnea in outpatient
anesthesia practice (a literature review) 28

V.M. Zhebel, O.L. Strazhynska (Vinnytsia, Ukraine)
New opportunities of using an ischemic
cascade blocker in the therapy
of acute myocardial infarction 35

Original Researches

V.Y. Tseluyko, L.M. Yakovleva, S.M. Sukhova,
O.V. Radchenko (Kharkiv, Ukraine)
Factors related to the improvement
of the right ventricular function
in patients with pulmonary embolism
at short-term follow-up 42

D.M. Khramtsov, F.M. Serdyuk, Yu.M. Vorokhta
(Mykolaiv, Odesa, Ukraine; California, USA)
Certification of rehabilitation
center employees according to modern first
aid standards based on FAST experience 48

O.A. Lyovkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
Teaching basic cardiopulmonary
resuscitation to schoolchildren:
a three-year prospective
cohort study 51

<i>Савічан К.В. (Київ, Україна)</i> Концентрація амінотрансфераз у сироватці крові постраждалих із вогнепальними пораненнями 54	<i>K.V. Savichan (Kyiv, Ukraine)</i> Blood serum concentration of aminotransferases in the gunshot victims 54
<i>Бойко В.В., Лихман В.М., Шевченко О.М., Ткачук О.Ю., Меркулов А.О., Ткач С.В., Мирошніченко Д.О., Пономарьова К.В. (Харків, Україна)</i> Оцінка перебігу коагулопатій, пов'язаних із COVID-19, у пацієнтів з хірургічною патологією 59	<i>V.V. Boyko, V.M. Likhman, O.M. Shevchenko, O.Yu. Tkachuk, A.O. Merkulov, S.V. Tkach, D.O. Miroshnichenko, K.V. Ponomarova (Kharkiv, Ukraine)</i> Assessment of the course of coagulopathies in patients with surgical pathology on the background of COVID-19 59
<i>Омельченко-Селюкова А.В., Дубівська С.С. (Харків, Україна)</i> Активність метаболітів вуглеводного обміну пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм 63	<i>A.V. Omelchenko-Seliukova, S.S. Dubivska (Kharkiv, Ukraine)</i> Activity of carbohydrate metabolism in patients with polytrauma and alcohol withdrawal syndrome complicated by alcohol delirium 63
<i>Shorena Vashadze, Mariam Kekenadze, Sophio Brunjadze, Ana Chikhradze, Shorena Katamadze, Medea Kajaia (Batumi, Tbilisi, Georgia)</i> Характеристика деменції у хворих на цукровий діабет 69	<i>Shorena Vashadze, Mariam Kekenadze, Sophio Brunjadze, Ana Chikhradze, Shorena Katamadze, Medea Kajaia (Batumi, Tbilisi, Georgia)</i> Characteristics of dementia in patients with diabetes mellitus 69

Проблеми вищої школи

<i>Єхалов В.В., Кравець О.В., Седінкін В.А., Романюта І.А., Кріштафор Д.А., Павлиш О.С. (Дніпро, Україна)</i> Дистанційне навчання у підготовці до ліцензійного іспиту «Крок 3» за модулем «Невідкладні стани»: за та проти 72	<i>V.V. Yekhalov, O.V. Kravets, V.A. Sedinkin, I.A. Romanyuta, D.A. Krishtafor, O.S. Pavlysh (Dnipro, Ukraine)</i> Distance learning in preparation for the licensing exam “Krok 3” on the “Emergencies” module: pros and cons 72
---	--

The Problems of the Higher School

Лікарю, що практикує

<i>Настанови 2021 року з коронарної реваскуляризації: звіт об'єднаного комітету Американського коледжу кардіологів/ Американської асоціації серця щодо клінічних практичних рекомендацій (переклад окремих положень) 78</i>	<i>2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines 78</i>
---	---

Practicing Physician

Інтернет-огляд

<i>Гостре легеневе серце при гострому респіраторному дистрес-синдромі: 10 головних речей, які вам потрібно знати 86</i>	<i>Acute Pulmonary Heart Disease in Acute Respiratory Distress Syndrome: Top 10 Things You Need to Know 86</i>
<i>Анемія запалення, або Чи варто давати залізо пацієнту у ВРІТ 87</i>	<i>Inflammatory anemia, or whether to give iron to a patient in the Emergency Department 87</i>
<i>Пресепсин як ранній маркер сепсису у відділенні невідкладної допомоги: нарративний огляд 87</i>	<i>Presepsin as an early marker of sepsis in the emergency department: a narrative review 87</i>
<i>Довгострокова виживаність після комбінованої епідуральної/загальної анестезії проти загальної анестезії: подальший аналіз рандомізованого контрольованого дослідження 88</i>	<i>Long-term survival after combined epidural/general anesthesia versus general anesthesia: further analysis of a randomized controlled trial 88</i>
<i>Вимоги до оформлення статей 89</i>	<i>Article submission guidelines 89</i>

Internet Review

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1451>

Шановні колеги!

Ось и настав новий рік, на який усі так очікували. Сподівалися, що закінчиться ця не-нависна епідемія і ми зможемо один одного побачити не онлайн, що зможемо зняти маски, до яких призвичаїлися, і без остраху обійняти один одного, тим більше що у двадцятих числах січня був Міжнародний день обіймів. Але ні, рік новий настав і приніс омікрон — і все розпочинається знову...

На сторінках фейсбуку знайшов вислів невідомого автора: «Одного разу, перебираючи одяг у шафі, ти знайдеш у кишені старого пуховика зім'яту одноразову маску і ностальгічно посміхнешся, поправляючи скафандр»...

Звичайно, ми дуже сподіваємося, що цього року епідемія нарешті закінчиться і ми зможемо побачити один одного без масок, обійняти, посидіти разом на конференціях, з'їздах і спокійно поспілкуватися... Так цього хочеться! Давайте посміхнемося — і все в нас вийде. Хай нам щастить у новому році!

На завершення надзвичайна фраза з роману Террі Пратчетта «Чаротворці»:

«Тобі необхідно пам'ятати, хто ти є насправді. Це дуже важливо. Не можна дозволяти іншим людям або речам вирішувати за тебе, розумієш? Вони завжди щось та й наплутають...»

Ваш головний редактор, проф. В.В. Ніконов ■

УДК 615.099:546.73

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1452>

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

Особливості інтоксикації кобальтом і його сполуками

Резюме. Кобальт застосовується при виготовленні хімічно стійких сплавів, у нікель-кадмієвих акумуляторах та деяких конструкціях літій-іонних акумуляторів, при отриманні низки фарб для скла й кераміки. Також його застосовують як каталізатор хімічних реакцій у нафтохімії, виробництві полімерів та інших процесах. Із кобальтових сплавів виготовляють різноманітні обробні інструменти. Сплави кобальту мають високу твердість і зносостійкість, їх застосовують у протезуванні як у стоматології, так і в хірургії. Щодо значення кобальту для організму, кобальт є кофактором і активатором ферментів, зв'язує азот при продукції амінокислот, атом кобальту — центральний компонент вітаміну B_{12} , що є кофактором і активатором для декількох незамінних ферментів. При його недостатності в організмі може розвиватися анокальтоз. При надмірному потрапленні кобальту та його сполук до організму розвивається отруєння. В наш час у більшості випадків інтоксикації зустрічаються на виробництві. У виробничих умовах працівники зазнають переважно інгаляційного впливу аерозолів кобальту або його оксидів. Гранично допустима концентрація кобальту металевого й окису в повітрі робочої зони — $0,5 \text{ мг/м}^3$. Кобальт входить до переліку промислових отрут і відноситься до другого класу небезпеки. Можуть бути як гострі, так і хронічні отруєння цим елементом і його сполуками. Реагуючи з сульфгідрильними групами білків, він інактивує тіоферменти. Кобальт та його сполуки справляють подразнюючу, загальнотоксичну дію на систему крові, дихання, серцево-судинну та нервову систему. Токсичний ефект у гострій формі зводиться до ураження бронхолегеневої системи (ливарна лихоманка, гострий риніт, гострий фарингіт, гострий ларингіт). Гостре отруєння кобальтом та його сполуками супроводжується явищами дихальної недостатності та розвитком кобальтової кардіоміопатії. Розвивається також поліцитемія та порушення функції щитоподібної залози внаслідок її гіперплазії та розвитку зоба. Хронічні інтоксикації проявляються у вигляді професійної бронхіальної астми та гігантськоклітинної інтерстиціальної пневмонії, хронічного бронхіту, хронічних обструктивних захворювань легень, пневмосклерозу. Припинення експозиції зазвичай призводить до швидкого зменшення числа скарг і часткового поліпшення функції легень. Залежно від шляху надходження кобальту в організм необхідно проведення тих чи інших заходів, спрямованих на припинення дії токсичної речовини на організм хворого. Як антидотну терапію застосовують комплексопи: ЕДТА, тетацин-кальцій, купреніл, що належать до хелатоутворюючих сполук і утворюють легкорозчинні низькомолекулярні комплекси з металами, що швидко виводяться з організму через нирки. Також як антидот застосовують сукцимер, що вводиться протягом 2 годин із моменту отруєння. Унітіол також можна застосовувати як антидот, що вводять протягом 6 годин із моменту отруєння. Неспецифічним антидотом є активоване вугілля. Найбільш ефективним як неспецифічний антидот є використання синтетичного і природного вугілля з високою сорбційною ємністю. Проводиться також симптоматичне й підтримуюче лікування.

Ключові слова: кобальт; отруєння кобальтом; кобальтова кардіоміопатія; професійна бронхіальна астма; сплави кобальту; огляд

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojânij»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

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

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

Вступ

Важкі метали відносяться до пріоритетних забруднюючих речовин, спостереження за якими обов'язкове у всіх галузях. Термін «важкі метали», що охоплює велику групу забруднюючих речовин, отримав останнім часом значного поширення. Для вивчення впливу цих елементів на організм людини мають значення їх характеристики: атомна маса, густина, токсичність, поширеність у природному середовищі, ступінь залученості в природні та техногенні цикли. У роботах, присвячених проблемам забруднення навколишнього природного середовища та екологічного моніторингу, на сьогодні до важких металів відносять більше 40 представників періодичної системи Менделєєва з атомною масою понад 50 атомних одиниць: V, Cr, W, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo, Cd, Sn, Hg, Pb та інші [1, 2]. Важкими слід вважати метали з густиною більше 8 г/см³. При цьому важливу роль у фізико-хімічних властивостях важких металів відіграють: їх висока токсичність для живих організмів у відносно низьких концентраціях, а також здатність до біоаккумуляції і біомігніфікації. Практично всі метали, що потрапляють під це визначення, активно беруть участь у біологічних процесах, входять до складу багатьох ферментів. Перевищення гранично допустимої концентрації (ГДК) важких металів у виробничому середовищі та навколишньому середовищі може призводити до виникнення гострих та хронічних отруєнь. У даній статті розглядаються кобальт та його сполуки, їх значення для організму, в яких галузях виробництва вони застосовуються та особливості отруєння цим елементом у виробничих та побутових умовах, а також лікування та профілактика отруєнь. Потрапити в організм кобальт може різними шляхами. Найбільш часто він проникає через органи дихання, в деяких випадках — через шкіру або аліментарно [3, 5].

Повітряний шлях надходження найчастіше реалізується при роботі з різними сипучими матеріалами, що містять цей метал. Найбільш часто це відбувається на заводах, пов'язаних із технологією порошкової металургії. Усі процеси просіювання, розвантаження, вивантаження, калібрування порошоків для виробництва кобальтових сплавів можуть призводити до отруєння. До речі, якщо в організм потрапляє суміш металів через легені, то в комплексі вони викликають більш виражений токсичний ефект, ніж кожен з цих елементів окремо [3, 4].

Отруїтися кобальтом можливо у виробничих та побутових умовах. Оскільки кобальт застосовується для створення фарб, то високий ризик інтоксикації у малярів і складувів. У МКХ-10 діагноз виглядає так: хронічна інтоксикація кобальтом та його сполуками (прояви: хронічний бронхіт, хронічна обструктивна хвороба легень, пневмосклероз); гостре отруєння кобальтом та його сполуками (прояви: ливарна лихоманка, гострий риніт, гострий фарингіт, гострий ларингіт), код захворювання за МКХ-10 — T56.8; код зовнішньої причини за МКХ-10 — Y96 [5, 6].

Фізико-хімічні властивості

Кобальт — хімічний елемент з атомним номером 27. Належить до 9-ї групи періодичної таблиці хімічних елементів. Атомна маса елемента 58,933194 (4) а.е.м.

Позначається символом Co (від лат. Cobaltum). У чистому вигляді кобальт — сріблясто-білий, злегка жовтуватий метал із рожевим або синюватим відливом. Кобальт має тільки один стабільний ізотоп — ⁵⁹Co. Відомі ще 22 радіоактивні ізотопи кобальту. Кобальт — твердий метал, що існує у двох модифікаціях. При температурах від кімнатної до 427 °C стійка α-модифікація. При температурах від 427 °C до температури плавлення (+1494 °C) стійка β-модифікація. Кобальт отримують головним чином із нікелевих руд, обробляючи їх розчинами сірчаної кислоти або аміаку [7].

Історичні відомості

У 1735 році шведський мінералог Георг Брандт зміг виділити невідомий раніше метал, який назвав кобальтом. Він також з'ясував, що сполуки саме цього елемента забарвлюють скло в синій колір — цією властивістю користувалися ще в стародавніх Ассирії та Вавилоні. Сполуки кобальту відомі людині з глибокої давнини. Синє кобальтове скло, емалі, фарби знаходять у гробницях Стародавнього Єгипту. Існує думка, що вперше кобальт був використаний в Месопотамії між III і II тисячоліттями до нашої ери. Звідти технологічні прийоми поєднання кобальту з іншими металами у вигляді сплавів поширилися в Стародавній Єгипет. За допомогою кобальту виходило імітувати лазурит і бірюзу, що були популярні в єгиптян. Археологи знаходили в Ніневії керамічні таблички, на яких було написано про отримання штучного лазуриту і сапфірів. Ці таблички датовані VII століттям до нашої ери. Античні й венеціанські склодуви активно використовували кобальт [6, 7].

У Китаї використання кобальту для забарвлення керамічних виробів почалося одночасно з поширенням порцеляни. Під час правління монгольської династії Юань (1280—1368 рр.) почалося використання кобальту для підглазурованого розпису. Розквіт виробництва порцеляни з синім підглазурованим розписом припав на епоху китайської династії Мін (1368—1644 рр.). На поширення кобальту вплинуло відкриття родовища руди неподалік від Цзіндечжєня. Кобальтовий порошок задувався на вологу поверхню порцеляни за допомогою бамбукової трубочки, кінець якої закривався шовковою ганчіркою. Кобальт лягав на виріб нерівномірним тонким шаром, що давало ефект миготіння. Кобальт активно використовувався і в Японії. Причому на замовлення Ост-Індської компанії виконувався розпис у стилі китайських майстрів, на вироби яких був особливий попит [8, 9].

Застосування кобальту

Спеціальні сплави і сталі — головне застосування кобальту. Легування сталі кобальтом підвищує її твердість, зносо- і жаростійкість. Із кобальтових сталей створюють інструменти для обробки різних матеріалів: свердла, різці та інші. Також завдяки корозійній стійкості й біологічній нейтральності деякі сплави застосовуються в стоматології і хірургії. Низку сплавів застосовують для виготовлення потужних жаростійких постійних магнітів. Кобальт використовується при виготовленні хіміч-

но стійких сплавів, у нікель-кадмієвих акумуляторах та деяких конструкціях літій-іонних акумуляторів, при отриманні низки фарб для скла і кераміки. Кобальт застосовується як каталізатор хімічних реакцій у нафтохімії, виробництві полімерів та інших процесах. Силіцид кобальту — відмінний термоелектричний матеріал, він дозволяє виробляти термоелектрогенератори з високим коефіцієнтом корисної дії. Штучний ізотоп кобальт-60 широко застосовується як джерело жорсткого гамма-випромінювання для стерилізації, в медицині для нейрохірургічних операцій із метою опромінення важкодоступних пухлин головного мозку в гамма-ножі, гамма-дефектоскопії, опроміненні продуктів харчування і т.д. [9–11]. Солі кобальту (сульфат і хлорид) широко застосовувалися в харчовій промисловості як стабілізатори пивної піни, поки не з'ясувалося, що їх токсичність дуже висока. Солі кобальту використовували з цією метою в Західній Європі і США в 60-ті роки ХХ століття. Як з'ясувалося згодом, це призводило до серйозних розладів кровообігу і серцевої діяльності і навіть до летальних випадків. У літературі був описаний випадок, як у серпні 1965 року пацієнт надійшов до лікарні в Квебек-Сіті із симптомами, що вказували на алкогольну кардіоміопатію. Протягом наступних восьми місяців у тому ж районі відбулося ще п'ятдесят випадків з аналогічною клінічною картиною, двадцять із яких мали смертельні наслідки. Було відзначено, що всі хворі вживали пиво певної марки, тридцять із них випивали більше 6 літрів пива на день. Епідеміологічні дослідження показали, що компанія, яка виробляла це пиво, додавала сульфат кобальту для стабілізації піни з липня 1965 року. У пивоварні міста Квебека його додавали в десять разів більше, ніж в аналогічне пиво, зварене в Монреалі, де не було зареєстровано захворювань. Після проведених досліджень застосування солей кобальту для стабілізації пивної піни було заборонено. А кардіоміопатію такої етіології назвали кобальтовою кардіоміопатією [11, 12].

Патогенез дії кобальту на організм

Атом кобальту — центральний компонент вітаміну B_{12} (ціанокобаламіну), що є кофактором і активатором для декількох незамінних ферментів. Дефіцит ціанокобаламіну викликає зловякисну перніціозну анемію. Потреба людини в кобальті — 0,007–0,015 мг щодня. В організмі людини міститься 0,2 мг кобальту на кожен кілограм маси тіла. При відсутності кобальту може розвиватися акальтоз [11, 12].

Кобальт та його сполуки справляють подразнюючу, загальнотоксичну дію на систему крові, дихання і нервову систему. Реагуючи з сульфгідрильними групами білків, він інактивує тіоферменти. У виробничих умовах працівники зазнають переважно інгаляційного впливу аерозолів кобальту або його оксидів. Серед останніх найбільш токсичний окис кобальту. Окис кобальту має більш виражені фіброгенні властивості порівняно з металевим кобальтом при меншій загальнотоксичній дії. Кобальт виділяється кишечником і нирками; діє на кровотворення, серцевий м'яз, паренхіматозні органи й органи дихання. Отруїтися елемен-

том можна тільки при концентрації в повітрі кобальтового пилу більше ніж $0,5 \text{ мг/м}^3$, а для питної води ГДК його солей становить $0,01 \text{ мг/л}$. Токсична доза (LD_{50} для щурів) — 50 мг. Особливо токсичні пари октакарбонілу кобальту $Co_2(CO)_8$ [13, 14].

Клінічні прояви інтоксикації кобальтом

Інтоксикація кобальтом та його сполуками може бути гострою та хронічною. Токсичний ефект у гострій формі зводиться до ураження бронхолегеневої системи з явищами дихальної недостатності, кобальтової кардіоміопатії, поліцитемії та порушень функції щитоподібної залози внаслідок її гіперплазії та розвитку зоба. При гострому отруєнні розвивається задишка, надсадний сухий кашель та відчуття тиснення в грудях, спостерігається серцебиття, у крові накопичується молочна кислота, змінюються показники електрокардіографії. Зубці набувають низького вольтажу, що говорить про зменшення електричного потенціалу передсердь і шлуночків. Смертність при гострій кобальтовій інтоксикації може досягати 40 %. Кардіоміопатія може розвиватися у здорових молодих людей, що працюють на виробництві твердих сплавів кобальту. При перевищенні його ГДК у повітрі робочої зони та недотриманні правил техніки безпеки можливі смертельні випадки. У крові може відзначатися тромбоцитоз та еритроцитоз як компенсаторна реакція на гіпоксемію. Окрім цього, кобальт може призводити до порушень функції щитоподібної залози внаслідок її гіперплазії та розвитку зоба [12–14].

Окрім клініки кардіоміопатії (задишка, тахікардія, серцева аритмія) та ураження бронхолегеневої системи, при гострому отруєнні, і особливо розчинними солями кобальту, наприклад його хлоридами, можуть виникати різні шлунково-кишкові розлади, такі як нудота і блювання, а також ураження периферичної та центральної нервової системи, що характеризуються зменшенням пропріорецепції (здатність людини з закритими очима визначати положення свого тіла в просторі). При характерних розладах суглобово-м'язової чутливості можливий прояв так званої задньостовбурової атаксії. При цьому вражаються задні стовбури спинного мозку, за якими проводиться цей специфічний тип чутливості, і це може проявлятися раптовими падіннями хворого або змінами ходи в темряві. Людина при цьому розладі обов'язково повинна бачити свої ноги, і при відсутності освітлення вона не може пересуватися, або це пересування дуже ускладнене, оскільки людина просто не відчуває, де знаходяться її кінцівки, і руховий процес потрібно контролювати візуально [14, 15]. Також можливий розлад вестибулярного апарату, запаморочення. В літературі були описані випадки, коли діти проковтували магніти, що містили 40 % кобальту. У них виникали блювання, зниження маси тіла, поліцитемія, тиреоїдизм, метаболічний ацидоз і кардіоміопатія, а рентгенографія черевної порожнини виявляла наявність рентгеноконтрастних мас у шлунку. При цьому рівень кобальту в сироватці був підвищений у 5 разів (норма — від 0,35 до 1,7 мкг/100 мл), а рівень кобальту в сечі перевищував норму в 100 разів (норма — 0,1–2,0 мкг/л) [8, 15, 16].

При лабораторному дослідженні на тлі гострого отруєння в загальному аналізі крові спостерігається поліцитемія. Може підвищуватися рівень гемоглобіну, зростає показник гематокриту і збільшується кількість еритроцитів та тромбоцитів, а також спостерігається лейкоцитоз та ретикулоцитоз.

У крові спостерігається наростання метаболічного ацидозу, падає рівень гормонів Т3 та Т4, підвищується рівень тиреотропного гормону (ТТГ), виникає гіперплазія щитоподібної залози на фоні її гіпофункції [9, 10, 16].

Симптоматика хронічного отруєння кобальтом більш різноманітна. Можуть бути наявні скарги на кашель і явища бронхіту, розлади нюху і зниження апетиту. Досить часто виникають хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів [11, 17].

Особливими видами ураження легень є професійна бронхіальна астма (ПБА) та гігантськоклітинна інтерстиціальна пневмонія. Уперше ПБА була описана в 1967 р. На той час її називали твердосплавною ПБА. Протягом наукових досліджень було доведено, що головною причиною виникнення цієї астми є тверді сплави кобальту. Найчастіше така астма, як легенева алергія на кобальт, спостерігається у шліфувальників із великим стажем. Вона перебігає з проявами хронічної дихальної недостатності, нападами задухи і розвитком легеневого фіброзу. Також при хронічній інтоксикації в пацієнтів виникає хронічний пневмоніт з інтенсивним фіброзом, коли легенева тканина, що бере участь у диханні, замінюється фіброзною тканиною. Індукована твердими сплавами легенева хвороба перебігає як колагенова хвороба легень з усіма класичними ознаками легеневого фіброзу й обструктивним синдромом [14, 16, 18]. Вона починається як алергічний пневмоніт, що може прогресувати з переходом у тяжкий фіброз, якщо експозиція не припиняється. Індукована твердими сплавами астма може бути синдромом, опосередкованим IgE-антитілами і обумовленим реакцією на кобальт. Чутливість до кобальту може відігравати певну роль у розвитку астми, індукованої твердими сплавами. Гістологічні зміни включають колагеновий пневмоніт (фіброзуючий альвеоліт) з інфільтратами лімфоцитів, макрофагів, плазмоцитів і еозинофілів. Більш показовою ознакою хвороби є присутність безлічі багатоядерних гігантських клітин макрофагів і моноцитів в промивних водах після бронхоальвеолярного лаважу. Смерть може наступити в результаті розвитку легеневого серця або дихальної недостатності. Тривале захворювання призводить до хронічного кашлю, відчуття тяжкості в грудях; наростає задишка, знижується маса тіла, і в сукупності з іншими ураженнями прогресування такого захворювання може призвести до летального результату [18, 19].

На рентгенограмі легень можна виявити двосторонні лінійні тіні, ретикулонодулярні структури або вогнищеві затемнення, виражений пневмосклероз. Функціональні проби при дослідженні зовнішнього дихання можуть мати ознаки як рестриктивної дихальної недостатності, так і змішаної, а також зниження дифузійної здатності легень (DLCO) [16, 18, 20].

При тяжких хронічних ураженнях виникає анемія, симптоми ураження печінки, при контактній взаємодії сполуки кобальту можуть викликати різні ураження шкіри. Це професійні дерматити, розвиток екземи. У деяких випадках у сенсibilізованих пацієнтів реакцію гіперчутливості може викликати і кобальтовий сплав, що застосовується в стоматології [20, 21].

В ортопедичній стоматології застосовується більше 20 металів. Розвиток алергії спричиняють електрохімічні процеси, що перебігають у ротовій порожнині, залежно від металу, температури і хімічного складу слини. Якщо в складі стоматологічного сплаву є кобальт, це може викликати симптоми алергічного стоматиту. Часто зубні коронки зі сплавів кобальту викликають алергію — у таких пацієнтів після поєднання з білками тканин організму атоми кобальту починають проявляти антигенні властивості. З метою уточнення діагнозу в стоматології проводяться імунологічні тести, за допомогою яких визначають антитіла до кобальту. У тому випадку, якщо в слині збільшено вміст кобальту, такі протези необхідно знімати. Тому, перш ніж встановлювати протези, що містять кобальт, необхідно виявити наявність алергії за допомогою шкірних проб [22, 24].

Можуть також розвиватися токсичні реакції на метал протеза. Токсичні реакції на протез розвиваються дуже швидко, приблизно через добу після ортопедичного лікування. Для правильної діагностики необхідно обов'язково визначити, чи є токсична концентрація кобальту в слині, для чого проводиться її спектрограма, а також необхідно зняти зубний протез (елімінаційна проба) [22, 23].

У літературі був описаний випадок розвитку отруєння кобальтом після встановлення пацієнту металевого кульшового протеза. Клінічними проявами були серцева та дихальна недостатність, лихоманка, ознаки гіпотиреозу, рефлюкс-езофагіт, зниження гостроти зору і слуху і збільшення лімфовузлів у ділянці стегна зі сторони встановленого протеза. Усі лабораторні та інструментальні дослідження відповідали ознакам отруєння кобальтом [19, 21, 22, 25].

Лікування

Припинення експозиції зазвичай призводить до швидкого зменшення числа скарг і часткового поліпшення функції легень. Залежно від шляху надходження кобальту в організм необхідно проведення тих чи інших заходів, спрямованих на припинення (або зниження) дії токсичної речовини на організм хворого.

При інгаляційних отруєннях необхідно евакуювати хворого із зони з підвищеною концентрацією кобальту (винести потерпілого на свіже повітря) [24, 25].

При шкірному шляху потрапляння кобальту необхідно промити уражену ділянку шкіри і слизову оболонку великою кількістю проточної води, при отруєннях жиророзчинними сполуками кобальту — мильною водою з наступним промиванням проточною водою [21, 25].

При пероральному шляху надходження кобальту основним заходом щодо зниження його дії є промивання шлунка, спосіб промивання — зондовий. Про-

мивання шлунка методом механічної індукції блювання допускається тільки у виняткових випадках при неможливості зондового промивання [14, 17, 26].

Хворим, які перебувають у коматозному стані, промивання шлунка зондовим методом проводять після попередньої інтубації трахеї трубкою з роздувною манжеткою. Як антидотну терапію застосовують ЕДТА (50 мг/кг на добу протягом 5 діб), тетацін-кальцій, купреніл, що належать до комплексонів (хелатоутворювальних сполук). Вони утворюють легкорозчинні низькомолекулярні комплекси з металами, що швидко виводяться з організму через нирки. Також як антидот застосовують сукцимер (DMSA — dimercaptosuccinic acid), що вводиться протягом 2 годин з моменту отруєння. Унітіол також можна застосовувати як антидот, що вводять протягом 6 годин із моменту отруєння. Неспецифічним антидотом є активоване вугілля. Найбільш ефективним як неспецифічний антидот є синтетичне і природне вугілля з високою сорбційною ємністю (СКН, КАУ, СУГС та ін.). Сорбент вводять через зонд або приймають усередину у вигляді водної суспензії в дозі 5–50 мл [7, 11, 25, 27].

Застосовується також патогенетична та симптоматична терапія. При сильному болю для запобігання болювому шоку застосовують наркотичні анальгетики (морфіну гідрохлорид, омнопон, промедол, фентаніл, трамадол); при спастичному болю (спазмах) вводять спазмолітики (папаверину гідрохлорид, атропіну сульфат, платифіліну гідрохлорид, метацин); при пригніченні дихання застосовують стимулятори дихання (цититон, лобеліну гідрохлорид) та серцевої діяльності (кофеїн-бензоат натрію, етимізол, кордіамін, камфору, сульфокамфокаїн); при зниженні артеріального тиску вводять пресорні препарати (мезатон, адреналіну гідрохлорид, ефедрину гідрохлорид, норадреналіну гідротартрат); при бронхоспазмі застосовують бронхолітики: ін'єкційні — еуфілін; інгаляційні — фенотерол (беротек), сальбутамол, орципреналіну сульфат (алупент, астмопент); при шоку застосовують протишокові засоби; глюкокортикостероїди (преднізолон, метилпреднізолон), антигістамінні препарати, плазмозамінні та сольові розчини [9, 14, 21, 23, 28].

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

Список літератури

1. Зозуля І.С., Иващенко О.В. Неотложные состояния при наиболее распространенных отравлениях. *Український медичний часопис*. 2007. 6. 62–64.
2. Audi G., Kondev F.G., Wang M., Huang W.J., Naimi S. The Nubase 2016 evaluation of nuclear properties. *Chinese Physics C*. 2017. Vol. 41. Is. 3. P. 030001–138.
3. Linna A., Oksa P., Groundstroem K. et al. Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart. *Occup. Environ. Med.* 2004. 61. 877–885.
4. Cobalt intoxication diagnosed with the help of Dr House Kirs-ten Dahms, Yulia Sharkova, MD, Peter Heitland, PhD, Prof., Sa-

bine Pankuweit, PhD, Prof., Dr Juergen R. Schaefer, MD. Published 2014, February 8.

5. Bonenfant J.L., Miller G., Roy P.E. Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy: pathological studies. *Can. Med. Assoc. J.* 1967. 97. 910–916.
6. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение). Москва: Медпрактика, 2001. 220 с.
7. Ловцова Л.Г. Влияние селеноорганических соединений на клинические и метаболические проявления у мышей линии valb/c при отравлении кобальтом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки*. 2018. 1 (21).
8. Хантурина Г.Р., Джангозина Д.М. Изменение состава периферической крови при отравлении солями кобальта. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2009. 6. 62–62.
9. Jantzen C., Jørgensen H.L., Duus B.R., Spørring S.L., Lauritzen J.B. Chromium and cobalt ion concentrations in blood and serum following various types of metal-on-metal hip arthroplasties: a literature overview. *Acta Orthop.* 2013. 84. 229–236.
10. Ichikawa Y., Kuska Y., Goto S. Biological monitoring of cobalt exposure based on cobalt concentrations in blood and urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1985. 55(4). 269–276.
11. Брин В.Б. Способ профилактики токсического действия кобальта у экспериментальных животных при хроническом отравлении. 2011. С. 30–34.
12. Омері І.Д. Фізіологічні аспекти дії кобальту та кадмію на здоров'я людини. *Культура безпеки, екології та здоров'я*. 2010. 3. 39–41.
13. Linna A., Oksa P., Palmroos P., Roto P., Laippala P., Uitti J. Respiratory health of cobalt production workers. *Am. J. Ind. Med.* 2003. 44. 124–132.
14. Linnainmaa M., Kiilunen M. Urinary cobalt as a measure of exposure in the wet sharpening of hard metal and satellite blades. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1997. 69(3). 193–200.
15. Косарев В., Бабанов С. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких. *Врач*. 2015. 7.
16. Mosconi G., Bacis M., Vitali M.T., Leghissa P., Sabbioni E. Cobalt excretion in urine: results of a study on workers producing diamond grinding tools and on a control group. *Sci Total. Environ.* 1994. 150(1–3). 133–139.
17. Шабловская Е.А., Терехова Т.Г., Хрусталёв В.В. Вторичная структура в сайтах связывания ионов кобальта (II) белками человека. 2017. 145.
18. Зозуля І.С., Иващенко О.В., Проданчук Г.М. Стандарти діагностики і лікування гострих отруєнь. *Методичні рекомендації*. Київ, 2003. 20 с.
19. Георгиади Г.А. Влияние пыли металлических молибдена и кобальта на дыхательные пути рабочих. *Российская оториноларингология*. 2007. 5. 46–48.
20. Томсен М. et al. Повышение уровня ионов металла в крови пациентов после эндопротезирования: клинические случаи. *Травматология и ортопедия России*. 2014. 4. 85–89.
21. Косарев В., Бабанов С. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2004.
22. Леников Е.А., Кучук Э.Н. Роль физических упражнений в снижении токсических концентраций эссенциальных микроэлементов в детском организме при приеме кобальта. 2015.
23. Косарев В., Бабанов С. Экзогенный аллергический альвеолит. *Врач*. 2013. 2. 2–6.

24. Schirmacher U.O. Case of cobalt poisoning. *British Medical Journal*. 1967. 1. 5539-544.

25. Steens Wolfram, Goetz Von Foerster, Alexander Katzer. Severe cobalt poisoning with loss of sight after ceramic-metal pairing in a hip — a case report. *Acta Orthopaedica*. 2006. 77(5). 830-832.

26. Steens, W. et al. Chronic cobalt poisoning in endoprosthetic replacement. *Der. Orthopade*. 2006. 35(8). 860-864.

27. Gál Judit et al. Cobalt and secondary poisoning in the terrestrial food chain: data review and research gaps to support risk assessment. *Environment International*. 2008. 34(6). 821-838.

Отримано/Received 03.11.2021

Рецензовано/Revised 09.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.11.2021 ■

O.M. Arustamian, V.S. Tkachyshin, Yu.A. Arustamian, O.Yu. Aleksichuk, I.V. Dumka
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Features of cobalt and its compounds intoxication

Abstract. Cobalt is used in the manufacture of chemically stable alloys, in nickel-cadmium and some designs of lithium-ion batteries, to obtain some paints used in painting glass and ceramics. It is also used as a catalyst for chemical reactions in petrochemistry, the polymer industry and other processes. A variety of machining tools are created from cobalt alloys. Cobalt alloys have high hardness and wear resistance, they are used in prosthetics, both in dentistry and surgery. Regarding the importance of cobalt for the body, cobalt is a cofactor and activator of enzymes, binds nitrogen in the production of amino acids, cobalt atom is a central component of vitamin B₁₂, which is a cofactor and activator for several essential enzymes. Excessive ingestion of cobalt and its compounds develops poisoning. Nowadays, most intoxications occur in the workplace. In a production environment, workers are exposed mainly to inhalation aerosols of cobalt or its oxides. The MPC of cobalt metal and Co oxide is 0.5 mg/m³. Cobalt is included in the list of industrial poisons and belongs to the second class of danger. The toxicity of cobalt is well studied and can be both acute and chronic poisoning by this element and its compounds. Reacting with sulphhydryl groups of proteins, it inactivates thioenzymes. Cobalt and its compounds have an irritating, general toxic effect on the blood, respiratory, cardiovascular and nervous systems. Toxic effect in the acute form provokes the lesion of the bronchopulmonary system (fever, acute rhinitis, acute pharyngitis, acute laryngitis). Acute

poisoning with cobalt and its compounds is accompanied by the phenomena of respiratory failure and the development of cobalt cardiomyopathy. Polycythemia and thyroid dysfunction due to its hyperplasia and goiter development also develop. Chronic intoxications manifest themselves in the form of occupational bronchial asthma and giant cell interstitial pneumonia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, pneumosclerosis. Discontinuation of exposure usually results in a rapid reduction in some complaints and a partial improvement in lung function. In other cases, treatment is symptomatic and supportive. Depending on the route of entry of the toxicant into the body, it is necessary to carry out certain measures aimed at stopping the action of the toxic substance on the patient's body. As antidote therapy chelates are used: EDTA, thetacin-calcium, cuprenil, belonging to the chelating compounds and forming easily soluble low molecular weight complexes with metals that are rapidly excreted from the body through the kidneys. Also, succimer is used as an antidote administered within two hours after poisoning. Unithiol can also be used as an antidote, administered within 6 hours of poisoning. The non-specific antidote is activated carbon. The most effective as non-specific antidotes are the use of synthetic and natural coal with high sorption capacity.

Keywords: cobalt; cobalt poisoning; cobalt cardiomyopathy; occupational bronchial asthma; cobalt alloys; review

УДК 616.34-558.08:32/81-001.52

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1453>

Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Оптимізоване життєзабезпечення при ненавмисному загальному переохолодженні організму (науково-літературний огляд)

Резюме. Серцево-легенева реанімація в умовах ненавмисного загального переохолодження організму являє собою певну медико-соціальну проблему сучасності. В огляді викладено особливості діагностики зупинки кровообігу в умовах вираженої загальної гіпотермії, проведення реанімаційних заходів на догоспітальному та госпітальному етапах, маршрут пацієнтів та принципи прогнозування результату критичних станів.

Ключові слова: ненавмисна гіпотермія; зупинка кровообігу; реанімаційні заходи; маршрут пацієнтів; прогноз; огляд

Вступ

На сьогодні темпи скорочення населення в Україні є одними з найвищих у Європі та становлять 0,9–1,1 % на рік. Значна частина факторів, що зумовлюють депопуляцію, залежить від низького рівня життя, погіршення стану здоров'я населення та несприятливих екологічних умов. До таких впливів відноситься гостра холодова травма [1]. В Україні при різкій зміні погодних умов у зимовий період 2006–2007 рр. було зареєстровано 11 246 постраждалих, з яких 6261 потребував стаціонарного лікування, а 999 випадків закінчилися смертю людей [2]. У 2017 році в Україні сильні морози забрали життя 40 людей. Більшість померлих було зареєстровано у західних областях України. Найбільше летальних випадків було зазначено у Рівненській, Львівській і Миколаївській областях [3]. Таким чином, лікування холодової травми та оптимізація реанімаційних заходів при загальному переохолодженні організму є певною вітчизняною соціально-медичною проблемою.

Безпека медичних працівників — головний пріоритет під час рятувальних робіт. Знаходження в осередку надзвичайної ситуації може бути небезпечним, або співробітник служби порятунку може перебувати там

обмежений час. Якщо у потерпілого не візуалізуються очевидні смертельні травми, може знадобитися переміщення пацієнта до безпечного місця, перш ніж буде прийняте рішення про проведення серцево-легеневої реанімації (СЛР) [4, 5].

Діагностика. Більшість звичайних критеріїв діагностики біологічної смерті (фіксовані розширені зіниці та явне задубіння) у пацієнтів з тяжким загальним переохолодженням організму ненадійні [4, 5]. Серцево-легеневу реанімацію не слід починати у випадках, якщо пацієнт дихає, стогне чи рухається або на електрокардіографії (ЕКГ) виявляються поодинокі комплекси QRS, навіть при повільному та нерегулярному ритмі [6].

Загальні протипоказання до спроб реанімації у польових умовах включають такі очевидні стани:

— пошкодження, що несумісні з життям (декапітація; трансекція тулуба, тіло розкладається або повністю задубіле (виконання компресій неможливе), відкрита травма голови із втратою мозкової речовини або повне обвуглювання) [4, 7–9];

— нормотермного пацієнта слід констатувати як померлого без зігрівання [6, 10–13];

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Єхалов Василь Віталійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sesualiy@gmail.com

For correspondence: Vasyly Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com

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

- постійна асистолія без епізодів фібриляції шлуночків (ФШ);
- базальна температура $< 36,7^{\circ}\text{C}$;
- концентрація калію у сироватці крові > 12 ммоль/л [4, 10, 14];
- потонулий, який перебував під водою понад 1 годину [15, 16];
- наявність щільного снігу або льоду у дихальних шляхах [6];
- при статусі «не реанімувати» або якщо рятувальникам потрібна евакуація з метою збереження власного життя, пацієнти можуть бути оголошені мертвими на місці події [17].

Протягом не більше 60 секунд потрібно діагностувати наявність або зупинку кровообігу (пальпація пульсу на сонних артеріях, одночасно — реєстрація та оцінка ЕКГ) [14]. У випадках, коли пульс і дихання можуть бути практично непомітними і легко припуститися помилки, багато авторів вважають, що визначення пульсу при гіпотермії не має значення, хоча інші дослідники рекомендують його пальпацію на магістральних артеріях протягом не менше 40 секунд. Перш ніж зробити висновок про те, що сталася зупинка кровообігу, рекомендується контролювати запис ЕКГ не менше ніж 1 раз на 1 хвилину. Якщо пульс або дихання не визначаються, доцільно припустити, що серцева функція відсутня, тоді СЛР слід розпочинати за допомогою стандартних процедур [6, 18].

ЕКГ має бути знята, але на практиці це може бути виконане лише у захищеному просторі, під час транспортування в машині швидкої допомоги або гелікоптером. Гіпотермічна зупинка серця визначається як припинення кровообігу, спричинене гіпотермією, включаючи фібриляцію шлуночків, шлуночкову тахікардію без пульсу (ШТ), електричну активність без пульсу або асистолію [19]. Через низьку амплітуду запису ЕКГ іноді буває дуже важко діагностувати асистолію або фібриляцію шлуночків. У випадках наявності будь-якого пульсу, хоча яким слабким він би не був, серцево-легенева реанімація із компресією грудної клітки протипоказана, оскільки стиснення серця може перетворити неадекватний ритм перфузії на ФШ [20, 21].

Охолодження супроводжується ригідністю грудної клітки та погіршенням її стисливості, що ускладнює проведення СЛР, і, відповідно, серцевий викид може бути низьким. До того ж постраждалі з гіпотермією часто вимагають проведення тривалої реанімації [6, 22, 23].

Основні заходи серцево-легеневої реанімації. Установа внутрішньовенного катетера у пацієнтів з гіпотермією часто утруднена. Внутрішньокістковий доступ швидший і надійніший. Оскільки при переохолодженні міокард більш подразливий, довгі катетери можуть спровокувати аритмію. Існує ризик виникнення ФШ, якщо провідник просувається до серця. Катетеризація внутрішньої яремної або підключичної вен протипоказана, якщо не використовується укорочений катетер. Доступ до стегнової вени забезпечує центральний доступ без небезпеки викликати аритмію, але в польових

умовах його реалізація пов'язана з певними труднощами. Невдалі спроби найчастіше ускладнюються гемаатомами [4]. Перевагу надають катетеризації периферичних вен. Інфузійні розчини для внутрішньовенного введення повинні бути нагріті як мінімум до $40\text{--}42^{\circ}\text{C}$, хоча існують рекомендації щодо доцільності введення розчинів нижчої (37°C) [23–26] та більш високої температури ($43\text{--}44^{\circ}\text{C}$) [14, 22]. Оскільки ефективна маса, що перфузується (теплове ядро), зменшується при гіпотермії в результаті інтенсивної периферичної вазоконстрикції, введення теплої рідини сприятиме підвищенню центральної температури. Під час зігрівання судинний спазм, що раніше обмежував судинне русло, минає. Об'єм циркулюючої крові слід поповнити, щоб уникнути гіповолемії з подальшим розвитком шокowego стану, при цьому з обережністю слід застосовувати інфузійні середовища, що можуть спровокувати об'ємне навантаження, тому суміш кристалізмів і колоїдів використовують з обережністю. У польових умовах інфузійні ємності та системи мають бути термічно ізольовані від охолоджуючого впливу навколишнього середовища. Оскільки при гіпотермії метаболізм пригнічений, використання глюкозовмісних розчинів не є обов'язковим. Застосування фізіологічного розчину є оптимальним для об'ємного відновлення. У той же час розчин Рінгера з лактатом не слід використовувати у пацієнтів із гіпотермією, оскільки холодна печінка не може метаболізувати лактат. Болюсне введення рідини вважається доцільнішим, ніж шляхом безперервної інфузії. Ідеальний спосіб — заблокувати лінію фізіологічним розчином, коли за введенням болюсу робиться пауза. Болюси по 500 мл можна титрувати для підтримки адекватного артеріального систолічного тиску залежно від ступеня гіпотермії.

Думка, що холодне серце несприйнятливим до вазопресорів або антиаритмічних препаратів, нині спростована. Адреналін підвищує коронарний перфузійний тиск і прискорює відновлення спонтанного кровообігу після дефібриляції [4], покращує коронарну перфузію при спровокованій гіпотермією асистолії. Коли центральна температура не перевищує 30°C , адреналін та інші вазоактивні препарати слід вводити з великою обережністю, адренорецептори негативно реагують на низькі температури, а зниження метаболізму вазоактивних препаратів може призвести до їх потенційно токсичних концентрацій при повторному застосуванні. Ідеальний фармакологічний підхід до шлуночкової аритмії залишається невирішеним. Агенти класу III, такі як бретилій або аміодарон, теоретично ідеальні, оскільки діють безпосередньо проти фібриляції. Аміодарон та лідокаїн менш ефективні при гіпотермії, ніж при нормотермії, і можуть провокувати виникнення «піруетних» форм аритмій [4]. Бретилію тозилат у дозі 10 мг/кг — єдиний відомий ефективний препарат проти фібриляції при гіпотермії, оскільки в охолодженому серці він не припиняє своєї дії [21].

При переохолодженні метаболізм медикаментів знижується, а їх зв'язування з білками збільшується. Коли температура ядра стає нижче 30°C , інтервали між послідовними дозами препаратів слід збільшувати

вдвічі, а при досягненні цього рівня температури вони повинні відповідати стандартам. Серцевий моніторинг дуже важливий для виявлення фатальних аритмій. Коли шкіра постраждалого дуже холодна або волога, значно важче встановити липкі електроди, у цих випадках доцільніше використовувати голчасті. Сучасні портативні пристрої для ехокардіографії або доплерографія можуть бути корисними для оцінки серцевого викиду. Якщо кардіомонітор демонструє будь-які електричні комплекси, обережно проконтролюйте пульс на верхівці серця та сонній артерії до початку СЛР.

Синусова брадикардія може розглядатися як фізіологічна, у цьому випадку кардіостимуляція не потрібна, але якщо такий стан не зберігається після зігрівання. Охолоджені кардіоміоцити досить слабо реагують на дефібриляцію, доки центральна температура не перевищить 30 °C. Якщо електрошок виявиться не ефективним, слід застосувати не більше трьох розрядів максимальної потужності. Якщо дефібриляція за низької центральної температури не мала успіху, відкладіть нанесення подальших розрядів, доки температура не перевищить 30 °C. Якщо внутрішня температура тіла нижча і у пацієнта розвивається шлуночкова тахікардія або фібриляція, слід спробувати використати кардіоверсію на постійному струмі. Сучасні клінічні протоколи рекомендують: якщо це не має успіху, не слід робити подальші спроби доти, доки центральна температура тіла не перевищить 30 °C, після чого дефібриляція повинна виконуватися відповідно до рекомендацій для пацієнтів із нормотермією. Проведення дефібриляції буде марним при температурі тіла переохолодженого < 22–25 °C. Якщо у зігрітого потерпілого після дефібриляції зберігається ФШ, введення магнію сульфату може сприяти успішній кардіоверсії [4, 10, 11, 14, 23, 29, 30].

Рекомендується безперервна СЛР. По можливості слід використовувати механічні пристрої для компресій та уникати переривання реанімаційних заходів. Механічні пристрої для стискання грудної клітки можуть забезпечувати більше 50 % вихідного рівня мозкового кровообігу та достатнє надходження кисню до життєво важливих органів в умовах гіпотермії. Кардіопамп має велике значення при транспортуванні, а також для продовження СЛР доти, доки не буде налагоджене екстракорпоральне життєзабезпечення (ECLS) [12, 13].

Безперервні компресії ідеальні, але для успішної безпечної евакуації пацієнта можуть знадобитися періодичні стиснення грудної клітки. При правильно виконаних компресіях потрібно близько 5 хвилин оксигенації мозку для подолання ішемічного порогу. Якщо СЛР неможливо виконувати безперервно, компресії слід здійснювати з перервами між періодами стиснення, які не повинні перевищувати 5 хвилин. Грунтуючись на наявних даних, у пацієнта з центральною температурою < 28 °C або у невідомого пацієнта з однозначною гіпотермічною зупинкою кровообігу як виняток припустиме чергування 5-хвилинної СЛР та паузи ≤ 5 хвилин. При внутрішній температурі < 20 °C можливе чергування 5-хвилинної СЛР та ≤ 10 хвилин без такої [4, 11, 14, 29–32].

Якщо доступний автоматичний зовнішній дефібрилятор із кардіомонітором, його можна використовувати для серцевого моніторингу. Для діагностики можна використовувати автоматичний зовнішній дефібрилятор (АЗД) без кардіомонітора. Серцеві ритми, при яких показана кардіоверсія або дефібриляція (ритми, що вимагають застосування електрошоку), — це ШТ без пульсу та ФШ. Шлуночкова тахікардія без пульсу рідко виникає при помірному або тяжкому переохолодженні. Вказівка на табло монітора «рекомендується електрошок» означає, що це ритм ШТ або ФШ. Якщо при аналізі ЕКГ на екрані автоматичного зовнішнього дефібрилятора реєструється ФШ, то повинні бути розпочаті заходи базової та розширеної СЛР, навіть коли дихальні шляхи заблоковані. Вказівка «не застосовувати електрошок» на АЗД без можливості моніторингу може означати, що це асистолія або електрична активність без пульсу. Якщо не рекомендується використовувати електрошок, а пульс на сонній артерії при пальпації не реєструється протягом мінімум 1 хвилини, нормальне дихання або інші ознаки життя не визначаються, а ультразвукове дослідження для діагностики серцевої активності або пульсу недоступне, необхідно розпочати СЛР [4, 9].

Напівавтоматичний дефібрилятор може «неправильно інтерпретувати» ЕКГ, тому його слід застосовувати з обережністю [6]. При тяжкій гіпотермії фібриляція шлуночків надзвичайно стійка до спроб електричної кардіоверсії доти, доки не буде досягнуте зігрівання. Якщо не може бути швидко налагоджений екстракорпоральний кровообіг, який надає кращі шанси на одужання, може знадобитися тривала серцево-легенева реанімація доти, доки не буде досягнуте зігрівання, яке достатнє для дефібриляції [22, 33].

Принципи забезпечення прохідності дихальних шляхів у пацієнтів із гіпотермією не відрізняються від таких у пацієнтів із нормотермією. Пацієнту, який самостійно не дихає або дихає спонтанно, але має незахищені дихальні шляхи внаслідок пригнічення свідомості, рекомендовано розширене управління дихальними шляхами з використанням інтубації або надгортанного дихального пристрою для забезпечення адекватної вентиляції та захисту від аспірації [4, 24]. Переваги удосконаленого управління прохідністю дихальних шляхів перевищують ризик виникнення ФШ. Побоювання спричинити фібриляцію шлуночків не повинно перешкоджати інтубації у випадках, коли ця дія необхідна [4, 6]. Швидка інтубація в умовах міоплегії може бути неефективною, якщо релаксуючий засіб не зможе подолати м'язовий тризм, спричинений глибокою гіпотермією. У цих випадках стане в пригоді фіброволоконна інтубація або конікотомія. При цьому надгортанний пристрій може бути ефективнішим за інтубацію. Слід уникати перероздування манжети повітрям, оскільки гази всередині манжети будуть розширюватися при зігріванні потерпілого, що може призвести до розриву манжети або дислокації трубки [4].

Штучна вентиляція легень проводиться із застосуванням захисної вентиляційної стратегії — низькі дихальні об'єми, низький позитивний тиск наприкінці видиху [4, 11]. Гіпервентиляція має безліч потенційно

несприятливих ефектів при переохолодженні, включаючи зниження мозкового кровообігу. Штучна вентиляція легень при адекватній прохідності дихальних шляхів обмежена зниженням пластичності грудної клітки. Для запобігання гіпервентиляції рекомендується використовувати моніторинг EtCO₂. За його відсутності, якщо немає розширення дихальних шляхів, вентиляцію слід проводити у тих самих режимах, що й у нормотермічних пацієнтів. Співвідношення вентиляції (вдихів) і компресій грудної клітки таке ж, як і при стандартній СЛР [4, 14], хоча зустрічаються окремі повідомлення щодо доцільності зменшення частоти компресій удвічі [6]. При рятувальних операціях на висоті понад 1200 м над рівнем моря персонал рятувальних команд повинен знати про нормальний діапазон EtCO₂ у таких умовах [4].

Комплекс серцево-легеневої реанімації виконується згідно з міжнародними рекомендаціями Європейської Ради з ресуситації при тяжкій ненавмисній гіпотермії, 2021 [8].

— Оцініть центральну температуру тіла за допомогою термометра зі шкалою з низькими показниками, тимпанічний метод застосовується при спонтанному диханні, стравохідний — у хворих з ендотрахеальною трубкою або надгортанним пристроєм з обтурацією стравоходу.

— Аналізуйте життєво важливі показники (пульс, дихання) протягом 1 хвилини.

— Ключові заходи: догоспітальна ізоляція, сортування, швидке переміщення, транспортування до лікувального закладу та відновлення.

— Гіпотермічним пацієнтам із ризиком неминучої зупинки серця (температура ядра < 30 °C, шлуночкова аритмія, систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт.ст.) або при зупинці кровообігу в ідеалі слід виконати безпосереднє переведення на екстракорпоральне життєзабезпечення.

— Пацієнтам із гіпотермічною зупинкою кровообігу СЛР необхідно продовжувати під час транспортування.

— Сила стиснення грудної клітки та швидкість вентиляції не повинні відрізнятися від таких у пацієнтів у нормотермічному стані.

— Якщо фібриляція шлуночків зберігається після трьох неефективних електричних розрядів, припиніть подальші спроби, доки центральна температура ядра не перевищить 30 °C.

— Утримуйтеся від введення адреналіну, якщо температура ядра < 30 °C.

— Збільшіть інтервали між введеннями адреналіну до 6–10 хв при центральній температурі > 30 °C.

— Якщо потрібне довготривале транспортування або місцевість густопересічна, використовуйте кардіопамп.

— У гіпотермічних пацієнтів із зупинкою кровообігу при < 28 °C можлива затримка СЛР, яка припустима, коли реанімаційні заходи на місці занадто небезпечні або неможливі. Переривчаста СЛР може здійснюватися у випадках, коли немає можливості для забезпечення її безперервності.

— При гіпотермічній зупинці серця слід проводити зігрівання за допомогою ECLS, переважно екстракорпоральної мембранної оксигенації при серцево-легеневому шунтуванні.

— Повторне зігрівання поза ECLS слід розпочинати в районній лікарні, якщо центру ECLS неможливо дістатися протягом 6 годин.

— Порятунком похованих у лавині почніть з 5 вдихів при зупинці кровообігу, оскільки у цьому випадку найбільш імовірною причиною зупинки серця є гіпоксія.

— Виконайте стандартні заходи СЛР при тривалості поховання в лавині < 60 хвилин.

— Забезпечте реанімаційні заходи у повному обсязі, зігрівання ECLS включно, для жертв лавин із тривалістю поховання > 60 хвилин, за винятком ситуацій, коли обтурація дихальних шляхів або додаткові травми не сумісні з життям.

При центральній температурі 24–13,7 °C жертва сильно переохолоджена і здається мертвою. Відсутність рефлексів і розширення зіниць не слід розглядати як ознаки смерті. СЛР слід розпочинати негайно, за умови, що розпочаті реанімаційні заходи не повинні перериватися до надходження до референтного лікарняного центру [10].

Швидке зігрівання середостіння із промиванням плевральної порожнини слід розглядати у відділеннях, які не мають можливостей використання екстракорпорального зігрівання. Застосування плеврального лаважу при зупинці кровообігу потенційно здатне знижувати якість компресій грудної клітки і не показане, коли достатню кількість тепла можна надати іншими шляхами. Двобічне встановлення дренажів грудної клітки з подальшим промиванням плевральної порожнини сольовим розчином, при його попередньому мікрохвильовому нагріванні, швидко підвищує стравохідну температуру з 23 до 30 °C з подальшою успішною дефібриляцією [34].

Екстракорпоральні методи, що не замінюють кровообіг (наприклад, гемодіаліз), відносно протипоказані в даній ситуації, оскільки вони можуть негативно впливати на гемоциркуляцію і практично неефективні за відсутності спонтанного кровообігу, необхідного для забезпечення перфузії за зовнішнім контуром. Оптимальної швидкості зігрівання не встановлено. Теоретично, найнебезпечнішим є період, коли спонтанний кровообіг ще відсутній, але температура головного мозку вже стала вищою за 28 °C. Відігрівання до відновлення серцевого ритму має бути настільки швидким, наскільки це можливо. Використовується одне або більше зовнішнє джерело тепла, але тільки навколо тулуба, щоб знизити ймовірність розвитку «afterdrop» внаслідок периферичної вазодилатації (теплий лаваж сечового міхура через триканальний катетер або, якщо це можливо, перитонеальний лаваж). Як тільки центральна температура стане > 28 °C, спроби дефібриляції можуть здійснюватися на кожен градус підвищення температури або за будь-яких змін ритму на моніторі. Тривале проведення реанімаційних заходів не перешкоджає виживанню, а високоякісна СЛР можлива із застосуванням механічних пристроїв, тому рекоменду-

ється переведення пацієнта до ECLS-центру, де є можливість зігрівання за допомогою екстракорпорального циркуляційного насоса або екстракорпоральної мембранної оксигенації. У більш ізольованих або віддалених сценаріях, коли в межах досяжності немає лікарні третього рівня, можна припустити можливість евакуації пацієнта до найближчого лікувального центру з відділеннями інтенсивної терапії та можливістю безперервної веновенозної гемофільтрації та гемоперфузії [10].

Екстракорпоральне життєзабезпечення включає веноартеріальну екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ВА ЕКМО) або використання апарата штучного кровообігу (АШК), які є методами вибору для зігрівання при гіпотермії і повинні застосовуватися при первинній гіпотермічній зупинці або вираженій нестабільності кровообігу при загальному переохолодженні III–IV ст. ECLS є безпечним методом із більш високими показниками виживання порівняно з іншими методами відігрівання, дозволяє негайно відновити гемоциркуляцію, підтримувати на належному рівні оксигенацію тканин та виведення CO_2 , а також забезпечувати швидке й контрольоване зігрівання. Описані в літературі показники виживання варіабельні (23–100 %) і залежать від широкого спектра факторів, що включають умови навколишнього середовища (швидкість охолодження тіла, гіпоксична або негіпоксична зупинка кровообігу тощо), індивідуальні особливості пацієнта (наявність конкуруючих і супутніх захворювань), причини гіпотермії (поховання в лавині, пригоди на воді тощо), особливості рятувальних робіт, вибір госпітальної бази для лікування та доступність методів ECLS (ЕКМО або АШК).

Більшість пацієнтів з первинною гіпотермією зберігають адекватний для перфузії рівень кровообігу, доки температура не зменшиться до значень $< 28^\circ\text{C}$. Таким чином, показання для проведення ECLS у пацієнтів із зупинкою кровообігу при температурі тіла $28\text{--}32^\circ\text{C}$ є суперечливими, оскільки у більшості з них зупинка кровообігу сталася з інших причин, і шанси на сприятливий неврологічний результат досить низькі. Рішення про застосування ECLS при гіпотермії III ступеня ($< 28^\circ\text{C}$) без зупинки кровообігу може бути прийняте в таких ситуаціях: неефективність проведеного активного зовнішнього та мінімально-інвазивного внутрішнього зігрівання, при життєзагрожуючих аритміях, гіпотензії (сistolічний тиск < 90 мм), дихальній недостатності, рефрактерному ацидозі. Літні пацієнти або пацієнти з супутніми захворюваннями, які мають обмежену толерантність до зниження кровообігу, можуть мати кращий прогноз при лікуванні ECLS. Молоді первинно здорові пацієнти з гіпотермією III ступеня повинні спочатку відігріватися методами активного зовнішнього та мінімально-інвазивного внутрішнього зігрівання. Пацієнтам з ризиком зупинки кровообігу (температура тіла $< 28^\circ\text{C}$, шлуночкова аритмія, систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт.ст.) в ідеалі зігрівання повинно проводитися на базі ECLS-центру з постійною готовністю персоналу та обладнання до моменту стабілізації пацієнта.

У минулому в більшості випадків ECLS-відігрівання проводилося лише з використанням АШК. Останнім часом ВА ЕКМО стала провідним методом у зв'язку з

більшою доступністю та нижчими вимогами до гепаринізації, а також можливістю тривалої кардіореспіраторної підтримки при нестабільності гемодинаміки, аритміях або постгіпотермічному тяжкому набряку легень. При зупинці кровообігу внаслідок переохолодження статистика відновлення спонтанного ритму серця однакова як з використанням АШК, так і при ВА ЕКМО. При цьому поліорганна недостатність є очікуваною і може вимагати продовженої ВА ЕКМО для забезпечення адекватної перфузії та оксигенації тканин до відновлення функцій внутрішніх органів. Веновенозна ЕКМО є неефективною при зупинці кровообігу, але може використовуватися у гемодинамічно стабільних пацієнтів з дихальною недостатністю.

Канюляція стегнової артерії та вени — найшвидший і найпростіший спосіб для екстреного використання. Стернотомія менш бажана, оскільки займає багато часу і потребує перерви у проведенні СЛР. В ідеалі реанімаційні заходи мають проводитися до моменту запуску ECLS-відігрівання. Залежно від виду зігрівання (АШК або ВА ЕКМО) пацієнту слід ввести гепарин відповідно до чинних протоколів. За наявності множинної травми у потерпілого з гіпотермією слід розглянути питання зниження дози антикоагулянта. Нові гепаринізовані системи для ВА ЕКМО можуть використовуватися до одного тижня із мінімальним введенням гепарину. Це робить ECLS-відігрівання більш прийнятним способом лікування при гіпотермічній зупинці кровообігу, поєднаній із множинною травмою та високим ризиком кровотечі.

Для виключення свідомості пацієнта показано проведення загальної анестезії. Щоб уникнути великого температурного градієнта на початку проведення ECLS, у більшості випадків бажано починати зігрівання з температури, що відповідає поточній температурі тіла пацієнта. Швидкість потоків збільшується поступово для зменшення ризику утворення бульбашок газу та ішемічно-реперфузійного пошкодження клітин. Поступове збільшення потоку до $2,2\text{--}2,5$ л/хв/м², утримання тиску > 45 мм рт.ст., швидкості зігрівання до 1°C на кожні 10 хвилин та температурного градієнта $5\text{--}10^\circ\text{C}$ між венозною кров'ю та теплообмінником є безпечним і запобігає утворенню газових емболів. Використовуються різні темпи зігрівання: від 1°C за 5 хвилин до 1°C за 1 годину. Оптимальна швидкість на даний момент не визначена, тому стандартів для цього параметра не існує. При використанні стегнового доступу можливий протитік крові у висхідній частині та дузі аорти. Тому вентиляція повинна бути розпочата одразу, як тільки буде підключено ECLS, щоб уникнути перфузії міокарда та головного мозку збідненою киснем кров'ю. Необґрунтовано застосування зігрівання пацієнтів за допомогою АШК у тих випадках, коли у них запідозрено зупинку кровообігу травматичного генезу [9, 35, 36].

ECLS має бути продовжено, доки не з'явиться стабільний самостійний серцевий ритм, не буде забезпечено адекватну самостійну перфузію тканин, а температура тіла не досягне значень $> 32^\circ\text{C}$. При відключенні від ECLS можуть бути застосовані інотропні препарати та вазопресори. Цільові значення температури тіла по-

винні відповідати чинним протоколам, не слід допускати постреанімаційної гіпертермії [7]. Проте основна мета — максимально покращити гемодинаміку та забезпечити адекватну церебральну перфузію. Серцева та поліорганна недостатність — очікувані стани після тривалої СЛР, які можуть мати місце при реперфузії, тому може знадобитися постреанімаційна ВА ЕКМО для відновлення адекватної роботи серцево-судинної системи. В одному з нещодавніх досліджень було показано, що у пацієнтів після тяжкої гіпотермії після відігрівання за допомогою ВА ЕКМО довго зберігалася діастолічна дисфункція обох шлуночків, незважаючи на повне відновлення систолічної функції [37].

Оскільки ЕКМО сприяє швидкому зігріванню, і якщо ФШ не усувається за допомогою серцевих компресій, може бути задіяна спроба дефібриляції [10].

СЛР підвищує виживання хворих із гіпотермічною зупинкою серця. Неодноразово були зафіксовані випадки успішної реанімації та повного відновлення у хворих, які на момент початку СЛР не мали жодних ознак життя [22].

Тривалість клінічної смерті з можливістю успішної реанімації значно перевищує нормальну (5–6 хв) і залежить від температури тіла та навколишнього середовища [38]. Потреба мозку в кисні зменшується приблизно на 6 % на кожен 1 °C зниження центральної температури і досягає 16 % за температури 15 °C порівняно з такою при нормотермії. Це підвищує стійкість мозку до зменшення і навіть до припинення мозкового кровообігу. При 18 °C мозок переносить анексію в 10 разів довше, ніж при 37 °C [12, 13]. Ця неймовірна адаптація забезпечує повне неврологічне відновлення після надзвичайно тривалих станів зупинки кровообігу [39].

Пацієнта у стані глибокої гіпотермії необхідно вважати живим («не помер, поки не зігрітий» — nobody is dead until warm and dead) і, відповідно, проводити реанімаційні заходи, доки не стане очевидним протилежне [6, 10, 12, 13, 15, 19]. Реанімацію не слід припиняти, навіть якщо пацієнт виглядає мертвим, доки внутрішня температура тіла не перевищить 30–32 °C, але все ще не з'являться ознаки життя. Пацієнта можна визнати померлим лише у тому випадку, якщо відбулося зігрівання принаймні до 33 °C без відновлення серцевого ритму [6, 11].

Якщо СЛР призводить до відновлення самостійного ефективного кровообігу на місці, то може бути прийняте рішення про пряме транспортування потерпілого до спеціалізованого лікувально-діагностичного закладу, оскільки пацієнт може піддаватися охолодженню до тяжкої гіпотермії також під час та після реанімаційних заходів.

Питання про припинення ECLS розглядається у разі, якщо не досягнуто відновлення спонтанного кровообігу за центральної температури 32–35 °C [12, 13, 40].

Рішення про припинення лікування також може прийматися на підставі додаткових клінічних даних (кровотеча, яку неможливо зупинити; додаткові дані щодо причин гіпотермії; ознаки тяжкого анексічного ушкодження головного мозку) [12, 13].

Основні причини неефективної реанімації — занадто швидке або дуже раннє підвищення центрального венозного тиску, спроби дефібриляції за внутрішньої температури тіла нижче 30 °C або продовження зігрівання за температури понад 33 °C, якщо рівень калію занадто високий, а рН занадто низький. При гіперкаліємії доцільно розглянути можливість введення розчину глюкози та інсуліну [4, 6, 21].

Постреанімаційний догляд

— Слід уникати гіпертермії під час та після зігрівання.

— Постреанімаційний догляд повинен бути продовжений після того, як було досягнуто зігрівання, включаючи підтримку легкої гіпотермії, якщо це необхідно [10, 41, 42].

Для пацієнтів із гіпотермічною зупинкою серця для прогнозування ймовірності виживання після екстракорпорального життєзабезпечення швейцарськими вченими була розроблена шкала HOPE (Hypothermia Outcome Prediction after ECLS rewarming for hypothermic arrested patients). Таку абревіатуру можна трактувати як «надія». Очікуваний результат для кожного постраждалого розраховується автоматично за допомогою цифрової програми. Імовірність шансів на виживання та виписки зі стаціонару визначається в діапазоні від 0 до 100 %. Граничне значення становить 10 %, що дозволяє вирішити, яким пацієнтам із гіпотермією при зупинці серця буде корисним зігрівання за допомогою ECLS, а яким — ні (табл. 1) [43].

Таблиця 1. Прогноз результатів гіпотермії після ECLS для пацієнтів із гіпотермічною зупинкою серця, опис параметрів, що впливають на HOPE, відносно оцінки вірогідності виживання (за Lott C., Truhla A., Alfonso A. et al., 2021) [8]

Вік	На місці або в лікарні
Стать	На місці або в лікарні
Центральна температура	Перше вимірювання при надходженні
Рівень сироваткового калію (ммоль/л)	Перше вимірювання при надходженні
Наявність асфіксії	Асфіксія (голова повністю вкрита водою або снігом) із зупинкою серця при вилученні. Відсутність асфіксії: занурювання, зовнішнє або внутрішнє опромінення. Дані, що занотовані на сайті
Тривалість СЛР (хв)	З початку ручної СЛР до очікуваного початку ECLS. Дані, що занотовані на догоспітальному та госпітальному етапах після проведення ECLS, очікуваний прогноз

Прогноз дуже несприятливий, якщо надання кваліфікованої допомоги перевищує 30 хвилин до моменту відновлення самостійного кровообігу, навіть у разі гіпотермії [12, 44].

— Оцінку NOPE не слід застосовувати у дітей [8].

— Немоżliвість досягти нормотермії у найближчі 12 годин однозначно пов'язана з летальним кінцем [45].

— Якщо у дорослого пацієнта з гіпотермією рівень калію > 12 ммоль/л, СЛР слід припинити [4].

— Коли рівень калію становить менше 10 ммоль/л, можливе виживання без неврологічних порушень, СЛР слід продовжувати, доки пацієнт не зігріється [46].

Казуїстика критичного ненавмисного загального переохолодження

1. Перший задокументований випадок успішного лікування примітивними методами вкрай тяжкого переохолодження у моряка, якого вважали мертвим, був описаний провінційним шведським лікарем С. Науклером (за документами Королівської шведської академії наук, 1756) [6].

2. Максимальна низька Т_с при ненавмисному переохолодженні у дорослих постраждалих із повним неврологічним відновленням після СЛР та відігрівання спостерігалася у жінки 29 років, яка впала у стік водоспаду та перебувала без ознак життя протягом 45 хв. Її центральна температура початково дорівнювала 13,7 °C [17, 24, 47, 48].

3. Жінка була похована у лавині протягом 43 год 45 хв. Температура тіла < 32 °C, при огляді була загальмована, дезорієнтована. Обмороження кистей та стоп І—ІІ ступеня, без механічних травм. Стан ускладнився периферичними неврологічними розладами [12].

4. Жінка, 34 роки. Т_с 20 °C. Низька навколишня температура, асистолія. К⁺ = 7,9 ммоль/л. Пацієнтка вижила. Психоневрологічний результат невідомий [50].

5. Холодове ураження безхатченка міста Бостона на початку жовтня, коли сонячним днем за температури 13 °C йшов дощ, зниження температури повітря у вечірній час було до 1,1 °C. Центральна температура тіла пацієнта становила 15 °C, він вижив після виконання серцево-легеневого шунтування у муніципальній лікарні штату Массачусетс [51].

6. Дитина (2 роки і 3 місяці, маса тіла 14 кг) самостійно вночі вийшла з дому, коли температура повітря була -7 °C. Знайдена вранці поліціантом. У Краківському лікувальному центрі зафіксовано асистолію. Рівень глюкози — 19,5 ммоль/л, лактату — 5,2 ммоль/л, центральна температура — 11,8 °C. Реанімаційні заходи було проведено із застосуванням ЕКМО, серцевий ритм відновлено. Через 64 дні хлопчик був дуже активним і виписаний додому [52].

7. Найнижча внутрішня температура, що була індукована терапевтичним шляхом, — 9 °C [4].

8. Максимальна зареєстрована швидкість охолодження у повністю похованих лавиною — 9 °C на 1 годину [46].

9. Найтриваліший період занурення у воду, після якого людина вижила без неврологічних порушень, становив 66 хвилин у дитини віком 2,5 року (центральна температура становила 19 °C) [46].

10. В 1980 році 16 данських моряків покинули тонучий корабель, зістрибнувши до холодної води Північного моря. Їх підбрало рибальське судно. Діставшись до берега, вони зайшли до бару, щоб випити гарячих напоїв, і протягом 1 години всі померли, можливо, через гіповолемічний шок внаслідок різкого розширення периферичних судин [53].

11. Випадок найтривалішої документованої гіпотермічної зупинки кровообігу (8 годин 40 хвилин) стався з 65-річною пацієнткою, яка приймала сертралін і була знайдена на засніженому березі річки. Внутрішня температура була 20,8 °C, мав місце змішаний ацидоз при рН 6,94 од, гіпокаліємія становила 2,8 ммоль/л. Результат реанімаційних заходів із використанням ЕКМО був позитивним [54].

Автори сподіваються, що узагальнена сучасна інформація щодо особливостей реанімаційних заходів при загальній ненавмисній гіпотермії буде корисною для лікарів першого контакту, медичного персоналу комбустіологічних та відділень інтенсивної терапії, анестезіологів і співробітників рятувних служб, хоча певна кількість сучасних екстракорпоральних методів зігрівання організму в нашій країні поза обласними центрами недостатньо доступна.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості під час підготовки даної статті.

Список літератури

1. Бондарев Є.В. Експериментальне обґрунтування оптимізації профілактики та лікування холодової травми засобами метаболітопної та протизапальної дії. Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. Харків, 2020. 45 с.
2. Слесаренко С.В., Козинец Г.П. Холодовая травма, отморожения. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2010. № 1. С. 9-13.
3. Мельничук М. Шокирующие цифры: переохлаждение забирает человеческие жизни. Информ-UA, 2017. 12 января. <https://inform-ua.info/incidents/shokyruyushchye-tcyfr-pereokhlazhdenyeyabyraet-chelovecheskiye-zhizny>
4. Dow J., Giesbrecht G.G.F., Danzl D.F. et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Out-of-Hospital Evaluation and Treatment of Accidental Hypothermia: 2019. Medical Society Clinical Practice Guidelines. 2019. Vol. 30(4S). S47-S69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.10.002>.
5. Jeican I.I. The pathophysiological mechanisms of the onset of death through accidental hypothermia and the presentation of "The little match girl" case. Clujul Medical journal. 2014. Vol. 87(1). P. 54-60. doi: 10.15386/cjm.2014.8872.871.ijj1.
6. Kulling P. et al. Hypotermi Kyskador Drunkningstillbud i kallt vatten. Stockholm: Socialstyrelsen, 2015. 138 p.
7. Nolan J.P., Soar J., Cariou A. et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care. Resuscitation. 2015. Vol. 95. P. 202-222. doi: 10.1016/j.resuscitation. 2015.07.018.
8. Lott C., Truhla A., Alfonzo A. et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation. 2021. Vol. 161. P. 152-219.

9. Filset M., Fredriksen K., Gamst T.M. et al. Guidelines for Management of Accidental hypothermia in a University Hospital in Northern Norway. *Anesteziology. Reanimatology*. 2016. Vol. 61(6). P. 479-482. doi: 10.18821/0201-7563-2016-6-479-482.
10. Avellanasa M.L., Ricartb A., Botellac J. et al. Management of severe accidental hypothermia. *Manejo de la hipotermia accidental severa. Medicina intensiva*. 2012. Vol. 36. № 3. P. 200-212. doi: 10.1016/j.medine.2011.12.002.
11. Gordon L., Paal P., Ellerton J.A. et al. Delayed and intermittent CPR for severe accidental hypothermia. *Resuscitation*. 2015. Vol. 90. P. 46-49. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.02.017. Epub 2015 Feb 25.
12. Paal P., Gordon L., Strapazzon G. et al. Accidental hypothermia — an update. *Review. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2016. Vol. 24. P. 1-20. DOI: 10.1186/s13049-016-0303-7.
13. Шишкин К.Г. Первичная гипотермия — обновленная информация. Часть 1. Определения, диагностика, догоспитальная помощь и сортировка. Девятый вызов. 2014. Код доступа: <http://9thcall.ru/hypothermia-part1-2-of-4/>
14. Шлапак И.П., Мищенко Д.Л. Гипотермия: клиничко-физиологические аспекты, лечение и мониторинг. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2009. № 2. С. 21-25.
15. Арьев Т.Я. Холодовая травма. Патологическая физиология экстремальных состояний. М.: Медицина, 1973. С. 224-237.
16. Арьев Т.Я. Термические поражения. Л.: Медицина, 1966. С. 513-665.
17. McCullough L., Arora S. Diagnosis and Treatment of Hypothermia. *American Family Physician*. 2004. Vol. 15. № 70(12). P. 2325-2332.
18. Giesbrecht G.G. Prehospital treatment of hypothermia. *Clinical Updates in Wilderness Medicine*. 2001. Vol. 12. № 1. P. 24-31. doi: [https://doi.org/10.1580/1080-6032\(2001\)012\[0024:PTOH\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1580/1080-6032(2001)012[0024:PTOH]2.0.CO;2).
19. Hilmoa J., Naesheimbcde T., Gilbertcdf M. “Nobody is dead until warm and dead”: Prolonged resuscitation is warranted in arrested hypothermic victims also in remote areas — A retrospective study from northern Norway. *Resuscitation*. 2014. Vol. 85. № 9. P. 1204-1211. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.04.029>
20. Jurkovich G.J. Environmental cold-induced injury. *Surgical Clinics of North America*. 2007. Vol. 87. P. 247-267.
21. Невідкладна військова хірургія. Перекл. з англ. За ред. Чаплика В., Олійника П., Цегельського А. К.: Наш формат, 2015. С. 355-363.
22. Мишук Н.Е. Холодовая болезнь (гипотермия). Медицина неотложных состояний. 2006. № 4(5). С. 42-47.
23. Усенко Л.В., Царев А.В., Кобеляцкий Ю.Ю. Особенности проведения сердечно-легочной и церебральной реанимации в возрастном аспекте и особых клинических ситуациях. Медицина неотложных состояний. 2013. № 6(53). С. 174-182.
24. Царев А.В. Способ интенсивной терапии общего переохлаждения. Медицина неотложных состояний. 2017. № 2. С. 145-149.
25. Царев А.В. Непреднамеренная гипотермия и объем кровопотери у пациентов с политравмой. Вісник проблем біології та медицини. 2017. Т. 3(141). № 4. С. 239-242. doi: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-239-242.
26. Усенко Л.В., Царьов О.В. Спосіб інтенсивної терапії тяжкого загального переохолодження: інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. К.: Укрмедпатентінформ, 2015. № 112. 4 с.
27. Бунятян А.А. Анестезиология: национальное руководство: краткое издание. Под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 656 с.
28. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.06.2019 № 1269 «Екстрена медична допомога: догоспітальний етап, новий клінічний протокол». К., 2019. С. 262-268.
29. Epstein E. Accidental hypothermia. *British Medical Journal*. 2006. Vol. 332(7543). P. 706-709. doi: 10.1136/bmj.332.7543.706.
30. Nordberg P., Ivert T., Dalén M. et al. Surviving two hours of ventricular fibrillation in accidental hypothermia. *Pre-hospital Emergency Care*. 2014. Vol. 18(3). P. 446-449. doi: 10.3109/10903127.2014.891066.
31. Клигуненко Е.Н., Лященко О.В., Ехалов В.В. и др. Трудная интубация трахеи: современные методы решения. Медицина неотложных состояний. 2017. № 5(84). С. 61-64. doi: 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109360.
32. Ехалов В.В., Горбунцов В.В. Неотложные состояния в практике дерматовенеролога. Часть первая. Основы сердечно-легочной реанимации в амбулаторных (внебольничных) условиях: Клиническая лекция. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2017. № 1—4. С. 112-124.
33. Mallet M.L. Pathophysiology of accidental hypothermia. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2002. Vol. 95. № 12. P. 775-785. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.12.775>
34. Little G. Accidental hypothermic cardiac arrest and rapid mediastinal warming with pleural lavage: a survivor after 3.5 hours of manual CPR. *Free PMC articlehttps*. Jul. 27, 2017. bcr2017220900. doi: 10.1136/bcr-2017-220900.
35. Rupperecht L., Lunz D., Philipp A. et al. Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation. *Heart, Lung and Vessels*. 2015. Vol. 7(4). P. 320-326.
36. Pujara D., Sandoval E., Simpson L. et al. The State of the Art in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015. Vol. 27(1). P. 17-23. doi: 10.1053/j.semtcvs.2015.02.004.
37. Darocha T., Huglib O., Kosiński S. et al. Resuscitation Plus-Clinician miscalibration of survival estimate in hypothermic cardiac arrest: HOPE-estimated survival probabilities in extreme cases. 2021. Vol. 7. P. 100-139. <https://doi.org/10.1016/j.resplu.2021.100139>
38. Петров Н.В., Бобров Д.С., Слияков Л.Ю. Термические поражения. Определение тяжести и оказание помощи в ЧС: лекция. Протокол № 8. М., 2016. С. 10-16.
39. Delvecchio K., Marinica A.L., Williams C. et al. Cases and a Novel Algorithm Proposal. *American Journal of Medical Case Reports*. 2019. Vol. 7(6). P. 100-103. doi: 10.12691/ajmcr-7-6-2.
40. Kosinski S., Darocha T., Galazkowski R., Drwila R. Accidental hypothermia in Poland-estimation of prevalence, diagnostic methods and treatment. *Scandinavian Journal of Trauma Resuscitation and Emergency Medicine*. 2015. Vol. 23. P. 13. doi: 10.1186/s13049-014-0086-7.
41. Волков О.О., Дзяк Л.А., Ехалов В.В., Зозуля О.О., Клигуненко О.М., Лященко О.В., Седінкін В.А., Станін Д.М. Механічна асфіксія. Дніпро: ЛІРА, 2019. С. 79-80.
42. Охотин А.Н. Гигантский зубец Осборна — электрокардиографический феномен при гипотермии. Медицинский портал для врачей. 09.02.2007. https://umedp.ru/articles/gigantskiy_zubets_osborna_elektrokardiograficheskij_fenomen_pri_gipotermii.html
43. Hypothermia Outcome Prediction after Extracorporeal Life Support for Hypothermic Cardiac Arrest Patients. Estimation of the survival probability using HOPE. <https://www.hypothermiascore.org/>

44. Kieboom J.K., Verkade H.J., Burgerhof J.G. et al. Outcome after resuscitation beyond 30 min in drowned children with cardiac arrest and hypothermia: Dutch nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 2015. Vol. 350. P. 418. doi: 10.1136/bmj.h418.

45. Крылов К.М. Средства от отморожений. СПб.: БХВ-Петербург, 2005. 48 с.

46. Brown D.J.A., Brugger H., Boyd J., Paal P. Accidental Hypothermia. *The New England Journal of Medicine: Research & Review*. 2012. Vol. 367. P. 1930-1938. doi: 10.1056/NEJMr1114208.

47. Pasquier M., Carron P.N., Rodrigues A. et al. An evaluation of the Swiss staging model for hypothermia using hospital cases and case reports from the literature. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2019. Vol. 27. № 60. <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0636-0>

48. Gilbert M., Busund R., Skagseth A. et al. Resuscitation from accidental hypothermia of 13,7 °C with circulatory arrest. *Lancet*. 2000. Vol. 355(9201). P. 375-376. doi: 10.1016/S0140-6736(00)01021-7.

49. Toresson H. Independent Project in Biology Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet. 2010. 19 p.

50. Farstad M., Andersen K.S., Koller M.E. et al. Rewarming from accidental hypothermia by extracorporeal circulation. A retrospective study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2001. Vol. 20(1). P. 58-64. doi: 10.1016/S1010-7940(01)00713-8.

51. O'Connell J.J., Petrella D.A., Regan R.F. Accidental hypothermia & frostbite: Cold-related conditions. *The Health Care of Homeless Persons: A Manual of Communicable Diseases & Common Problems in Shelters & on the Streets*. Boston, Mass: BHCHP, 2004. P. 189-197.

52. Mroczek T., Gladki M., Skalski J. Successful resuscitation from accidental hypothermia of 11.8 degrees C: where is the lower bound for human beings? *The European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020. Vol. 58. P. 1091-1092. doi: 10.1093/ejcts/ezaa159.

53. Eagle M. The strange story of the Danish seamen. *Daily News*, 2016. May 22. P. 6. <https://archive.naplesnews.com/community/the-strange-story-of-the-danish-seamen-334a7ac4-4e23-164e-e053-0100007f4a68--380282771.html/>

54. Meyer M., Pelurson N., Khabiri E. et al. Sequela-free long-term survival of a 65-year-old woman after 8 h and 40 min of cardiac arrest from deep accidental hypothermia. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014. Vol. 147(1). P. e1-e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.085.

Отримано/Received 09.11.2021

Рецензовано/Revised 16.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2021 ■

Information about authors

Olha Kravets, MD, PhD, Head of Department of Anesthesiology, Intensive Therapy and Emergency Medicine of Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 602@dsma.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Sedinkin V.A., Department of Anesthesiology, Intensive Therapy and Emergency Medicine of Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

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

O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Optimized life support in accidental general hypothermia (scientific and literature review)

Abstract. Cardiopulmonary resuscitation in the conditions of accidental general hypothermia of an organism represents a certain medico-social problem of the present. The review presents the features of the diagnosis of circulatory arrest in conditions of severe general hypothermia,

resuscitation at the prehospital and hospital stages, route of patients, and the principle of predicting the outcome of critical conditions.

Keywords: accidental hypothermia; circulatory arrest; resuscitation measures; route of patients; prognosis; review

УДК 616-089.5-024.63:616.14:615.276]-089.163/.168

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1454>

Георгіянц М.А., Корсунов В.А., Пушкар М.Б.

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

Внутрішньовенна неопіїдна аналгезія як компонент періопераційного знеболювання: літературний огляд використання ібупрофену для внутрішньовенного застосування

Резюме. Розвиток анестезіології на початку XXI століття характеризується тенденцією до обмеження використання опіїдів під час як анестезії (низькоопіїдна та безопіїдна анестезія), так і післяопераційного знеболювання (мультимодальне знеболювання). Одним із найбільш поширених напрямків зменшення споживання опіїдів є використання нестероїдних протизапальних засобів. Застосування внутрішньовенної форми добре відомого представника цієї групи препаратів — ібупрофену відкриває нові можливості лікування болю в різних галузях хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії. Низка досліджень, результати яких проаналізовані в даному літературному огляді, ґрунтовно доводить, що використання ібупрофену в дозі 800 мг внутрішньовенно дозволяє забезпечити краще післяопераційне знеболювання та зменшення потреби в опіїдних анальгетиках порівняно з плацебо та таким компаратором, як ацетамінофен. Також ібупрофен для внутрішньовенного введення продемонстрував кращі антипретичні властивості порівняно з ацетамінофеном при лікуванні лихоманки в госпіталізованих пацієнтів дитячого віку.

Ключові слова: біль; анестезія; аналгезія; ібупрофен

Хірургія є невід'ємною частиною охорони здоров'я. Щорічно у світі виконується понад 300 мільйонів хірургічних процедур [1]. Попри те, що хірургічні втручання значною мірою забезпечують виживання пацієнтів та можуть сприяти збереженню якості життя, хірургічні процедури серед інших ризиків часто призводять до розвитку гострого болю. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила проблему болю та її раціональне лікування як важливе питання системи охорони здоров'я. Незважаючи на те, що гострий біль у післяопераційному періоді є передбачуваною проблемою, його лікування залишається складним для лікарів-анестезіологів [2]. Неадекватне лікування післяопераційного болю безпосередньо пов'язане з погіршенням стану пацієнтів та має несприятливі економічні наслідки, включаючи розвиток хронічного болю та опіїдної залежності [3]. Саме тому лікування післяопераційного

болю залишається важливою проблемою, включаючи забезпечення адекватного контролю болю поза межами безпосереднього періоду післяопераційного відновлення [4, 5].

ВООЗ розробила дуже прості та ефективні рекомендації для боротьби з болем. ВООЗ у 1986 році запропонувала поетапний підхід для лікування больового синдрому, відомий як «драбинка». Зазвичай знеболювання із застосуванням опіїдів є основним методом лікування більшості випадків інтенсивного післяопераційного болю. Проте використання опіїдів, особливо моноmodalно, пов'язане з ризиком ускладнень і побічних ефектів [6, 7]. Основними побічними ефектами при застосуванні опіїдів є пригнічення дихання, седация, сонливість, свербіж, висип на шкірі, затримка сечі, пригнічення моторики шлунково-кишкового тракту, а також післяопераційне блювання та нудота. Ураховую-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Пушкар Михайло Борисович, кандидат медичних наук, асистент кафедри анестезіології, дитячої анестезіології та інтенсивної терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, вул. Амосова, 58, Харків, 61176, Україна; e-mail: mihail.pushkar@gmail.com; контактний тел.: +380977788070.

For correspondence: Mykhailo Pushkar, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology, Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: mihail.pushkar@gmail.com; contact phone: +380977788070.

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

чи наслідки епідемії застосування опіоїдів у Сполучених Штатах і Канаді, що спричинило до 70 000 смертей від передозування наркотичних анальгетиків у 2017 році, автори дослідження дійшли висновку, що настав час шукати більш ефективні рішення та менш шкідливі підходи, здатні оптимізувати лікування болю в поєднанні зі зменшенням вживання опіоїдів та зниженням ускладнень, пов'язаних з їх використанням [8].

Із метою уникнення ймовірних побічних ефектів, пов'язаних із призначенням опіоїдів, важливо використовувати переваги мультимодальних неопіоїдних підходів у лікуванні гострого болю в поєднанні з можливою терапією опіоїдами [9]. З огляду на всі ймовірні ризики, пов'язані із застосуванням опіоїдних засобів, для досягнення достатньої аналгезії на початку 1990-х років була запропонована концепція мультимодальної аналгезії [6, 7]. Мультимодальна аналгезія наполегливо рекомендується для ефективного лікування післяопераційного болю на відміну від використання монотерапії опіоїдами [10, 11].

Крім того, мультимодальна аналгезія є одним із ключових компонентів Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), метою якого є досягнення раннього відновлення за допомогою різноманітних підходів. Завдяки мультимодальній аналгезії може бути знижена частота виникнення опіоїд-індукованих побічних ефектів у післяопераційних пацієнтів. Раннє одужання та виписка пацієнтів досягаються саме за рахунок зменшення періопераційного використання опіоїдів [12]. Окрім стратегії ERAS, ще одним нещодавнім підходом до лікування періопераційного болю є так звана безопіоїдна анестезія (opioid-free anesthesia) [13]. Цей термін належить до одного з варіантів ведення анестезії, що забезпечує максимальний комфорт пацієнта (включаючи знеболювання), при усуненні небажаних побічних ефектів опіоїдів.

Неопіоїдне знеболювання в складі мультимодальної концепції включає ацетамінофен та/або нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Коли НПЗЗ та/або ацетамінофен включалися в схеми лікування опіоїдами для полегшення болю, авторами було продемонстровано опіоїд-зберігаючий ефект [14]. В останніх практичних рекомендаціях для лікування післяопераційного болю радять за умов відсутності протипоказань використовувати у всіх пацієнтів цілодобово ацетамінофен або НПЗЗ у рамках мультимодальної аналгезії [10]. За даними цих авторів, на основі наявних доказів було узагальнено варіанти компонентів мультимодальної терапії для операцій, які виконуються найбільш часто. Привертає увагу те, що майже при всіх перелічених втручаннях, а саме при торакотомії, відкритій лапаротомії, тотальній заміні кульшового суглоба, тотальній заміні колінного суглоба, кесаревому розтині у складі мультимодальної аналгезії пропонуються в тому числі НПЗЗ, які за потреби можуть бути введені передопераційно, але варто зазначити про заборону використання внутрішньовенно кеторолаку в передопераційному періоді.

Ібупрофен — це НПЗЗ, що пригнічує ферменти циклооксигенази, які перетворюють арахідонову кисло-

ту в простагландин Н — медіатор запалення, болю та лихоманки. За даними деяких авторів, серед найбільш поширених НПЗЗ ібупрофен менше впливає на розвиток шлунково-кишкових побічних ефектів та серцево-судинних ризиків [15, 16]. Хоча ібупрофен має тривалу історію використання як пероральний анальгетик, внутрішньовенно він застосовується в клінічній практиці лише трохи більше 10 років, із моменту схвалення Управлінням із контролю за продуктами та ліками США (Food and Drug Administration) (2009 р.). При застосуванні в дорослих рекомендується за потреби вводити 400–800 мг ібупрофену внутрішньовенно кожні 6 годин із максимальною добовою дозою 3200 мг [17]. Найбільш поширеними побічними ефектами, пов'язаними з внутрішньовенним введенням ібупрофену, є нудота, метеоризм, блювання, головний біль, ризик кровотечі та запаморочення [18].

З урахуванням проведеного огляду літератури Varassi et al. (2019) констатують, що ібупрофен все ще викликає великий клінічний інтерес. Фактично із січня 2018 року з'явилися понад 1200 публікацій щодо використання ібупрофену. Його роль у лікуванні багатьох захворювань все ще з'ясовується. Проте цей препарат добре себе зарекомендував з огляду на 50-річний клінічний досвід його використання, який свідчить, що він є універсальним та ефективним знеболюючим засобом із встановленим і підтвердженим профілем безпеки [19].

У той самий час, ураховуючи проаналізовані дані літератури, Ferguson et al. (2021) дійшли висновку, що немає підстав казати про підтримку або спростування припущення одноразового внутрішньовенного введення ібупрофену як безпечного та ефективного засобу лікування гострого післяопераційного болю в дорослих [20]. Авторі звертають увагу на те, що в цей огляд з урахуванням критеріїв включення та виключення увійшло лише одне дослідження. А переважна кількість робіт, а саме 26 досліджень, не потрапили лише тому, що ібупрофен у цих роботах вводили як компонент мультимодальної аналгезії.

Саме тому ми вирішили привернути увагу читачів у цьому огляді літератури до сучасних досліджень, в яких внутрішньовенно ібупрофен застосовувався перед-, інтра- та післяопераційно в пацієнтів хірургічного профілю.

Щодо пацієнтів абдомінальної хірургії колектив авторів (Ahiskalioglu et al., 2017) дослідив вплив превентивного внутрішньовенного введення ібупрофену на післяопераційний 24-годинний прийом опіоїдів та післяопераційний біль у пацієнтів, яким було проведено лапароскопічну холецистектомію [21]. Було виявлено, що превентивна одноразова доза ібупрофену під час лапароскопічної холецистектомії зменшила післяопераційний прийом опіоїдів у перші 24 години на 45 % порівняно з групою плацебо ($553,00 \pm 257,04$ та $303,33 \pm 132,08$ мкг відповідно, $p < 0,001$). Крім того, у післяопераційному періоді були нижчі показники рівня болю в групі ібупрофену. Схожі дослідження були також проведені Demiroglu et al. (2018) та Ekinici et al. (2019), які вивчали вплив внутрішньовенних форм ібу-

профену та ацетамінофену на лікування болю та прийом опіоїдів у пацієнтів, яким було виконано операцію з лапароскопічної холецистектомії [22, 23]. Єдине, в чому суттєво відрізнялися ці наукові праці, так це в тому, що пацієнти групи ібупрофену в дослідженні Demiroglu et al. отримували ібупрофен інтра- та післяопераційно. Автори обох досліджень дійшли висновку, що внутрішньовенне введення ібупрофену привело до зниження рівня болю та зменшення вживання опіоїдів після операції порівняно з ацетамінофеном. Але навіть при одноразовій передопераційній інфузії ібупрофену Ekinci et al. резюмують, що ібупрофен може мати більш потужний знеболюючий ефект, ніж внутрішньовенний ацетамінофен.

Деякі дослідження із застосуванням внутрішньовенного ібупрофену були проведені в отоларингологічній хірургії. Çelik et al. (2018) оцінювали превентивний вплив ібупрофену та парацетамолу для внутрішньовенного введення на споживання опіоїдів та аналізували рівень болю після відкритої септоринопластики [24]. Були досліджені 150 пацієнтів, які були випадковим чином розподілені на три групи: група контролю ($n = 50$) отримала 100 мл фізіологічного розчину, група парацетамолу ($n = 50$) — 1000 мг парацетамолу внутрішньовенно та група ібупрофену ($n = 50$) — внутрішньовенно 800 мг ібупрофену в 100 мл фізіологічного розчину перед операцією. Післяопераційне знеболювання досягалося введенням опіоїдів за принципом пацієнт-контрольованої аналгезії. За результатами дослідження було виявлено, що внутрішньовенний ібупрофен має більш виражений аналгетичний ефект, ніж парацетамол, протягом перших 12 годин, але після перших 12 годин між групами ібупрофену та парацетамолу клінічно значущих відмінностей в інтенсивності болю не було. Gozeler et al. (2018) на відміну від попереднього дослідження вивчали вплив одноразової превентивної дози ібупрофену внутрішньовенно (800 мг ібупрофену в/в у 100 мл фізіологічного розчину) порівняно з плацебо (100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно) на післяопераційний біль і прийом опіоїдів у пацієнтів, які перенесли септоринопластику [25]. На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку, що превентивне внутрішньовенне застосування ібупрофену в дозі 800 мг за 30 хвилин до виконання септоринопластики може бути корисним для зниження прийому опіоїдів ($148,8 \pm 86,4$ мкг порівняно з $338,00 \pm 81,00$ мкг відповідно) та інтенсивності болю.

Також нашу увагу привернули дослідження в урологічній та гінекологічній сферах. Dwarica et al. (2020) вивчали відмінності в сприйнятті болю та задоволеності контролем болю в жінок, які отримують НПЗП після операцій урологічного та гінекологічного профілю [26]. Пацієнти були рандомізовані комп'ютером на три групи з урахуванням прийому препарату: 1) кеторолак 30 мг внутрішньовенно (15 мг, якщо вік > 65 років або маса тіла < 50 кг); 2) ібупрофен 800 мг внутрішньовенно; 3) ібупрофен 800 мг перорально кожні 8 годин, загалом 3 дози після операції. Усі пацієнти отримували пацієнт-контрольовану аналгезію гідроморфоном зі

стандартизованими параметрами. Автори виявили, що в пацієнтів не було різниці в рівні болю та задоволеності кеторолаком порівняно з ібупрофеном. Крім того, підгрупа пацієнтів, яким була проведена лапаротомія, мала менший біль при застосуванні кеторолаку. До речі, M.I. Yafizham (2019) також проводив схоже дослідження. Він порівнював ефективність превентивного внутрішньовенного введення 800 мг ібупрофену та 30 мг кеторолаку в пацієнок із гінекологічними захворюваннями на підставі аналізу даних візуальної аналогової шкали [27]. Проте в цьому дослідженні автор визначив значущу різницю інтенсивності болю за середнім показником візуальної аналогової шкали для груп ібупрофену та кеторолаку в проміжку від 4-ї до 24-ї години спостереження після втручання ($p < 0,001$) і необхідність у додатковому знеболюванні для обох груп (0 % проти 24 %).

Liu et al. (2018) дослідили ефективність та переносимість різних доз внутрішньовенного ібупрофену для покращення контролю болю та зменшення призначення опіоїдів у пацієнтів, які перенесли радикальну операцію з приводу раку шийки матки [28]. Пацієнти були випадковим чином розподілені на три групи з урахуванням прийому препарату: 1) плацебо; 2) ібупрофен 400 мг; 3) ібупрофен 800 мг. Першу дозу досліджуваних препаратів вводили внутрішньовенно за 30 хвилин до закінчення операції, а потім кожні 6 годин, загалом 8 доз після операції. Усі пацієнти отримували контрольовану пацієнтом внутрішньовенну аналгезію морфіном після операції. За результатами проведеної роботи автори визначили, що внутрішньовенне введення 800 мг ібупрофену було пов'язане зі значним зниженням потреби в морфіні. Ібупрофен у дозі 800 мг, як правило, добре переносився при лікуванні післяопераційного болю в цих пацієнтів.

З урахуванням урологічного профілю надання допомоги слід відмітити дослідження, в яких порівнювали ефект внутрішньовенного введення кеторолаку, морфіну, ібупрофену, парацетамолу з метою зняття болю при гострій нирковій коліці [29, 30]. Обидва дослідження показали, що ібупрофен справляв більш виражений знеболюючий ефект порівняно з іншими засобами. Крім того, P. Yazdani виявив, що НПЗП показали значно вищу ефективність у контролі болю при нирковій коліці, ніж опіоїди.

Дослідження аналгетичного ефекту внутрішньовенного ібупрофену проводились також в інших галузях хірургії. Так, наприклад, Erdogan et al. (2018) вивчали вплив 800 мг ібупрофену внутрішньовенно та 1 г ацетамінофену внутрішньовенно на прийом опіоїдів пацієнтами при лапароскопічних втручаннях в умовах бариатричної хірургії. [31]. Автори дійшли висновку, що введення ібупрофену істотно не зменшувало прийом опіоїдів порівняно з введенням ацетамінофену, однак це знижувало інтенсивність післяопераційного болю.

В дослідженні інших авторів (Mutlu et al., 2018) метою роботи було вивчення впливу превентивної одноразової дози ібупрофену на післяопераційний біль у пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію, та на

післяопераційний прийом опіоїдів протягом 48 годин [32]. Пацієнтів випадковим чином розподілили на 2 групи: контрольну ($n = 20$), що отримувала 100 мл фізіологічного розчину за 15 хв до операції, та дослідну ($n = 20$), що одержувала 800 мг в/в ібупрофену в 100 мл фізіологічного розчину. Було виявлено, що ібупрофен зменшує больові відчуття та післяопераційний прийом опіоїдів. Крім того, застосування ібупрофену підвищує комфорт пацієнта, зменшуючи нудоту та блювання в ранньому післяопераційному періоді.

Viswanath et al. (2018) у своєму дослідженні порівнювали післяопераційний біль у пацієнтів, які отримували передопераційно або внутрішньовенно ібупрофен чи внутрішньовенно ацетамінофен із приводу операції на третьому молярі [33]. Колектив авторів визначив, що через 4 години після операції рівень болю в групі ібупрофену був значно нижчим, ніж у групі ацетамінофену ($p = 0,004$). Ця тенденція тривала протягом 24 ($p = 0,019$) та 48 годин ($p = 0,017$). Середня кількість наркотичного препарату, прийнятого в групі ібупрофену ($2,68 \pm 2,26$ дози), була нижчою, ніж у групі ацетамінофену ($7,32 \pm 6,68$ дози) ($p = 0,005$).

Проводяться також дослідження застосування внутрішньовенно ібупрофену в ортопедичних та травматологічних пацієнтів. Gürkan et al. (2019) дослідили вплив ібупрофену на післяопераційний прийом опіоїдів після тотального ендопротезування кульшового суглоба [34]. 40 пацієнтів із фізичним статусом за ASA I та II класу були рандомізовані для отримання 800 мг ібупрофену в/в кожні 6 годин або плацебо. Наприкінці операції всім пацієнтам також внутрішньовенно вводили 100 мг трамадолу і 1 г парацетамолу. У післяопераційному періоді всі пацієнти були забезпечені апаратом пацієнт-контрольованої аналгезії морфіном. Показник візуальної аналогової шкали через 24 години після операції був вірогідно нижчим у групі ібупрофену ($p = 0,006$). Прийом морфіну через 24 години був значно нижчим у групі ібупрофену порівняно з контрольною групою ($p = 0,026$) (середні дози становили 16 та 24 мг відповідно). До речі, інший колектив авторів (Weisz et al., 2020) дійшов такого ж висновку, як і Gürkan et al., за результатами оцінки ефективності внутрішньовенного застосування ібупрофену та мінімізації використання опіоїдів при лікуванні гострого болю в пацієнтів з ортопедичною травмою [35].

Окрім досліджень у певних галузях хірургії, також існують оглядові публікації з питання внутрішньовенного застосування ібупрофену. Наприклад, Koh et al. (2015) здійснили науковий огляд щодо пері- та післяопераційного використання ацетамінофену та ібупрофену в дорослих [36]. Автори констатували, що внутрішньовенно ібупрофен добре переноситься пацієнтами та суттєво знижує необхідність у призначенні наркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді. Однак автори відзначають, що кількість рандомізованих контрольованих досліджень, які підтверджують ефективність та безпеку застосування ібупрофену, невелика, тому слід з обережністю використовувати його у певних групах пацієнтів.

Southworth разом із Sellers (2020) здійснили описовий огляд літератури щодо внутрішньовенного застосування ібупрофену як одного із засобів, що використовуються для мультимодального лікування болю в стаціонарних та амбулаторних пацієнтів до та після операції, а також для лікування нехірургічного болю або лихоманки [37]. Були досліджені такі показники: ефективність, конкурентне застосування опіоїдів, фармакокінетичні властивості, переносимість, реакція на стрес і післяопераційне відновлення завдяки ібупрофену, які були вивчені в 9 клінічних дослідженнях. Загалом до цих 9 досліджень були включені 344 дорослі пацієнти та здорові добровольці. 200 із цих пацієнтів отримували внутрішньовенно ібупрофен, а решта 144 — плацебо або препарат порівняння. Автори дійшли висновку, що превентивне застосування ібупрофену слід розглядати як аналгетичний засіб для лікування перед- і післяопераційного болю, оскільки він значно знижує рівні періопераційних цитокінів і катехоламінів, має сприятливий профіль безпеки, меншу кількість побічних явищ та серйозних побічних явищ, покращений пері- та післяопераційний контроль болю за рахунок зменшення застосування опіоїдних препаратів.

Kim et al. (2021) провели систематичний огляд і метааналіз із метою визначити, чи може одноразове передопераційне введення ібупрофену зменшити післяопераційний біль та прийом опіоїдів [38]. Пошук було здійснено у базах даних PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library (CENTRAL) і Web of Science, щоб знайти відповідні дослідження, опубліковані до травня 2020 року. Були розглянуті шість досліджень за участю 366 учасників. Автори дійшли висновку, що одноразове введення ібупрофену перед операцією може зменшити післяопераційний біль та прийом опіоїдів протягом 24 годин після операції. Проте колектив авторів наголошує, що, враховуючи високу гетерогенність і малу кількість включених досліджень, слід бути обережними при узагальненні отриманих результатів.

Підсумовуючи все вищевикладене, варто відзначити, що ібупрофен дійсно має сприятливий профіль безпеки порівняно з іншими НПЗЗ з урахуванням кількості досліджень, в яких порушується це питання. Найбільш поширені побічні явища, які можуть бути, — шлунково-кишкові та серцево-судинні, проте частота їх зустрічальності відносно низька. Зниження уваги до вживання опіоїдів у до- та післяопераційний періоди призвело до збільшення кількості неопіоїдних концепцій аналгезії, що одночасно покращило суб'єктивний досвід пацієнтів, так званий ERAS протокол.

З іншого боку, сучасні описові огляди періопераційного лікування болю та стратегії управління опіоїдами констатують, що і надалі є потреба в оптимізації лікування болю та опіоїдного контролю в рамках надання медичної допомоги, оскільки мультимодальна неопіоїдна концепція недостатньо використовується періопераційно, а також при запальних, скелетно-м'язових та нейропатичних ушкодженнях [39, 40].

Слід враховувати, що значна частка посттравматичного та післяопераційного болю має саме запальний характер. Саме тому використання неопіоїдних проти-

запальних методів є доцільною стратегією для зниження залежності від опіоїдів, при цьому не зменшуючи ефективність у боротьбі з болем у клінічних умовах [38].

Варто згадати про те, що ібупрофен, крім того, що чинить знеболюючу дію, є ефективним антипіретичним засобом. Тривалий час ведеться дискусія щодо визначення найбільш ефективного антипіретика — ацетамінофен vs ібупрофен серед пероральних форм цих засобів. Але стосовно внутрішньовенної форми ібупрофену були отримані переконливі результати, які підтверджують його суттєво більшу ефективність порівняно з внутрішньовенною формою ацетамінофену при лікуванні лихоманки в дітей. Khalil et al. (2017) провели багатоцентрове дослідження серед пацієнтів віком до 16 років, госпіталізованих із лихоманкою $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$. Вони були випадковим чином розподілені на групи, які отримували внутрішньовенне введення 10 мг/кг ібупрофену або ацетамінофену. Досліджуваний препарат вводили в 0 годин, а потім кожні 4 години за потреби, до 5 днів. Основною метою дослідження було оцінити вплив одноразової дози внутрішньовенного ібупрофену порівняно з ацетамінофеном на зниження температури в перші 2 години після введення. Загалом 103 пацієнти отримували досліджуваний препарат. Внутрішньовенне введення ібупрофену призвело до більшого зниження температури через 2 ($p = 0,005$) та 4 ($< 0,001$) години порівняно з лікуванням ацетамінофеном. Відмінностей у безпеці та розвитку побічних явищ між групами ібупрофену та ацетамінофену виявлено не було. Отже, внутрішньовенне введення ібупрофену є ефективним засобом для зниження температури в госпіталізованих педіатричних пацієнтів [41].

Отже, підсумовуючи проведений огляд літератури, ми можемо зробити висновок, що головною тенденцією в розвитку анестезіології на початку XXI століття є тенденція до обмеження використання опіоїдів під час як анестезії (низькоопіоїдна та безопіоїдна), так і післяопераційного знеболювання (мультимодальне знеболювання). Одним із важливих напрямків зменшення прийому опіоїдів є використання нестероїдних протизапальних засобів. Застосування внутрішньовенної форми добре відомого представника цієї групи препаратів — ібупрофену (бупіролу) відкриває нові можливості лікування болю в різних галузях хірургії (оториноларингологія, стоматологія, абдомінальна та ортопедична хірургія), анестезіології та інтенсивної терапії. Низка досліджень, результати яких проаналізовані в даному літературному огляді, ґрунтовно доводить, що використання ібупрофену в дозі 800 мг внутрішньовенно дозволяє забезпечити краще післяопераційне знеболювання та зменшення потреби в опіоїдних анальгетиках порівняно з плацебо та таким компаратором, як ацетамінофен. Також ібупрофен для внутрішньовенного введення продемонстрував кращі антипіретичні властивості порівняно з ацетамінофеном при лікуванні лихоманки в госпіталізованих пацієнтів дитячого віку.

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

Список літератури

1. Meara J.G., Leather A.J.M., Hagander L. et al. *Global Surgery 2030: Evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development*. *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 569-624. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60160-X.
2. Koh W., Nguyen K.P., Jahr J.S. *Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen*. *Korean J. Anesthesiol*. 2015. Vol. 68(1). P. 3-12. doi: 10.4097/kjae.2015.68.1.3.
3. Gan T.J. *Poorly controlled postoperative pain: Prevalence, consequences, and prevention*. *J. Pain Res*. 2017. Vol. 10. P. 2287-2298. doi: 10.2147/JPR.S144066.
4. Jahr J.S., Bergese S.D., Sheth K.R. et al. *Current perspective on the use of opioids in perioperative medicine: an evidence-based literature review, national survey of 70,000 physicians, and multidisciplinary clinical appraisal*. *Pain Med*. 2018. Vol. 19(9). P. 1710-9. doi: 10.1093/pm/pnx191.
5. Lovich-Sapola J., Smith C.E., Brandt C.P. *Postoperative Pain control*. *Surg. Clin. North Am*. 2015. Vol. 95(2). P. 301-18. doi: 10.1016/j.suc.2014.10.002.
6. Kehlet H., Dahl J.B. *The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment*. *Anesth. Analg* 1993. Vol. 77. P. 1048-56. doi: 10.1213/00005539-199311000-00030.
7. Dahl J.B., Rosenberg J., Dirkes W.E., Mogensen T., Kehlet H. *Prevention of postoperative pain by balanced analgesia*. *Br. J. Anaesth*. 1990. Vol. 64. P. 518-20. doi: 10.1093/bja/64.4.518.
8. National Institute on Drug Abuse. *Overdose Death Rates* [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/trends-statistics/overdose-death-rates> [28-01-2019]
9. Wardhan R., Chelly J. *Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy*. *F1000Research*. 2017. Vol. 6. P. 2065. doi: 10.12688/f1000research.12286.1
10. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A. et al. *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*. *J. Pain*. 2016. Vol. 17. P. 131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
11. Wick E.C., Grant M.C., Wu C.L. *Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review*. *JAMA Surg*. 2017. Vol. 152. P. 691-7. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898.
12. Kaye A.D., Urman R.D., Rappaport Y. et al. *Multimodal analgesia as an essential part of enhanced recovery protocols in the ambulatory settings*. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol*. 2019. Vol. 35. P. 40-45. doi: 10.4103/joacp.JOACP_51_18.
13. Harkouk H., Fletcher D., Beloeil H. *Opioid free anaesthesia: Myth or reality? Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2019. Vol. 38(2). P. 111-112. doi: 10.1016/j.accpm.2019.01.005.
14. Elia N., Lysakowski C., Tramèr M. *Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? meta-analyses of randomized trials*. *Anesthesiology*. 2005. Vol. 103(6). P. 1296-304. doi: 10.1097/00005542-200512000-00025.
15. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. *Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications*. *Drug. Saf*. 2012. Vol. 35. P. 1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.

16. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011. Vol. 8(9). e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098.
17. Inc. CP. CALDOLOR (ibuprofen) Injection, for intravenous use [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022348lbl.pdf. [Інформація оновлена 30 вересня 2020 року].
18. Lexicomp Online. Ібупрофен. [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://www.wolterskluwercli.com/clinical-drug-information/> (Інформація оновлена 5 листопада 2020 року).
19. Varrassi G., Pergolizzi J.V., Dowling P., Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are All NSAIDs the Same? A Narrative Review. *Adv. Ther.* 2020. Vol. 37(1). P. 61-82. doi: 10.1007/s12325-019-01144-9.
20. Ferguson M.C., Schumann R., Gallagher S., McNicol E.D. Single-dose intravenous ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021. Is. 9. Art. No.: CD013264. doi: 10.1002/14651858.CD013264.pub2.
21. Ahiskalioglu E.O., Ahiskalioglu A., Aydin P., Yayik A.M., Temiz A. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol. 96(8). e6200. doi: 10.1097/MD.0000000000006200.
22. Demiroglu Ö., Abitağaoğlu S., Karaca Göçmen D., Özca-bi Y., Erdogan Ari D. Comparison of analgesic effects of paracetamol and ibuprofen after laparoscopic cholecystectomy. *Türkiye klinikleri journal of medical sciences.* 2019. Vol. 39(3). P. 278-284. doi: 10.5336/medsci.2018-63679.
23. Ekinci M., Ciftci B., Celik E.C., Köse E.A., Karakaya M.A., Ozdenkaya Y. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study that Evaluates Efficacy of Intravenous Ibuprofen and Acetaminophen for Postoperative Pain Treatment Following Laparoscopic Cholecystectomy Surgery. *J. Gastrointest. Surg.* 2020. Vol. 24(4). P. 780-785. doi: 10.1007/s11605-019-04220-1.
24. Çelik E.C., Kara D., Koc E., Yayik A.M. The comparison of single-dose preemptive intravenous ibuprofen and paracetamol on postoperative pain scores and opioid consumption after open septorhinoplasty: a randomized controlled study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2018. Vol. 275(9). P. 2259-2263. doi: 10.1007/s00405-018-5065-6.
25. Gozeler M.S., Sakat M.S., Kilic K., Ozmen O., Can A., Ince I. Does a single-dose preemptive intravenous ibuprofen have an effect on postoperative pain relief after septorhinoplasty? *Am. J. Otolaryngol.* 2018. Vol. 39(6). P. 726-730. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.07.023.
26. Dwarica D.S., Pickett S.D., Zhao Y.D., Nihira M.A., Quiroz L.H. Comparing Ketorolac With Ibuprofen for Postoperative Pain: A Randomized Clinical Trial. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 2020. Vol. 26(4). P. 233-238. doi: 10.1097/SPV.0000000000000740.
27. Yafizham M.I. Comparison of the VAS Values for the Administration of Preemptive Analgesia with Intravenous Ibuprofen 800 Mg and Intravenous Ketorolac 30 Mg for Postoperative Patients after Gynecological Abdominal Surgery under General Anesthesia. *International Journal of Innovative Science and Research Technology.* 2019. Vol. 4(6). P. 333-340.
28. Liu X., Wang X., Zhao W., Wei L., Zhang P., Han F. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acute postoperative pain treatment using opioid analgesics with intravenous ibuprofen after radical cervical cancer surgery. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8(1). e10161. doi: 10.1038/s41598-018-28428-4.
29. Yazdani P. Comparative Study of Individual Pain relief Effect of 2 Intravenous Ibuprofen Intravenous Morphine, Intravenous 3 ketorolac Separately in renal colic Patient ED. *Journal of Critical Reviews.* 2021. Vol. 8(2). P. 278-284. doi: 10.31838/jcr.08.02.31.
30. Cenker E., Serinken M., Uyanik E. Intravenous paracetamol vs ibuprofen in renal colic: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Urolithiasis.* 2018. Vol. 46(4). P. 369-373. doi: 10.1007/s00240-017-0997-7.
31. Erdogan Kayhan G., Sanli M., Ozgul U., Kirteke R., Yologlu S. Comparison of intravenous ibuprofen and acetaminophen for postoperative multimodal pain management in bariatric surgery: A randomized controlled trial. *J. Clin. Anesth.* 2018. Vol. 50. P. 5-11. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.06.030.
32. Mutlu V., Ince I. Preemptive intravenous ibuprofen application reduces pain and opioid consumption following thyroid surgery. *Am. J. Otolaryngol.* 2019. Vol. 40(1). P. 70-73. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.10.008.
33. Viswanath A., Oreadi D., Finkelman M., Klein G., Papageorge M. Does Pre-Emptive Administration of Intravenous Ibuprofen (Caldolor) or Intravenous Acetaminophen (Ofirmev) Reduce Postoperative Pain and Subsequent Narcotic Consumption After Third Molar Surgery? *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2019. Vol. 77(2). P. 262-270. doi: 10.1016/j.joms.2018.09.010.
34. Gürkan Y., Yörükoğlu H.U., Işık E., Kuş A. The Effect of Ibuprofen on Postoperative Opioid Consumption Following Total Hip Replacement Surgery. *Türk. J. Anaesthesiol. Reanim.* 2019. Vol. 47(1). P. 31-34. doi: 10.5152/TJAR.2018.48265.
35. Weisz R.D., Fokin A.A., Lerner V. et al. Intravenous Ibuprofen Reduces Opioid Consumption During the Initial 48 Hours After Injury in Orthopedic Trauma Patients. *J. Orthop. Trauma.* 2020 Jul. 34(7). P. 341-347. doi: 10.1097/BOT.0000000000001733.
36. Koh W., Nguyen K.P., Jahr J.S. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J. Anesthesiol.* 2015. Vol. 68(1). P. 3-12. doi: 10.4097/kjae.2015.68.1.3.
37. Southworth S.R., Sellers J.A. Narrative Summary of Recently Published Literature on Intravenous Ibuprofen. *Clin. Ther.* 2020. Vol. 42(7). P. 1210-1221. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.004.
38. Kim S.Y., Lee S., Lee Y., Kim H., Kim K.M. Effect of single dose preoperative intravenous ibuprofen on postoperative pain and opioid consumption: a systematic review and meta-analysis. *Korean J. Anesthesiol.* 2021. Vol. 74(5). P. 409-421. doi: 10.4097/kja.21050.
39. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report Updates, Gaps, Inconsistencies, and Recommendations Draft Final Report Pain Management [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pain-mgmt-best-practices-draft-final-report-05062019>.
40. Hyland S.J., Brockhaus K.K., Vincent W.R. et al. Perioperative Pain Management and Opioid Stewardship: A Practical Guide. *Healthcare (Basel).* 2021. Vol. 9(3). P. 333. doi: 10.3390/healthcare9030333.
41. Khalil S.N., Hahn B.J., Chumpitazi C.E., Rock A.D., Kaelin B.A., Macias C.G. A multicenter, randomized, open-label, active-comparator trial to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for treatment of fever in hospitalized pediatric patients. *BMC Pediatr.* 2017. Vol. 17(1). P. 42. doi: 10.1186/s12887-017-0795-y.

Отримано/Received 17.11.2021

Рецензовано/Revised 22.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2021

Information about authors

Marine Georgiyants, MD, PhD, Vice-rector, Professor of the Department of Anesthesiology, Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vice-rector_nauka@med.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1373-7840>.

Volodymyr Korsunov, MD, PhD, Chief of the Department, Professor of the Department of Anesthesiology, Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: korsunoff@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4570-8817>.

Mykhailo Pushkar, MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology, Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mihaill.pushkar@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3725-973X>.

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

M.A. Georgiyants, V.A. Korsunov, M.B. Pushkar

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Intravenous non-opioid analgesic as a component of perioperative pain management: a review of literature of ibuprofen intravenous usage

Abstract. The development of anesthesiology during the early XXI century is characterized by a tendency to limit the use of opioids during anesthesia (low-opioid and non-opioid anesthesia) and postoperative analgesia. One of the most common ways to reduce opioid usage is to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A well-known representative of this drugs ibuprofen opens new opportunities for the treatment of pain in various fields of surgery, anesthesiology, and intensive care. Some studies, which re-

sults are analyzed in this literature review, thoroughly prove that the use of ibuprofen at a dose of 800 mg intravenously provides better postoperative analgesia and reduces the need for opioid analgesics compared with placebo and comparators such as acetaminophen. Ibuprofen for intravenous administration also showed better antipyretic properties compared to acetaminophen in the treatment of fever in hospitalized pediatric patients.

Keywords: pain; anesthesia; analgesia; ibuprofen; review

УДК 616.24-008.444:616.8-009.836:616-089-039.57-089.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1455>

Кріштафор Д.А., Клигуненко О.М., Станін Д.М.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Синдром сонного апное у практиці амбулаторної анестезії (літературний огляд)

Резюме. Синдром обструктивного апное сну є досить частим станом, на який іноді не звертають уваги. Основним його проявом є припинення самостійного дихання уві сні з частотою понад 5 раз на годину з пробудженнями, порушенням сну і, як наслідок, денною сонливістю. Найбільш часто синдром обструктивного апное сну поєднується з ожирінням. Визнано, що існує зв'язок між цим захворюванням і гіпертонією, ішемічною хворобою серця, інсультами. Діагностика вимагає спеціальних методів дослідження, таких як полісомнографія. Існують досить прості опитувальники, що дозволяють запідозрити це захворювання (шкала Епворт, опитувальник STOP-Bang). В амбулаторній хірургії синдром обструктивного апное сну (в поєднанні з ожирінням) представляє небезпеку за рахунок складних дихальних шляхів, ризику апное при виході з наркозу, раптової смерті у післяопераційному періоді. В даному огляді наведені методи корекції цього захворювання, особливості передопераційної оцінки хворих, інтраопераційного ведення, особливості пробудження в постнаркозному періоді.

Ключові слова: синдром обструктивного апное сну; сонне апное; амбулаторна хірургія; огляд

Актуальність амбулаторної анестезіології з кожним роком зростає. Міжнародна асоціація амбулаторної хірургії (IAAS) визначає амбулаторну хірургію як операцію/процедуру, коли пацієнт виписується в той же робочий день, на відміну від стаціонарної хірургії, коли пацієнти залишаються в лікарні протягом ночі та довше. Пацієнт при амбулаторній (одноденній) хірургії має бути готовим до виписки та перебування в домашніх умовах без спостереження медичного персоналу в день операції [1–3].

Проведення операцій у день надходження з випискою того ж дня — це не лише комфортні психологічні умови для пацієнта, а ще й вирішення економічних питань і питань профілактики ускладнень, що може бути проведена в амбулаторних умовах. Однак проведення операцій в умовах одноденної хірургії формує для анестезіолога багато додаткових труднощів, які в стаціонарних умовах практично не зустрічаються: це і особливості контакту з пацієнтом до операції, і умови проведення всіх видів підготовки до операції, і вирішення питань знеболювання як під час операції, так і у післяопераційному періоді [4–6].

У більшості випадків питання контакту з хворим в амбулаторній практиці вирішуються шляхом опитувальників або телефонного зв'язку, і лише в виняткових випадках (коли виявляється складна патологія або якісь інші фактори) хворому потрібна додаткова співбесіда з анестезіологом [7].

Одним із факторів, що прогнозує додаткові ризики та змушує лікаря-анестезіолога звернути особливу увагу на хворого, є синдром обструктивного апное сну (СОАС) [8].

Синдром обструктивного апное сну (синоніми: синдром апное-гіпопное сну, синдром сонного апное, синдром нічних апное; в англійській літературі — obstructive sleep apnea, OSA) — це патологічний стан, що характеризується виникненням у пацієнта під час сну повторних короткочасних зупинок дихання, тривалість яких перевищує 10 с, з частотою понад 5 разів на годину внаслідок повної або часткової обструкції дихальних шляхів при збережених або відсутніх дихальних зусиллях. Це призводить до гіпоксемії та гіперкапнії, гіпоксії мозку, вентиляційно-перфузійних розладів, порушень

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Кріштафор Дар'я Артурівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: shredderine@gmail.com, тел. +38 (066) 4078484. For correspondence: Daria Krishtafor, PhD in Medicine, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: shredderine@gmail.com, phone +38 (066) 4078484.

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

серцевого ритму та розладів сну. Відповідно до Міжнародної класифікації розладів сну (2001), СОАС належить до групи основних порушень — дисомній (зокрема внутрішніх порушень), оскільки саме під час сну спостерігаються досить тривалі періоди апное [9].

Поширеність СОАС становить близько 5–7 % всього населення старше 30 років, причому до 2 % пацієнтів цієї групи страждають на тяжку форму СОАС. Після 60 років частота захворювання збільшується до 30 % у чоловіків і до 20 % у жінок. Серед осіб старше 65 років вона може досягати 60 % [10–12].

Залежно від патогенетичних механізмів розрізняють три типи апное-гіпнопе:

— центральний тип, що зустрічається рідко та визначається як недостатність повітряного потоку внаслідок тимчасової відсутності імпульсу з центральної нервової системи (ЦНС) до дихальних м'язів для активації дихального зусилля. Відзначається в осіб із порушеннями центральних механізмів регуляції дихання, асоціюється з глибоким, нерідко анатомічним ушкодженням ЦНС та її провідних шляхів;

— периферичний тип (синоніми: обструктивний тип, синдром обструктивного сонного апное) — характеризується хропінням, періодичним звуженням просвіту верхніх дихальних шляхів на рівні глотки та зупинкою легеневої вентиляції на тлі збережених дихальних зусиль, зниженням рівня кисню у крові, грубою фрагментацією сну та надмірною денною сонливістю;

— змішаний тип — патологічний стан з ознаками обох попередніх типів.

При СОАС можливі такі ускладнення, як системна артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інсульт. Часто при СОАС зустрічаються миготлива аритмія, надшлуночкові тахікардії, легенева гіпертензія. Слід враховувати небезпеку синусової брадикардії [14, 15].

Проте найважливішими у плані амбулаторної анестезіології є уповільнення виходу з наркозу (екстубації) та смерть уві сні протягом найближчих 2–3 діб після операції. Однією з важливих ознак, на які насамперед слід звернути увагу при СОАС, є порушення сну та неспання.

Клінічні особливості

Типові клінічні прояви СОАС включають ознаки обструкції верхніх дихальних шляхів під час сну, безсоння та денну гіперсонливість.

Симптоми зазвичай починаються непомітно та розвиваються роками, перш ніж пацієнт буде направлений на обстеження. Вони включають хропіння, «захлинування» та задуху. Пацієнти повідомляють про періодичні пробудження та безсоння зі зменшенням загального часу сну, фрагментарний сон або ранні ранкові пробудження [16]. Пацієнти часто недооцінюють нічні симптоми, що призводить до затримки встановлення діагнозу до появи більш очевидних денних симптомів у вигляді хронічної втоми та денної сонливості.

На ранніх стадіях захворювання пацієнт може легко заснути під час малорухливої діяльності, наприклад під час перегляду телебачення; у цих фазах гіперсонливість, змішану зі втомою або млявістю, часто недооцінюють. Зазвичай вираженість симптомів прогресує

з віком і може зростати із збільшенням ваги, старінням чи настанням менопаузи.

Денна сонливість внаслідок СОАС є серйозною проблемою: наприклад, вона призводить до збільшення ризику дорожньо-транспортних пригод від 2 до 7 разів [19]. Також слід звертати увагу на ранкові головні болі, сухість у роті та біль у горлі під час пробудження. У жінок клінічні прояви можуть сильно відрізнятися від таких у чоловіків. Зокрема, жінки рідше повідомляють про симптоми утрудненого дихання та денну сонливість і частіше скаржаться на безсоння, серцебиття та набряки нижніх кінцівок [20]. Хронічний синдром втоми, фіброміалгія, синдром подразненого кишечника, мігрень та головний біль частіше зустрічаються в жінок і можуть бути пов'язані з більш легкими формами СОАС [22–25]. Серцево-судинні та нейрокогнітивні наслідки СОАС надані в табл. 1.

Діагностика

Анамнез і фізикальне обстеження є наріжними каменями клінічної діагностики (табл. 2).

Таблиця 1. Серцево-судинні та нейрокогнітивні наслідки СОАС

Серцево-судинні наслідки	Нейрокогнітивні наслідки
Системна гіпертензія Ішемічна хвороба серця Серцева недостатність Порушення серцевого ритму: — миготлива аритмія — надшлуночкова тахікардія — шлуночкова тахікардія — фібриляція шлуночків — синусова брадикардія — блокади Легенева гіпертензія Інсульт	Порушення неспання Дефіцит когнітивних функцій Порушення дрібно-моторної координації Депресія

Таблиця 2. Анамнез та дані фізикального обстеження, які повинні викликати підозру на СОАС [9]

Анамнез	Дані фізикального обстеження
Денні симптоми	Ожиріння Велика окружність шиї Ретрогнатія Мікрогнатія Макроглотсія Вузькі дихальні шляхи
Гіперсонливість Ранкові головні болі Сухість у роті, біль у горлі при пробудженні Поганий настрій, дратівливість Забудькуватість, проблеми з концентрацією Депресія	
Нічні симптоми	
Хропіння «Захлинування» Схрюпування Гаспінг Безсоння, фрагментований сон Ніктурія	

Пацієнтів слід опитати щодо нічних і денних симптомів та (за можливістю) провести опитування родичів, що може дати важливу інформацію про сон пацієнта. СОАС слід підозрювати в осіб, які страждають на системну або легеневу гіпертензію, метаболічний синдром, серцеву недостатність або аритмію. Фізикальне обстеження включає оцінку ступеня ожиріння, вимірювання окружності шиї, виявлення ретрогнатії, мікрогнатії, макроглосії та нижнього зміщення під'язикової кістки. Гіпотиреоз, акромегалію та синдром Марфана завжди слід розглядати як ймовірні причини СОАС.

Полісомнографія залишається золотим стандартом діагностики. Під час дослідження у сплячого пацієнта проводиться реєстрація даних пульсоксиметрії, електроенцефалограми, електроокулограми, вимірювання назального й орального повітряного потоку, рухів грудної клітки, електроміограма та ЕКГ [25].

Тест множинної затримки сну (multiple sleep latency test, MSLT) та тест підтримки неспання (maintenance of wakefulness test, MWT) можна використовувати для об'єктивної оцінки сонливості та неспання. Перший

вимірює кількість хвилин, протягом яких пацієнт засинає лежачи у темній кімнаті [16]. Другий використовується для оцінки здатності пацієнта залишатися несплячим під час певних умов, таких як сидіння в тем'яно освітленій кімнаті [17].

Індекс апное-гіпноное (ІАГ; в англійській літературі — apnea hypopnea index, АНІ), що розраховується шляхом розподілу кількості подій на кількість годин сну, є найбільш корисним та об'єктивним способом класифікації тяжкості захворювання (табл. 3).

Ступінь денної гіперсонливості кількісно можна оцінити за допомогою анкети та об'єктивних тестів. Один із найбільш широко використовуваних тестів для перевірки сонливості — це шкала сонливості Епворта [18], що вимірює ймовірність засинання людини у повсякденних життєвих ситуаціях (табл. 4).

Результат варіює від 0 до 24 балів. Оцінка вище 15 балів часто означає наявність середнього або тяжкого ступеня обструктивного апное.

Іншим варіантом простого анкетування СОАС є анкета STOP-Bang (табл. 5).

Таблиця 3. Класифікація СОАС на основі ІАГ [25]

Тяжкість СОАС	Норма	Легкий	Середньої тяжкості	Тяжкий
ІАГ	< 5	5–14	15–29	≥ 30

Таблиця 4. Шкала сонливості Епворта

Ситуація	Засинання дуже мало ймовірно	Ймовірність заснути невелика	Ймовірність заснути помірна	Ймовірність заснути висока
	Бали			
Читання у кріслі за відсутності інших справ	0	1	2	3
Перегляд телепередач у кріслі	0	1	2	3
Пасивна присутність (сидіння) у громадському місці (кіно, концерт)	0	1	2	3
Як пасажир в машині протягом не менше 1 години	0	1	2	3
Якщо прилягти після обіду за відсутності інших справ	0	1	2	3
Сидячи і розмовляючи з кимось	0	1	2	3
Сидячи в тиші після обіду (обід без алкоголю)	0	1	2	3
За кермом автомобіля у пробці	0	1	2	3
0–9 балів — середній ступінь денної сонливості 10–15 балів — денна сонливість понад норму 16–24 бали — дуже виражена денна сонливість				

Таблиця 5. Зразок анкети STOP-Bang [24]

Будь ласка, дайте відповідь на наступні питання, щоб визначити, чи маєте ви ризик СОАС:		Так	Ні
S	Чи голосно ви хропите (голосніше, ніж говорите, або настільки голосно, щоб вас можна було почути за зачиненими дверима)?		
T	Чи часто ви відчуваєте денну втому та сонливість?		
O	Хтось казав вам, що спостерігав у вас зупинки дихання уві сні?		
P	Чи маєте ви підвищення артеріального тиску або чи приймаєте ліки від гіпертонії?		
B	Індекс маси тіла (ІМТ) понад 35 кг/м²		
A	Вік старше 50 років		
N	Окружність шиї > 40 см		
G	Чоловіча стать		
Низький ризик СОАС: відповідь «так» на 0–2 питання Середній ризик СОАС: відповідь «так» на 3–4 питання Високий ризик СОАС: відповідь «так» на 5–8 питань			

Найбільш ефективним заходом боротьби з СОАС є зниження маси тіла. Рандомізоване контрольоване дослідження [26] показало, що зниження маси тіла на 10,7 кг зменшує ІАГ у пацієнтів з легкою формою захворювання на 40 %.

Проведення СРАР-терапії уві сні (Continuous Positive Airway Pressure — постійний позитивний тиск у дихальних шляхах, що широко використовується в розвинених країнах) у більшості пацієнтів з СОАС дозволяє ефективно зменшити вираженість симптомів і можливих наслідків захворювання [27–29]. У цьому випадку СРАР діє як засіб підтримки прохідності дихальних шляхів для запобігання частковому або повному їх змиканню під час сну. Побічні ефекти СРАР включають подразнення, біль, висипання та травми шкіри в точках контакту з маскою; сухість або подразнення слизової оболонки носа, рота і глотки, закладеність носа і ринорею, подразнення очей при витокі повітря повз канюлю або маску.

У систематичному огляді 26 досліджень 21 препарату для лікування СОАС автори дійшли висновку, що доказів, щоб рекомендувати системне фармакологічне лікування СОАС, і досі недостатньо [30]. Ротові пристрої, призначені для висування нижньої щелепи або утримання язика, дають позитивний результат, хоча і менш ефективні, ніж СРАР [31, 32]. Хірургічна корекція верхніх дихальних шляхів для лікування СОАС виконується протягом десятиліть. Однак використання таких методів лікування залишається спірним, головним чином через відсутність контрольованих досліджень і стандартизованих критеріїв для визначення хірургічної ефективності.

У 2006–2014 роках Американське товариство анестезіологів (American Society of Anesthesiologists, ASA)

опублікувало рекомендації щодо періоперативного ведення пацієнтів із СОАС [33–35]. Грунтуючись на систематичному аналізі останніх даних, SAMBA (Society for Ambulatory Anesthesia — Товариство амбулаторної анестезіології) опублікувало консенсусну заяву щодо передопераційної оцінки хворих із СОАС в амбулаторній хірургії [36] та рекомендувало анкету STOP-Bang як інструмент діагностики. Згідно з рекомендаціями SAMBA, пацієнти з діагнозом СОАС, які мають можливість отримувати СРАР-терапію після операції, з компенсованою супутньою патологією, можуть оперуватися в умовах однократної хірургії, з переважним знеболюванням у післяопераційному періоді неопіоїдними анальгетиками.

Аналіз публікацій щодо відбору пацієнтів з ожирінням для амбулаторної хірургії показав, що в літературі бракує інформації для розробки вірогідних рекомендацій [36]. При ІМТ 50 кг/м² хворі схильні до підвищеного ризику періопераційних ускладнень, на відміну від пацієнтів з більш низьким ІМТ, за умови компенсації супутніх захворювань.

Систематичний огляд SAMBA оцінив п'ять проспективних і два ретроспективні дослідження з різними амбулаторними хірургічними маніпуляціями. В жодному з них не повідомлялося про будь-які клінічно значущі несприятливі результати, такі як гіпоксичне пошкодження головного мозку, триваліші терміни перебування в амбулаторії, непередбачена госпіталізація або смерть. Крім того, систематичний огляд показав, що у пацієнтів із СОАС частіше спостерігалася післяопераційна гіпоксемія, але не було відмінностей у необхідності додаткової ШВЛ [38]. У проспективному когортному дослідженні T.L. Stierer та співавт. (2010) у пацієнтів з вищим ступенем тяжкості СОАС було більше спроб ла-

Таблиця 6. Періопераційні заходи для зниження ризику в пацієнтів із СОАС [53]

Анестезіологічні проблеми	Шляхи вирішення
Премедикація	Уникнення седативної премедикації. Розглянути α2-адренергічні агоністи (клонідин, дексметомідин)
Потенційно складні дихальні шляхи (складна маскова вентиляція, складна інтубація)	Оптимальне положення (ларингоскопія з піднятим головним кінцем), якщо пацієнт страждає від ожиріння. Адекватна преоксигенація. Альтернатива преоксигенації — СРАР. Використання потрійного прийому за П. Сафаром. Слід передбачувати можливі складні дихальні шляхи; персонал повинен бути обізнаний з алгоритмом дій при складних дихальних шляхах
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	Використання інгібіторів протонної помпи, антацидів. Швидка послідовна індукція з використанням прийому Селіка
Респіраторна депресія, пов'язана з опіоїдами	Мінімізація використання опіоїдів. Застосування препаратів короткої дії (реміфентаніл). Мультиmodalний підхід до анальгезії (НПЗП, ацетамінофен, трамадол, кетамін, габапентин, прегабалін, дексметомідин, клонідин, дексаметазон). Використання місцевої та регіонарної анестезії там, де це можливо
Седативний ефект внутрішньовенних та інгаляційних анестетиків тривалої дії	Застосування пропофолу/реміфентанілу для підтримки анестезії. Застосування нерозчинних сильнодіючих анестезуючих засобів (севофлюран)
Надмірна санація при контрольованому анестезіологічному забезпеченні	Використання інтраопераційної капнографії для моніторингу вентиляції. За можливості — BIS-моніторинг
Обструкція дихальних шляхів після екстубації	Підтвердження повного усунення нервово-м'язового блоку. Екстубація тільки при ясній свідомості та співпраці. Оптимальне положення для екстубації. Відновлення використання СРАР-пристроїв після операції

рингоскопії у зв'язку зі складними дихальними шляхами, які вимагали фіброоптичної інтубації [39]. Пацієнти з СОАС найчастіше вимагали застосування додаткових медикаментів, таких як ефедрин, метопролол та лабеталол, але не було жодної різниці у частоті непередбаченої госпіталізації. Відсутність післяопераційних ускладнень у цих дослідженнях могла бути пов'язана з ретельним відбором пацієнтів із СОАС для амбулаторної хірургії, використанням СРАР і мінімальними дозами опіоїдів.

Періопераційне ведення пацієнтів із СОАС в амбулаторній хірургії

Загальна анестезія у пацієнтів із СОАС пов'язана з труднощами, оскільки введення анестетиків, седативних засобів та анагетиків може посилити обструкцію дихальних шляхів при існуючому порушенні їх прохідності. Оскільки ожиріння є основним фактором ризику для СОАС, при плануванні та проведенні анестезії лікар повинен одночасно вирішувати проблеми, пов'язані з ожирінням, і з СОАС. Частота складної інтубації та складної маскової вентиляції є більш високою в пацієнтів з ожирінням. Наявність СОАС у 8 разів збільшує ризик складної інтубації [40]. Було показано, що окружність шиї понад 43 см свідчить про підвищений ризик складної інтубації [41]. Обов'язковим є знання алгоритму складних дихальних шляхів. Періопераційні заходи щодо зниження ризику в пацієнтів із СОАС надані у табл. 6.

Індукція в анестезію у пацієнтів з патологічним ожирінням призводить до ателектазування до 11 % загального об'єму легень [42]. Позитивний тиск наприкінці видиху (ПТКВ) може зменшити ці ефекти. Преоксигенація з неінвазивною вентиляцією з підтримкою тиском та ПТКВ з інтраопераційним рекрутмент-маневром (підтримка позитивного тиску 40 см вод.ст. у дихальних шляхах протягом 40 секунд) збільшує оксигенацію артеріальної крові та об'єм легень у кінці видиху [43]. Метааналіз показав, що рекрутмент-маневр на додаток до ПТКВ порівняно з використанням тільки ПТКВ збільшує інтраопераційну оксигенацію та еластичність легень [44].

Бажано використовувати анестетики та наркотичні анагетика короткої дії, такі як пропофол, десфлуран і реміфентаніл. Загальна анестезія з міорелаксантами середньої тривалості дії пов'язана з підвищенням ризиком побічних явищ з боку дихальної системи [45]. Навіть мінімальний рівень залишкового нервово-м'язового блоку може спричинити ризик післяопераційних ускладнень через аспірацію, обструкцію дихальних шляхів, гіпоксію, гіповентиляцію, аж до необхідності повторної інтубації [46]. Пацієнтів із СОАС слід екстубувати тільки в стані повного пробудження, після виконання команд і підтвердження адекватної прохідності дихальних шляхів. Товариство складних дихальних шляхів опублікувало рекомендації щодо систематичного підходу до екстубації трахеї [47]. Пацієнти з ожирінням та СОАС належать до категорії екстубації з ризиком серйозних ускладнень.

Інтраопераційне використання опіоїдзберігаючих препаратів, таких як парацетамол, нестероїдні проти-

запальні препарати, інгібітори ЦОГ-2, трамадол, прегабалін і габапентин, може знизити післяопераційну потребу в опіоїдах. Седативний ефект при хірургічних втручаннях слід контролювати за допомогою капнографії, щоб підтверджувати адекватність вентиляції. Пацієнти, які використовують СРАР-терапію для лікування СОАС у домашніх умовах, можуть використовувати свої пристрої для СРАР під час операції з седацією — від легкої до помірної [48]. Для процедур, що потребують глибокої седації, протекція дихальних шляхів (інтубація) є найкращою [49–52].

У пацієнтів з діагнованим або підозрюваним СОАС потрібне продовження моніторингу протягом додаткових 60 хвилин після пробудження від загальної анестезії (згідно з критеріями виписки за шкалою Aldrete) [53]. Якщо у хворого виникають епізоди апное тривалістю 10 секунд і більше, брадипное 8 і менше вдихів на хвилину, невідповідність між болем та седацією або зниження сатурації киснем менше 90 %, що повторюється, це слід трактувати як рецидивні респіраторні ускладнення [48].

Таким пацієнтам може бути потрібна післяопераційна СРАР-терапія з моніторингом. Амбулаторні хірургічні центри, які приймають пацієнтів із СОАС, повинні мати додатковий алгоритм лікування післяопераційних ускладнень, пов'язаних із СОАС, та договір з відповідним стаціонаром для госпіталізації. Анестезіолог і хірург повинні домовитися про післяопераційне знеболювання. Рекомендується використовувати ацетаминофен, нестероїдні протизапальні препарати та інгібітори ЦОГ-2, а не опіоїди. Пацієнтів слід навчити спати в напівсидячому положенні та застосовувати пристрої СРАР під час сну, навіть у денний час.

У післяопераційному періоді порушення сну найчастіше зустрічаються в першу ніч після операції, як і порушення дихання під час сну [54]. Збільшення ІАГ у післяопераційному періоді корелювало з передопераційним ІАГ, чоловічою статтю та використанням опіоїдів.

Висновки

Особи з СОАС є особливою групою пацієнтів, і анестезія в них є складним завданням через проблеми вентиляції, чутливість до загальних анестетиків та післяопераційне знеболювання. В останні роки розуміння впливу анестетиків на архітектуру післяопераційного сну в пацієнтів з СОАС покращилося. Це забезпечується ретельним відбором пацієнтів для амбулаторної хірургії згідно з протоколами, а також лікуванням супутньої патології з метою уникнути скасування операції та післяопераційних ускладнень. Навчання пацієнтів та медичного персоналу покращить періопераційні результати. При відповідному скринінгу та лікуванні на основі алгоритмів більшість хірургічних амбулаторних процедур у пацієнтів з СОАС може бути проведена безпечно.

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

Список літератури

1. Raeder J. *Clinical Ambulatory Anesthesia*. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. 185 p.
2. Shetty A., Raveendra U.S. *Anesthesia for day care surgery*. *Journal of Health and Allied Sciences NU*. 2015. Vol. 05(02). P. 97-103. doi: 10.1055/s-0040-1703901.
3. Lee J.H. *Anesthesia for ambulatory surgery*. *Korean J. Anesthesiol*. 2017. Vol. 70(4). P. 398-406. doi: 10.4097/kjae.2017.70.4.398.
4. Royal College of Anaesthetists. *Guidance on the provision of anaesthetic care in the non-theatre environment*. London, UK, 2019. 28 p.
5. Royal College of Anaesthetists. *Guidelines for the Provision of Anaesthesia Services for Day Surgery*. London, UK, 2020. 28 p.
6. American Society of Anesthesiologists. *Guidelines for office based anesthesia*. Committee of Origin: Ambulatory Surgical Care. 2019. URL: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/guidelines-for-office-based-anesthesia>.
7. Maciejewski D. *Guidelines for system and anaesthesia organization in short stay surgery (ambulatory anaesthesia, anaesthesia in day case surgery)*. *Anesthesiology Intensive Therapy*. 2013. Vol. 45. № 4. P. 190-199. doi: 10.5603/AIT.2013.0038.
8. Bailey C.R., Ahuja M., Bartholomew K. et al. *Guidelines for day-case surgery 2019*. *Anaesthesia*. 2019. Vol. 74. P. 778-792. doi: 10.1111/anae.14639.
9. Mannarino M.R., Di Filippo F., Pirro M. *Obstructive sleep apnea syndrome*. *European Journal of Internal Medicine*. 2012. Vol. 23. P. 586-593. doi: 10.1016/j.ejim.2012.05.013.
10. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Ten Have T. et al. *Effects of age on sleep apnoea in men: prevalence and severity*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998. Vol. 157. P. 144-148. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9706079.
11. Gozal D. *Sleep-disordered breathing and school performance in children*. *Pediatrics*. 1998. Vol. 102. P. 616-620. doi: 10.1542/peds.102.3.616.
12. Redline S., Tishler P.V., Hans M.G. et al. *Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997. Vol. 155. P. 186-192. doi: 10.1164/ajrccm.155.1.9001310.
13. Tuomilehto H.P., Seppa J., Partinen M. et al. *Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnoea*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009. Vol. 179. P. 320-327. doi: 10.1164/rccm.200805-669OC.
14. Carskadon M.A., Dement W.C., Mitler M.M. et al. *Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): a standard measure of sleepiness*. *Sleep*. 1986. Vol. 9. P. 519-524. doi: 10.1093/sleep/9.4.519.
15. Gonzalez-Aguines A., Martinez-Roque D., Baltazar Trevino-Herrera A. et al. *Obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with ischaemic stroke*. *Rev. Neurol*. 2019. Vol. 69(6). P. 255-260. doi: 10.33588/rn.6906.2019061.
16. Krakow B., Melendrez D., Ferreira E. et al. *Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep disordered breathing*. *Chest*. 2001. Vol. 120. P. 1923-1929. doi: 10.1378/chest.120.6.1923.
17. Sangal R.B., Thomas L., Mitler M.M. *Maintenance of wakefulness test and multiple sleep latency test. Measurement of different abilities in patients with sleep disorders*. *Chest*. 1992. Vol. 101. P. 898-902. doi: 10.1378/chest.101.4.898.
18. Johns M.W. *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale*. *Sleep*. 1991. Vol. 14. P. 540. doi: 10.1093/sleep/14.6.540.
19. Horstmann S., Hess C.W., Bassetti C. et al. *Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients*. *Sleep*. 2000. Vol. 23. P. 383.
20. Jordan A., McEvoy R.D. *Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms*. *Sleep Med. Rev*. 2003. Vol. 7. P. 377-389. doi: 10.1053/smr.2002.0260.
21. Gold A.R., Dipalo F., Gold M.S., O'Hearn D. *The symptoms and signs of upper airway resistance syndrome: a link to the functional somatic syndromes*. *Chest*. 2003. Vol. 123. P. 87-95. doi: 10.1378/chest.123.1.87.
22. Gold A.R., Dipalo F., Gold M.S., Broderick J. *Inspiratory airflow dynamics during sleep in women with fibromyalgia*. *Sleep*. 2004. Vol. 27. P. 459-466. doi: 10.1093/sleep/27.3.459.
23. Bonsignore M.R., Saareanta T., Riha R.L. *Sex differences in obstructive sleep apnoea*. *Eur. Respir. Rev*. 2019. Vol. 28(154). Article No. 190030. doi: 10.1183/16000617.0030-2019.
24. Fietze I., Laharnar N., Obst A. et al. *Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences — Results of SHIP-Trend*. *J. Sleep Res*. 2019. Vol. 28(5). P. e12770. doi: 10.1111/jsr.12770.
25. *The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*. *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research*. *Sleep*. 1999. Vol. 22. P. 667-689.
26. Tuomilehto H.P., Seppa J., Partinen M. et al. *Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnoea*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009. Vol. 179. P. 320-327. doi: 10.1164/rccm.200805-669OC.
27. Pepperell J., Ramdassingh-Dow S., Crosthwaite N., et al. *Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial*. *Lancet*. 2002. Vol. 359. P. 204-210. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07445-7.
28. Jenkinson C., Davies R.J., Mullins R., Stradling J.R. *Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized prospective parallel trial*. *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 2100-2105. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10532-9.
29. Hack M., Davies R.J., Mullins R. et al. *Randomised prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea*. *Thorax*. 2000. Vol. 55. P. 224-231. doi: 10.1136/thorax.55.3.224.
30. Smith I., Lasserson T.J., Wright J. *Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults*. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006. Article No. CD003002. doi: 10.1002/14651858.CD003002.pub2.
31. Ferguson K.A., Love L.L., Ryan C.F. *Effect of mandibular and tongue protrusion on upper airway size during wakefulness*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997. Vol. 155. P. 1748-1754. doi: 10.1164/ajrccm.155.5.9154887.
32. Redline S., Adams N., Strauss M.E. et al. *Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998. Vol. 157. P. 858-865. doi: 10.1164/ajrccm.157.3.9709042.
33. Gross J.B., Bachenberg K.L., Benumof J.L. et al. *Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea*. *Anesthesiology*. 2006. Vol. 106. P. 1081-1093. doi: 10.1097/00000542-200605000-00026.
34. Gross J.B., Apfelbaum J.L., Caplan R.A. et al. *Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea*. *Anesthesiology*. 2014. Vol. 120. P. 268-286. doi: 10.1097/ALN.000000000000053.
35. Raveendran R., Chung F. *Ambulatory anesthesia for patients with sleep apnea*. *Ambulatory Anesthesia*. 2015. Vol. 2. P. 143-151. doi: 10.2147/AA.S63819.

36. Joshi G.P., Ankichetty S.P., Gan T.J., Chung F. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on preoperative selection of adult patients with obstructive sleep apnea scheduled for ambulatory surgery. *Anesth. Analg.* 2012. Vol. 115. P. 1060-1068. doi: 10.1213/ANE.0b013e318269cfd7.
37. Joshi G.P., Ahmad S., Riad W. et al. Selection of obese patients undergoing ambulatory surgery: a systematic review of the literature. *Anesth. Analg.* 2013. Vol. 117. P. 1082-1091. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a823f4.
38. Joshi G.P., Ankichetty S.P., Gan T.J., Chung F. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on preoperative selection of adult patients with obstructive sleep apnea scheduled for ambulatory surgery. *Anesth. Analg.* 2012. Vol. 115. P. 1060-1068. doi: 10.1213/ANE.0b013e318269cfd7.
39. Stierer T.L., Wright C., George A. et al. Risk assessment of obstructive sleep apnea in a population of patients undergoing ambulatory surgery. *J. Clin. Sleep Med.* 2010. Vol. 6. P. 467-472.
40. Siyam M.A., Benhamou D. Difficult endotracheal intubation in patients with sleep apnea syndrome. *Anesth. Analg.* 2002. Vol. 95. P. 1098-1102. doi: 10.1097/0000539-200210000-00058.
41. Gonzalez H., Minville V., Delanoue K. et al. The importance of increased neck circumference to intubation difficulties in obese patients. *Anesth. Analg.* 2008. Vol. 106. P. 1132-1136. doi: 10.1213/ane.0b013e3181679659.
42. Reinius H., Jonsson L., Gustafsson S. et al. Prevention of atelectasis in morbidly obese patients during general anesthesia and paralysis: a computerized tomography study. *Anesthesiology.* 2009. Vol. 111. P. 979-987. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181b87edb.
43. Futier E., Constantin J.M., Pelosi P. et al. Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2011. Vol. 114. P. 1354-1363. doi: 10.1097/ALN.0b013e31821811ba.
44. Aldenkort M., Lysakowski C., Elia N. et al. Ventilation strategies in obese patients undergoing surgery: a quantitative systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2012. Vol. 109. P. 493-502. doi: 10.1093/bja/aes338.
45. Grosse-Sundrup M., Henneman J.P., Sandberg W.S. et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ.* 2012. Vol. 345. P. e6329. doi: 10.1136/bmj.e6329.
46. Murphy G.S., Brull S.J. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth. Analg.* 2010. Vol. 111. P. 120-128. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181da832d.
47. Popat M., Mitchell V., Dravid R. et al. Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia.* 2012. Vol. 67. P. 318-340. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07075.x.
48. Sundar E., Chang J., Smetana G.W. Perioperative screening for and management of patients with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Outcomes Manag.* 2011. Vol. 18. P. 399-411.
49. Marcus C.L., Brooks L.J., Draper K.A. et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2012. Vol. 130. P. 576-584. doi: 10.1542/peds.2012-1671.
50. Roland P.S., Rosenfeld R.M., Brooks L.J. et al. Clinical practice guideline: polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011. Vol. 145. P. S1-S15. doi: 10.1177/0194599811409837.
51. Baugh R.F., Archer S.M., Mitchell R.B. et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011. Vol. 144. P. S1-S30. doi: 10.1177/0194599810389949.
52. Subramanyam R., Varughese A., Willging J.P., Sadhasivam S. Future of pediatric tonsillectomy and perioperative outcomes. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2013. Vol. 77. P. 194-199. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.10.016.
53. Seet E., Chung F. Management of sleep apnea in adults — functional algorithms for the perioperative period: Continuing Professional development. *Can. J. Anaesth.* 2010. Vol. 57. P. 849-864. doi: 10.1007/s12630-010-9344-y.
54. Chung F., Liao P., Yegneswaran B. et al. Postoperative changes in sleep-disordered breathing and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2014. Vol. 120. P. 287-298. doi: 10.1097/ALN.0000000000000040.

Отримано/Received 12.11.2021

Рецензовано/Revised 18.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2021

Information about authors

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

Olena Klygunenko, MD, PhD, Professor, Head of Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: klygunenko@gmail.com

Dmytro Stanin, PhD, Associate professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

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

D.A. Krishtafor, O.M. Klygunenko, D.M. Stanin
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Obstructive sleep apnea in outpatient anesthesia practice (a literature review)

Abstract. Obstructive sleep apnea is a common and often overlooked condition. Its main manifestation is the pause of spontaneous breathing during sleep with a frequency of more than five times per hour with awakenings, sleep disturbances and, as a result, daytime sleepiness. Obstructive sleep apnea is most commonly associated with obesity. It is recognized that there is a link between this disease and hypertension, coronary heart disease, and strokes. Diagnosis requires special research methods such as polysomnography. There are fairly simple questionnaires that allow suspecting this

condition (Epworth scale, STOPBang questionnaire). In outpatient surgery, obstructive sleep apnea syndrome (in combination with obesity) is dangerous due to difficult airways, the risk of apnea upon recovery from anesthesia, sudden death in the postoperative period. This review presents methods of correction of this condition, features of the preoperative assessment of patients, intraoperative management, and features of awakening in the post-anesthetic period.

Keywords: obstructive sleep apnea; sleep apnea; outpatient surgery; review

УДК 616.12-005.8-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1456>

Жебель В.М., Старжинська О.Л.

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

Нові можливості застосування блокатора ішемічного каскаду в терапії гострого інфаркту міокарда

Резюме. Окисний стрес відіграє особливу роль при гострому коронарному синдромі (ГКС), зокрема, є провідною ланкою патогенезу реперфузійного пошкодження міокарда. Продукти вільнорадикального окиснення можуть запускати процеси загибелі кардіоміоцитів та бути відповідальними за 50 % кінцевого розміру зони некрозу при ГКС, виникнення реперфузійних аритмій, систолічної мікросудинної дисфункції. Тому адекватна антиоксидантна терапія, спрямована на елімінацію активних форм кисню, активацію антиоксидантів, модуляцію процесів безпосередньої та відтермінованої загибелі клітин, має бути важливою складовою менеджменту ГКС. Едаравон є найперспективнішим антиоксидантом і блокатором ішемічного каскаду завдяки своїм фармакокінетичним та фармакодинамічним особливостям. За даними низки експериментальних та клінічних досліджень, застосування едаравону у пацієнтів з ГКС веде до зниження рівня вільних радикалів на тлі активації таких ферментів-антиоксидантів, як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталаза, до збереження нормальної архітектури мітохондрій та інших клітинних структур, пригнічення експресії різноманітних протеїнів, залучених в активацію апоптозу, фероптозу та прозапальної відповіді. На клінічному рівні едаравон сприяє зменшенню зони некрозу з вірогідним зниженням плазматичного рівня КФК-МВ, запобігає розвитку аритмій та систолічної дисфункції на тлі ішемії/реперфузії. За результатами рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, застосування едаравону у пацієнтів з ГКС до проведення реперфузії у перші 6 годин після виникнення симптомів є ефективним у зменшенні зони інфаркту та профілактиці реперфузійних аритмій. Таким чином, едаравон є потужним антиоксидантом і блокатором ішемічного каскаду з додатковими антиапоптотичним та антифероптотичним, антинекротичним, протизапальним ефектами, стабілізує кардіоміоцити та ендотеліальні клітини, а його призначення при ГКС є перспективною стратегією профілактики реперфузійного пошкодження міокарда зі зменшенням зони некрозу, профілактикою фатальних порушень ритму, патологічного ремоделювання міокарда та судин. Завдяки своїм багатогранним ефектам едаравон може бути корисним і при інших кардіоваскулярних захворюваннях.

Ключові слова: гострий коронарний синдром; едаравон; антиоксидант; огляд

Дослідження Глобального тягара хвороб (Global Burden of Disease), результати якого оприлюднені у 2020 році, вкотре підтвердило, що серцево-судинні захворювання є основними причинами смертності у країнах з різним рівнем доходу [22]. Примітно, що пандемія COVID-19 не порушила цей уже звичний порядок речей, а, навпаки, загострила проблему кардіоваскулярної захворюваності та смертності. За прогнозами фахівців ВООЗ, у 2030 році серцево-судинні захворювання заберуть 23,3 мільйона людських жит-

тів [7]. Україна не виняток, а, швидше, один із лідерів у цьому сумному списку. Як серед чоловіків, так і серед жінок основною причиною втрати років здорового життя серед кардіоваскулярних захворювань є ішемічна хвороба серця (ІХС) [7]. Хронічні та гострі форми ІХС не тільки забезпечують для нозології перші рядки у рейтингах смертності, але і збільшують частку інвалідності у глобальному тягарі хвороб, що особливо гостро відчули системи охорони здоров'я у часи пандемії.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojânij»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Жебель Вадим Миколайович, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: V. Zhebel, MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine of the medical faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Окисний стрес у патогенезі кардіоваскулярної патології

Ішемічна хвороба серця тісно пов'язана з такою коморбідною патологією, як атеросклероз, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, у першу чергу за рахунок спільних механізмів пошкодження судин та міокарда через процеси надмірного вільнорадикального окиснення. Відомо, що у патогенезі вказаних захворювань утворення надлишку активних форм кисню (АФК) відіграє важливу роль [1]. До АФК належать нестабільні молекули, які легко реагують зі складовими клітин: високоактивні радикали — гідроксильний радикал $\text{OH}^\cdot$, ліпідний радикал $\text{ROO}^\cdot$, пероксинітрит ONOO^- ; молекули-окиснювачі — перекис водню H_2O_2 , синглетний кисень O_2 та хлорноватиста кислота HOCl . Утворені молекули за певних умов починають реагувати між собою, що за механізмом послідовних ланцюгових реакцій веде до катастрофічного їх накопичення, яке не здатні подолати антиокиснювальні системи організму [1]. Для розуміння місця окисного стресу у патогенезі серцево-судинних захворювань необхідно детальніше розібратися з механізмами впливу його агентів на різних рівнях. Активні форми кисню утворюються у фізіологічних умовах, виконуючи роль сигнальних молекул, і лише за наявності надлишку пошкоджують компоненти клітин. На клітинному рівні АФК генеруються численними джерелами, включаючи дихальний ланцюг мітохондрій, НАДФН-оксидази, ксантиоксидази, ліпоксигенази, синтази оксиду азоту (eNOS) та циклооксигенази [4]. Існує певна ієрархія окисних реакцій: НАДФН-оксидази працюють на рівні плазматичної мембрани та утворюють супероксид і перекис водню, мітохондріальний ланцюг транспорту електронів генерує супероксид і перекис водню з накопиченням їх в органелі, лізосоми вивільняють реактивне залізо, яке генерує ліпідні АФК, у ядрі клітин утворюється супероксид за допомогою циклооксигеназ [19]. Запускати цей процес може ішемія, гуморальні чинники кардіоваскулярної патології, зокрема, доведено, що ангіотензин II підвищує експресію НАДФН-оксидази та ксантиоксидази. Негативний вплив надлишку активних окиснювачів полягає у руйнуванні білків, ДНК, активації перекисного окиснення ліпідів у зовнішніх та внутрішніх мембранах клітин, що веде до безпосередньої або відтермінованої загибелі клітин [29]. Патологічні ефекти АФК реалізуються на клітинах різного типу, страждають ендотелій та міоцити судин, кардіоміоцити, залучаються нейтрофіли та фібробласти, для яких молекули-окиснювачі виступають хемоатрактантами. Активні форми кисню у вигляді ліпідних радикалів $\text{ROO}^\cdot$ руйнують мембрани, порушують функціонування сигнальних білків, можуть активувати запальний каскад внутрішньоядерних сигнальних шляхів, що підтверджується зростанням рівня прозапальних цитокінів на тлі окисного стресу — фактора некрозу пухлини α (TNF- α), тромбоцитарного фактора росту (PDGF). Активація запалення — ще один наріжний камінь негативних наслідків окисного стресу, який реалізується через каскад TNF- α — нуклеарний фактор запалення B (NF κ B), з подальшою гіперпродукцією таких цитокінів, як інтерлейкіни [18]. Згадані події на клітинному та молекулярному

рівні провокують безпосередню загибель клітин, запускають каскад активації сигнальних кіназ та посередників апоптозу, фероптозу, потенціюють проліферацію фібробластів та синтез колагену, що обумовлює ендотеліальну дисфункцію, патологічне ремоделювання судин та міокарда з прогресуванням кардіоваскулярної патології, розвитком фатальних ускладнень. У низці експериментальних досліджень, результати яких знаходять своє підтвердження й у клініці, показано, що надлишкове накопичення АФК може провокуватися ангіотензином II через активацію НАДФ-оксидази, яка у великій кількості міститься у кардіоміоцитах, ендотеліальних та імунних клітинах. Це веде до інактивації NO-синтази з порушенням утворення NO та формуванням ендотеліальної дисфункції, до накопичення окиснених ліпідів з прогресуванням атеросклеротичного ураження, до структурного ремоделювання судин, гіпертрофії медії, до активації факторів запалення з гіперпродукцією молекул адгезії, хемокінів та активацією запальних клітин [4, 9, 17]. Розвиток ендотеліальної дисфункції, потенційований у тому числі окиснювачами, посідає чільне місце у прогресуванні основних серцево-судинних захворювань — ІХС, АГ, серцевої недостатності (СН). Показано, що індукція гіпертрофії міокарда ангіотензином II реалізується також і через НАДФ-оксидазний та ксантиоксидазний механізми утворення надлишків АФК [19, 37]. За таким сценарієм відбувається ремоделювання лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією, після інфаркту міокарда, вираженість окисного стресу визначає інтенсивність прогресування захворювання.

Загибель кардіоміоцитів під дією надлишку окиснювачів є прямим результатом окисного стресу та реалізується різними шляхами. Через пошкодження мітохондрій та інших органел відбувається безпосередня загибель клітин через некроз; шляхом активації сигнальних молекул програмується відтермінована смерть за механізмами апоптозу чи фероптозу. Причому усі варіанти загибелі клітин можуть запускатися одночасно, а АФК керують цим процесом через різні сигнальні шляхи або молекули-ініціатори. Так, апоптоз активується у зв'язку з накопиченням перекису водню та супероксиду, що вивільняє з мітохондрій фактор апоптозу AIF, який транслокується в ядро, викликає конденсацію ДНК та запускає процес загибелі [40]. Фероптоз є залізо залежним варіантом програмованої смерті клітин, пов'язаним з лабільним пулом Fe^{2+} та пероксидацією ліпідів, провокує загибель клітин через руйнацію лізосом та мітохондрій [38]. Усі ці процеси відіграють вирішальну роль у пошкодженні міокарда внаслідок хронічної, гострої ішемії, запальних чи інших уражень міокарда, визначають втрату кардіоміоцитів з формуванням хронічної серцевої недостатності при різних серцевих захворюваннях.

Разом з тим в організмі людини існують антиоксидантні системи, які протидіють агентам окисного стресу, у фізіологічних умовах утворення активних форм кисню врівноважується їх елімінацією, що підтримує рівень окиснювачів, достатній для виконання фізіологічних функцій як сигнальних молекул. Баланс згаданих систем обумовлює виживання чи загибель клітин.

Антиоксиданти можуть працювати як безпосередні елімінатори молекул АФК, а також через модуляцію активованих окиснювачами процесів загибелі клітин. До антиоксидантів належать низка ферментних (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, пероксиредоксини та тіоредоксини) та неферментних молекул (вітаміни Е та С, сечова кислота тощо), а також регуляторні системи, які відповідають за адаптацію тканин в умовах окисного стресу [27, 29]. Зокрема, такими системами є сигнальні шляхи, пов'язані з фактором транскрипції NF-κB, що регулює роботу генів, відповідальних за виживання клітин, та з ядерним фактором Nrf2, що відповідає за активацію антиоксидантних систем. Фактор транскрипції NF-κB підвищує експресію апоптотичних білків. Білок Nrf2 знаходиться в цитозолі під контролюючим впливом молекули KEAP1, яка потенціює деградацію білка. Накопичення АФК викликає руйнування зв'язку у макромолекулі Nrf2-KEAP1, активований Nrf2 переміщується в ядро, де функціонує як фактор транскрипції, зв'язується з доменом ARE та призводить до експресії антиоксидантних генів з активацією глутатіонпероксидази, гемоксигенази-1 та інших важливих компонентів антиоксидантної системи [32]. Отже, елімінація АФК може запобігти як розвитку, так і прогресуванню кардіоваскулярної патології, а застосування антиоксидантів справедливо розглядається як дієва терапевтична стратегія.

Особливості ішемічно-реперфузійного пошкодження міокарда

Особливу роль окисний стрес відіграє при гострому коронарному синдромі (ГКС). З прогресивним запровадженням реперфузійної терапії, перкутанних коронарних втручань та регулярного вдосконалення заходів вторинної профілактики у пацієнтів з гострим коронарним синдромом пов'язують загальну тенденцію до зниження смертності від ІХС, яка намітилася у Європі за останні тридцять років. Зрозуміло, що застосування прямих дієвих способів відновлення коронарного кровотоку в ішемізованій ділянці міокарда повинно призвести до покращення як безпосередніх, так і віддалених наслідків ГКС. Широком колом клінічних досліджень та багаторічною практикою підтверджено, що успішне раннє коронарне втручання суттєво обмежує розмір інфаркту, запобігає шлуночковій дисфункції та розвитку фатальних ускладнень. Проте доводиться визнати, що на додаток до очевидних переваг такого втручання можна отримати реперфузійне пошкодження міокарда (РПМ).

Уперше феномен описали в експериментальній моделі інфаркту міокарда в 1960 році Jennings et al. [33]. Загалом наслідки ГКС обумовлені як ішемією міокарда через гостру коронарну оклюзію, так і процесами, які може запустити відновлення кровотоку. Реперфузію міокарда, спонтанну чи як результат активного лікування ГКС, влучно називали «двосічним мечем», оскільки майже одразу після відновлення кровотоку запускається цілий каскад небажаних явищ, у порочному колі яких надмірне утворення активних форм кисню є ключовим, проте не єдиним фактором, що може призводити до додаткового пошкодження і загибелі кардіоміоцитів [27]. Найчастіше

РПМ реалізується в електрофізіологічну нестабільність з розвитком реперфузійних аритмій, систолічну дисфункцію — «оглушення» міокарда з механічною контрактильною дисфункцією, ендотеліальну та мікросудинну дисфункцію — феномен *no-reflow*, необоротне пошкодження міокарда через прискорення загибелі кардіоміоцитів. Реперфузійне пошкодження завершується смертю тих кардіоміоцитів, які були життєздатними безпосередньо перед реперфузією міокарда, і таким чином, за даними низки авторів, може бути відповідальним за 50 % кінцевого розміру зони некрозу [24]. Саме феномен РПМ може пояснити, чому, незважаючи на оптимальну реперфузію міокарда, відсоток смертей після гострого інфаркту міокарда наближається до 10 %, а частота розвитку серцевої недостатності становить майже 25 % [32].

Для розуміння шляхів подолання реперфузійного пошкодження міокарда необхідно враховувати його механізми, які між собою тісно взаємопов'язані. На сьогодні основними вважаються такі процеси: а) утворення активних форм кисню з накопиченням АФК у відповідь на реоксигенацію міокарда — «кисневий парадокс»; б) зменшення оксиду азоту (NO) з ендотеліальною дисфункцією та порушенням регіонарного кровотоку; в) внутрішньоклітинне та мітохондріальне перевантаження Ca^{2+} — «кальцієвий парадокс» з набряком та некрозом клітин; г) відкриття перехідної пори проникності мітохондрій (mPTP); д) активація запальної відповіді [3, 9, 17, 24].

Вирішальну роль у цьому сценарії відіграє окисний стрес. Разом з пошкодженням зовнішніх та внутрішніх мембран клітини перекисним окисненням ліпідів Ca^{2+} -перевантаження та відкриття mPTP веде до масивного набряку, лізису органел, до фрагментації та некрозу клітин, що запускає гостру запальну відповідь, наслідки якої також роблять свій внесок у загибель кардіоміоцитів [12]. Через кілька годин після початку реперфузії у зону інфаркту активно мігрують нейтрофіли у відповідь на вивільнення хемоатрактантів (АФК, цитокінів і активованого комплементу). Масивне накопичення нейтрофілів сприяє вивільненню NF-κB, інших сигнальних молекул та факторів транскрипції, посиленій експресії молекул клітинної адгезії, що веде до подальшої лейкоцитарної інфільтрації, закупорки судин та феномену *no-reflow*, посилюючи пошкодження тканин [27, 33]. Крім того, пероксинітрид дезактивує ендотеліальну NO-синтазу, що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, що поглиблює порушення регіонарного кровотоку.

Як зазначалося вище, надлишок АФК активує також процеси відтермінованої смерті кардіоміоцитів — апоптозу та фероптозу, у тому числі через активацію сигнальних шляхів, які покликані підвищувати адаптацію тканин до умов окисного стресу та є частиною антиоксидантної системи нашого організму. Низка досліджень показали, що апоптотичний компонент загибелі клітини або запускається, або прискорюється саме під час реперфузії, а не у період ішемії [32]. Zhao et al. пояснюють це тим, що апоптоз є енергозалежним процесом, а рівень АТФ у клітинах значно знижується при ішемії і поповнюється при відновленні кровотоку внаслідок реперфузії [40].

Ці ж автори в експериментальному дослідженні продемонстрували, що некротична загибель клітин досягає піку через 24 години після реперфузії, а апоптотична загибель клітин має максимум до 72 годин після реперфузії. Отже, фармакологічна блокада сигнальних каскадів програмованої загибелі клітин, поряд з елімінацією АФК, під час реперфузії може бути перспективною терапевтичною мішенню у профілактиці наслідків реперфузійного пошкодження міокарда. Цей висновок знайшов своє підтвердження в експерименті, під час якого інгібування індукованого реперфузією апоптозу призвело до зменшення розміру інфаркту та покращення скоротливої функції міокарда [17].

Таким чином, з огляду на відомі механізми взаємодії активних форм кисню та антиоксидантних систем і роль балансу між ними у патогенезі кардіоваскулярної патології, терапевтичних мішеней у боротьбі з наслідками окисного стресу може бути декілька, зокрема елімінація окиснювачів, активація сигнальних систем продукції антиоксидантів, модуляція процесів програмованої загибелі клітин. Ідеально, якщо антиоксидантний засіб може втручатися на усіх вказаних рівнях, працювати як всередині клітини, так і у міжклітинному просторі.

Перспективи застосування едаравону для профілактики реперфузійного пошкодження міокарда

Історія використання антиоксидантів для лікування серцево-судинної патології досить довга, разом з тим результати клінічних досліджень щодо ефективності їх застосування як кардіопротекторів при ішемії, зокрема для профілактики реперфузійного пошкодження міокарда, досить скромні [3, 4]. Едаравон є найбільш перспективним антиоксидантом завдяки своїм особливостям: має низьку молекулярну масу, є водорозчинним та ліпофільним, може залишатися в організмі у дієвій концентрації до 12 годин [2, 28]. Крім того, завдяки багатогранним ефектам препарат має широкий вплив на різні ланки складного патогенезу ішемічного каскаду.

Розглянемо основні ефекти едаравону, про які відомо на сьогодні. В основі антиоксидантної дії препарату лежить його здатність віддавати електрон різним формам АФК, у першу чергу пероксильному радикалу, що розриває ланцюг окиснення ліпідів у мембранах клітин та ліпопротеїдів у системному кровотоці, зменшує концентрацію гідроксильних та пероксильних радикалів в умовах експериментально змодельованої ішемії [26]. Відомо, що ліпідні радикали дезактивують ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), а дефіцит оксиду азоту порушує функцію ендотелію, сприяє атеросклеротичному ураженню. Натомість едаравон, знижуючи рівень окиснення ЛПНЩ, стабілізує мРНК NO-синтази, відновлює її експресію на ендотеліальних клітинах, що, у свою чергу, підвищує синтез оксиду азоту, відновлює функцію ендотелію та може захистити тканини в умовах ішемії [28].

Загалом щодо до пулу NO-синтаз препарат має регулюючий ефект, особливо щодо індукцйбельної NO-синтази (iNOS), яка продукується макрофагами та нейтрофілами в рамках запальної відповіді та сприяє утворенню пероксинітриту — однієї з найагресивніших

форм АФК. Було показано, що застосування едаравону в моделі ішемічного інсульту веде до пригнічення активності iNOS та, як наслідок, зменшення утворення пероксинітриту, що захищало мозкову тканину, зменшувало її набряк та інші прояви запалення, покращувало мозковий кровотік [18]. Ще один корисний ефект препарату — стабілізуючий вплив на мітохондрії та на перехідну пору проникності мітохондрій (mPTP), що може захистити клітину від перевантаження Ca^{2+} , зокрема, в умовах «кальцієвого парадоксу» при реперфузійному пошкодженні міокарда [35]. Саме mPTP є досить перспективною терапевтичною мішенню, оскільки ця структура не тільки регулює метаболізм клітин у різних умовах функціонування, але і визначає реалізацію мітохондріального сигнального шляху апоптозу [24, 34]. Тобто застосування едаравону може захищати клітини різних тканин і від надмірного апоптозу. Реалізується цей захист шляхом пригнічення експресії різноманітних протеїнів, залучених до активації апоптозу, зокрема Fas-білка з домену смерті та HMGB-1 білка, з вивільненням якого пов'язують масивне пошкодження ішемізованих тканин [16]. В умовах змодельованого інфаркту міокарда едаравон пригнічує апоптоз і через деактивацію янускіназного (JAK-STAT3) сигнального шляху [5, 12, 39]. Важлива складова ефекту препарату — активація природних антиоксидантних систем у тканинах. Так, в експерименті з ішемією міокарда в пацієнтів попереднє введення едаравону призводило до суттєвого підвищення активності таких ферментів-антиоксидантів, як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталаза. Також виявилось, що у групі едаравону значно знизився рівень каспази-3, яка є частиною шляху активації апоптозу, а у кардіоміоцитах збереглася нормальна архітектура мітохондрій та інших структур, при цьому низький рівень КФК-МВ свідчив про загалом мінімальну руйнацію міокарда [11]. Едаравон продемонстрував свої позитивні ефекти щодо іншого виду програмованої загибелі клітин, що провокується окисним стресом, — фероптозу. Було показано, що застосування препарату нормалізує такі характерні для фероптотичних клітин метаболічні зрушення, як накопичення Fe^{2+} та високий рівень ліпідних та гідроксильних радикалів [14, 38]. Відбувається це шляхом прямої донатії електронів та нейтралізації вільних радикалів, а також шляхом активації сигнального білка Nrf2, який запускає процеси ядерної транскрипції з синтезом ферментів глутатіонпероксидази (Gpx4) та гемоксигенази-1, що руйнують АФК та пригнічують фероптоз. Такий шлях захисного ефекту едаравону підтверджений експериментально на різних тваринних моделях у багатьох дослідженнях *in vitro* [36].

Окисний стрес тісно пов'язаний і з процесами запалення: з одного боку, запалення супроводжується утворенням активних форм кисню, з іншого боку, ліпідні та пероксидрадикали активують ядерний фактор NF- κ B та інші посередники запалення, зокрема iNOS, про яку йшлося вище. На кроликовій моделі атеросклерозу показано, що едаравон здатний пригнічувати активацію фактора NF- κ B та iNOS і зменшувати таким чином надмірну міграцію макрофагів у зону бляшки, проліферацію гладкої мускулатури, що разом з прямою його

антиоксидантною активністю та позитивним впливом на дисфункцію ендотелію через eNOS веде до зменшення атеросклеротичного ураження аорти [25]. Інші дослідники продемонстрували, що, очевидно, через нормалізацію функції ендотеліальних клітин з активацією тканинного активатора плазміногену едаравон сприяє швидкій реканалізації оклюзованої тромбом судини, а отже, препарат має підтверджений позитивний вплив на перебіг атеросклеротичного процесу на усіх його етапах [21].

Таким чином, едаравон можна вважати універсальним та багатогранним антиоксидантом, який має ще й цитопротекторний ефект, захищаючи клітини від кількох видів загибелі: безпосередньої — некрозу, відтермінованих — апоптозу та фероптозу, демонструє також протизапальний ефект та позитивно впливає на судинну стінку. Усі ці ефекти вкрай корисні при серцево-судинних захворюваннях, зокрема при ГКС, у патогенезі якого окисний стрес, запалення, різні типи загибелі клітин відіграють основну роль та визначають наслідки гострого ішемічного пошкодження міокарда.

Експериментальне застосування едаравону на тваринних моделях гострої ішемії міокарда підтвердило його захисні властивості [8, 25]. Введення препарату на молекулярному рівні супроводжувалося пригніченням пероксидації ліпідів, нормалізацією вмісту АТФ, підвищенням рівня NO, зменшенням Ca^{2+} -перевантаження, пригніченням утворення TNF- α , сигнальних білків апоптозу, на клітинному рівні — зменшенням кількості пошкоджених кардіоміоцитів з фрагментованими органелами та фатальним набряком, апоптотичних клітин [8, 10, 20]. На макrorівні це супроводжувалося зменшенням розміру зони некрозу при ішемії/реперфузії, нормалізацією мікросудинної ендотеліальної дисфункції, профілакувало розвиток фатальних шлуночкових тахіаритмій та подальший розвиток чи прогресування серцевої недостатності. Такі захисні ефекти едаравон демонстрував при застосуванні до або одразу після (не пізніше 5 хвилин) початку реперфузії [10].

Пілотне рандомізоване клінічне дослідження едаравону у пацієнтів з інфарктом міокарда провели ще у 2004 році японські науковці. Було залучено 80 пацієнтів, препарат вводили у дозі 30 мг за 10 хвилин до початку перкутанного втручання [30]. Тоді вперше підтвердили ефективність превентивного застосування едаравону саме для профілактики реперфузійних аритмій під час інтервенційного лікування ГКС. Також було показано, що застосування препарату до реперфузійних процедур супроводжується вірогідним зменшенням зони некрозу зі зниженням рівня маркерів пошкодження міокарда, зменшенням «оглушення» міокарда зі швидким відновленням його скоротливості [30]. У наступному дослідженні з більшою вибіркою (101 пацієнт) Tsujita et al. [31] продемонстрували, що пацієнти з групи едаравону порівняно з групою плацебо мали значно вищий кумулятивний показник без фатальних подій у віддалений після ГКС період. За даними авторів, застосування препарату у гострий період протягом 14 діб захищає від подальших кардіоваскулярних подій (повторного нефатального інфаркту, ішемічного інсульту, рефрактерної

стенокардії, період спостереження 415 ± 32 дні). Едаравон продемонстрував свою ефективність серед пацієнтів з ГКС у зменшенні зони інфаркту та профілактиці реперфузійних аритмій у разі його застосування до проведення реперфузії у перші 6 годин після виникнення симптомів.

Надалі у декількох клінічних дослідженнях також було підтверджено, що включення препарату до схеми лікування хворих з інфарктом міокарда у поєднанні з тромболітичною терапією зменшує зону некрозу, покращує фракцію викиду лівого шлуночка, зменшує ризик фатальних тахіаритмій, зменшує ймовірність повторної госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією СН [6, 13, 15]. Nakamura et al. [23] показали, що застосування едаравону веде до зменшення зони некрозу та запобігає патологічному ремоделюванню міокарда з порушенням його функції та формуванням СН, у тому числі шляхом нівелювання запальної складової РПМ. Oyama et al. [26] повідомили, що введення препарату пацієнтам зі значимим стенозом коронарних артерій супроводжувалося вірогідним покращенням коронарного кровотоку (за даними коронарографії) та суттєвим зниженням рівня малональдегіду (маркера перекисного окиснення ліпідів).

За останнє десятиліття дані щодо клінічного застосування едаравону при інфаркті міокарда продовжують накопичуватися. Ґрунтовне узагальнення відомостей щодо ефективності препарату при гострій ішемії міокарда подали китайські науковці у метааналізі 2015 року [41]. До резюме включили результати 9 однорідних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, хоча, як повідомлять науковці, у різних наукових базах даних було знайдено 135 публікацій за темою. У дослідження було залучено загалом 380 пацієнтів; досліджуваний препарат застосовували у дозі 60 мг на добу. Основною метою метааналізу було знайти підтвердження механізмів кардіоцитопротекторного та антиоксидантного ефекту препарату у пацієнтів з ГКС, які перенесли перкутанне втручання. Встановили, що у групах едаравону спостерігалось вірогідне зменшення ензиматичного розміру інфаркту за зниженням рівня маркерів некрозу міокарда КФК-МВ та тропоніну І у 3 дослідженнях через 6 годин після реперфузії, а у 4 дослідженнях — через 24 години, на відміну від групи плацебо. Причому вплив на рівень тропоніну І був дозозалежний, найнижчі концентрації маркера некрозу визначалися у разі введення 100 мг препарату. При аналізі маркерів окисного стресу виявилось, що на тлі застосування едаравону рівень супероксиддисмутази зростає, а концентрація малональдегіду (маркера перекисного окиснення ліпідів) зменшувалася на 6-й годині у 4 дослідженнях та на 24-й годині у 7 та 8 дослідженнях. Таким чином, метааналіз переконливо підтвердив, що едаравон працює як антиоксидант, а його кардіопротекторні можливості чітко пов'язані з позитивними клінічними ефектами у запобіганні реперфузійному пошкодженню міокарда [41].

При ГКС рекомендовано застосування едаравону за схемою: першу дозу едаравону (30 мг) вводять внутрішньовенно струминно протягом 10 хвилин перед

реперфузією, далі вводять по 30 мг у розведенні на 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно двічі на добу протягом 14 діб.

Таким чином, едаравон є потужним антиоксидантом з додатковими антиапоптотичним та антиферопто-тичним, антинекротичним, протизапальним ефектами, стабілізує кардіоміоцити та ендотеліальні клітини, а його призначення при гострому коронарному синдромі є перспективною стратегією профілактики реперфузій-ного пошкодження зі зменшенням зони некрозу, про-філактикою фатальних порушень ритму, патологічного ремоделювання міокарда та судин. Завдяки своїм бага-тогранним ефектам едаравон може бути корисним і при інших кардіоваскулярних захворюваннях.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Палаткина Л.О., Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Окис-лительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. Кардиоваскуляр-ная терапия и профилактика. 2012. 11(6). 91-94. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-6-91-94>
2. Ali Z.K., Baker D.E. Formulary drug review: edaravone. Hospital pharmacy. 2017. 52(11). 32-736. <https://doi.org/10.1177/0018578717734877>
3. Baine K.R., Armstrong P.W. Clinical perspectives on reperfu-sion injury in acute myocardial infarction. American heart journal. 2014. 167(5). 637-645. doi.org/10.1016/j.ahj.2014.01.015
4. Casas A.I., Nogales C., Mucke H.A., Petrain A., Cuadra-do A., Rojo A.I. et al. On the clinical pharmacology of reactive oxy-gen species. Pharmacological reviews. 2020. 72(4). 801-828. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.120.019422>
5. Chen H., Chen Y., Wang X., Yang J., Huang C. Edaravone attenuates myocyte apoptosis through the JAK2/STAT3 pathway in acute myocardial infarction. Free Radic. Res. 2020. 54(5). 351-359. doi: 10.1080/10715762.2020.1772469.
6. Cui Y.G., Lu X.N. Edaravone on reperfusion injury of acute myo-cardial infarction. Journal of Clinical Medicine in Practice. 2011. 3. 71-73.
7. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the ma-nagement of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2021. 42(14). 1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
8. Fukuda A., Okubo S., Tanabe Y., Hoshiba Y., Shiobara H., Harafuji K. et al. Cardioprotective effect of edaravone against ischaemia-reperfusion injury in the rabbit heart before, during and after re-perfusion treatment. Journal of international medical research. 2006. 34(5). 475-484. <https://doi.org/10.1177/147323000603400504>
9. González-Montero J., Brito R., Gajardo A.I., Rodrigo R. Myo-cardial reperfusion injury and oxidative stress: Therapeutic opportuni-ties. World J. Cardiol. 2018. 10(9). 74-86. DOI: 10.4330/wjc.v10.i9.74
10. Hassan M.Q., Akhtar M.S., Akhtar M., Ali J., Haque S.E., Najmi A.K. Edaravone protects rats against oxidative stress and apop-tosis in experimentally induced myocardial infarction: Biochemical and ultrastructural evidence. Redox Report. 2015. 20(6). 275-281. <https://doi.org/10.1179/1351000215Y.0000000011>
11. Hassan M.Q., Akhtar M.S., Akhtar M., Ali J., Haque S.E., Najmi A.K. Edaravone, a potent free radical scavenger and a calcium channel blocker attenuate isoproterenol induced myocardial infarc-tion by suppressing oxidative stress, apoptotic signaling and ultrastruc-tural damage. Therapeutic advances in cardiovascular disease. 2016. 10(4). 214-223. doi.org/10.1177/1753944716630653
12. Hassan M.Q., Akhtar M.S., Afzal O., Hussain I., Akhtar M., Haque S.E., Najmi A.K. Edaravone and benidipine protect myocar-dial damage by regulating mitochondrial stress, apoptosis signalling and cardiac biomarkers against doxorubicin-induced cardiotoxicity. Clin. Exp. Hypertens. 2020. 42(5). 381-392. doi: 10.1080/10641963.2019.1676770. Epub 2019 Oct 20.
13. Higashi Y., Jitsuiki D., Chayama K., Yoshizumi M. Eda-ravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one), a novel free radical scavenger, for treatment of cardiovascular diseases. Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery (Discontinued). 2006. 1(1). 85-93.
14. Homma T., Kobayashi Sh., Sato H., Fujii J. Edaravone, a free radical scavenger, protects against ferroptotic cell death in vi-tro. Experimental Cell Research. 2019. 384(1). 111592. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111592>
15. Hou H. Study on the Protective Effect of Edaravone on Myo-cardial Ischemia Reperfusion Injury. Advanced Emergency Medicine. 2013. 2(1). 10-12.
16. Ikegami E., Fukazawa R., Kanbe M., Watanabe M., Abe M., Watanabe M., et al. Edaravone, a potent free radical sca-venger, prevents anthracycline-induced myocardial cell death. Circu-lation Journal. 2007. 71(11). 1815-1820. <https://doi.org/10.1253/circj.71.1815>
17. Kalogeris Th., Bao Y., Korthuis R.J. Mitochondrial reac-tive oxygen species: A double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. Redox Biology. 2014. 2. 702-714. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.05.006>
18. Kikuchi K., Tancharoen S., Takeshige N., Yoshitomi M., Morioka M., Murai Y., Tanaka E. The efficacy of edaravone (ra-dicut), a free radical scavenger, for cardiovascular disease. Interna-tional journal of molecular sciences. 2013. 14(7). 13909-13930. doi. [org/10.1179/1351000215Y.0000000011](https://doi.org/10.1179/1351000215Y.0000000011)
19. Kiyuna L.A., e Albuquerque R.P., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Ferreira J.C.B. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: challenges and opportuni-ties. Free Radical Biology and Medicine. 2018. 129. 155-168. doi. [org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019)
20. Li Q., Qiu Z., Lu Y., Lu P., Wen J., Wang K. et al. Eda-ravone protects primary-cultured rat cortical neurons from ketamine-induced apoptosis via reducing oxidative stress and activating PI3K/Akt signal pathway. Molecular and Cellular Neuroscience. 2019. 100. 103399. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2019.103399>
21. Mankar V.H. Edaravone based antioxidants for cardiopro-tection and neuroprotection. Plant. Archives. 2020. 20(2). 3440-3445.
22. Murray Ch.J.L., Aravkin A.Y., Zheng P., Abbafati C., Ab-bas K.M., Abbasi-Kangevari M. et al. Global burden of disease 2019 risk factor Collaborators. Lancet. 2020. 396. 1135-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
23. Nakamura Y., Yamada Y., Shimomura H., Nagayoshi Y., Tsujita K., Yamashita T. et al. The effect of edaravone on plasma monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with acute myocardial infarction. Journal of cardiology. 2009. 54(3). 416-424. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2009.07.001>
24. Neri M., Riezzo I., Pascale N., Pomara C., Turillazzi E. Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction:

A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. Mediators Inflamm. 2017. 2017. 7018393. doi: 10.1155/2017/7018393

25. Onogi H., Minatoguchi S., Chen X.H., Bao N., Kobayashi H., Misao Y. et al. Edaravone reduces myocardial infarct size and improves cardiac function and remodelling in rabbits. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2006. 33(11). 1035-1041. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04483.x>

26. Oyama J., Satoh S., Suematsu N., Kadokami T., Maeda T., Sugano M., Makino N. Scavenging free radicals improves endothelial dysfunction in human coronary arteries in vivo. *Heart Vessels*. 2010. 25(5). 379-85. doi: 10.1007/s00380-009-1221-7

27. Pagliaro P., Moro F., Tullio F., Perrelli M.-G., Penna C. Cardioprotective Pathways During Reperfusion: Focus on Redox Signaling and Other Modalities of Cell Signaling. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011. 3. 833-850. <http://doi.org/10.1089/ars.2010.3245>

28. Subcommittee U.P., Advantage M., Plan M.S.N., Select C. Required Clinical Documentation for Review. *Policy*. 2020. 10. 12.

29. Tao Xu, Wei Ding, Xiaoyu Ji, Xiang Ao, Ying Liu, Wanyang Yu, Jianxun Wang. Oxidative Stress in Cell Death and Cardiovascular Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. Article ID 903056311. <https://doi.org/10.1155/2019/9030563>

30. Tsujita K., Shimomura H., Kawano H., Hokamaki J., Fukuda M., Yamashita T. et al. Effects of edaravone on reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2004. 94(4). 481-484. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.05.007

31. Tsujita K., Shimomura H., Kaikita K., Kawano H., Hokamaki J., Nagayoshi Y. et al. Long-term efficacy of edaravone in patients with acute myocardial infarction. *Circulation journal*. 2006. 70(7). 832-837. <https://doi.org/10.1253/circj.70.832>

32. Xiang M., Lu Y., Xin L., Gao J., Shang C., Jiang Z. et al. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments. *Oxid Med. Cell Longev*. 2021. 2021. 6614009. doi: 10.1155/2021/6614009. PMID: 34055195. PMCID: PMC8149218.

33. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med*. 2007. 357. 1121-1135.

34. Zhang G.M., Wang Y., Li X.Y., Xu L., Su S.P., Sun Y.Y. Postconditioning of lactic acid and edaravone reduces apoptosis of

myocardocytes through the p38/JNK pathway. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*. 2013. 7. 753-757.

35. Zhang G.M., Wang Y., Li X.Y., Xu L., Sun Y.Y., Li Y.Z., Liu L.F. Pharmacological postconditioning with lactic acid and low dose edaravone could attenuate myocardial reperfusion injury through mitochondrial pathway. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2013. 41(8). 647-53. PMID: 24225235.

36. Zhang G.W., Gu T.X., Sun X.J., Wang C., Qi X., Wang X.B., Li-Ling J. Edaravone promotes activation of resident cardiac stem cells by transplanted mesenchymal stem cells in a rat myocardial infarction model. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2016. 152(2). 570-582. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.02.071

37. Zhang W.-W., Bai F., Wang J., Zheng R.-H., Yang L.-W., James E.A., Zhao Z.-Q. Edaravone inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis and dysfunction by reducing expression of angiotensin II AT1 receptor. *Drug Des. Dev. Ther*. 2017. 1. 3019-3033. doi: 10.2147/DDDT.S144807

38. Zhang Y., Xin L., Xiang M., Shang C., Wang Y., Wang Y., Cui X., Lu Y. The molecular mechanisms of ferroptosis and its role in cardiovascular disease. *Biomed Pharmacother*. 2021. 145. 112423. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112423

39. Zhao X., Zhang E., Ren X. et al. Edaravone alleviates cell apoptosis and mitochondrial injury in ischemia-reperfusion-induced kidney injury via the JAK/STAT pathway. *Biol Res*. 2020. 53. 28. <https://doi.org/10.1186/s40659-020-00297-0>

40. Zhao Z.Q., Velez D.A., Wang N.P., Hewan-Lowe K.O., Nakamura M., Guyton R.A. et al. Progressively developed myocardial apoptotic cell death during late phase of reperfusion. *Apoptosis*. 2001. 6(4). 279-290.

41. Zheng C., Liu S., Geng P., Zhang H., Zhang H., Tang A., Xie X. Efficacy of edaravone on coronary artery bypass patients with myocardial damage after ischemia and reperfusion: a meta analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015. 8(2). 2205-2211.

Отримано/Received 05.11.2021

Рецензовано/Revised 17.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 19.11.2021 ■

V.M. Zhebel, O.L. Strazhynska

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

New opportunities of using an ischemic cascade blocker in the therapy of acute myocardial infarction

Abstract. Oxidative stress plays a special role in acute coronary syndrome (ACS), in particular, is a leading link in the pathogenesis of reperfusion myocardial damage. The products of free radical oxidation can trigger the death of cardiomyocytes and are responsible for 50 % of the final size of the necrosis area in ACS, the occurrence of reperfusion arrhythmia, systolic and microvascular dysfunction. Therefore, adequate antioxidant therapy aimed at eliminating reactive oxygen species, activating antioxidants, modulating the processes of immediate and delayed cell death should be an important component of the management of patients with ACS. Edaravone is the most promising antioxidant and an ischemic cascade blocker due to its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. According to several experimental and clinical studies, the use of edaravone in patients with ACS leads to a decrease in the free radicals on the background of activation of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, to preserve the normal architecture of mitochondria and other cellular structures, to inhibit the expression of various proteins involved

in the activation of apoptosis, ferroptosis, and proinflammatory response. At the clinical level, edaravone helps to reduce the area of necrosis with a significant decrease of plasma levels of CPK-MV, prevents the development of arrhythmias and systolic dysfunction on the background of ischemia/reperfusion. According to randomized, placebo-controlled studies, the use of edaravone in patients with ACS before reperfusion in the first 6 hours after the onset of symptoms is effective in reducing infarct area and preventing reperfusion arrhythmias. Thus, edaravone is a powerful antioxidant and an ischemic cascade blocker with additional anti-apoptotic and anti-ferroptotic, antinecrotic, anti-inflammatory effects, stabilizes cardiomyocytes and endothelial cells, and its administration in acute coronary syndrome is a promising strategy for the prevention of reperfusion injury, myocardial and vascular remodeling. Due to its multifaceted effects, edaravone may also be useful in other cardiovascular diseases.

Keywords: acute coronary syndrome; edaravone; antioxidant; review

Целуйко В.Й.¹, Яковлева Л.М.¹, Сухова С.М.², Радченко О.В.¹¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна² КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

Чинники, що пов'язані з відновленням функції правого шлуночка хворих із тромбоемболією легеневої артерії при короткотривалому спостереженні

Резюме. *Мета роботи* — дослідити можливий вплив препарату тіворель на покращення функції правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). *Матеріали та методи.* Дослідження проведено в період з 1 вересня 2019 р. по 31 грудня 2020 р. на базі КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради. До аналізу було включено 59 хворих на тромбоемболію легеневої артерії, (середній вік — $66,34 \pm 13,48$ року) з наявною дисфункцією правого шлуночка (ПШ). Із них пацієнтів високого ризику було 29 (49,2 %) та помірно високого ризику — 30 (50,8 %). Усі пацієнти з ТЕЛА отримували антикоагулянтну терапію згідно з рекомендаціями ESC 2019. Методом конвертів обстежені хворі були розподілені на дві групи. До I групи увійшло 29 пацієнтів, яким з першої по п'яту добу перебування у стаціонарі додатково до стандартної терапії призначали тіворель (42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину) 100 мл внутрішньовенно, виробництва компанії «Юрія-Фарм». У II групу увійшло 30 хворих, які отримували стандартну терапію щодо лікування ТЕЛА. *Результати.* За даними ЕхоКГ, в обох групах обстежених на ТЕЛА відбулися позитивні зміни показників, що свідчать про функцію ПШ: вірогідно зменшилися розмір та індекс об'єму правого передсердя (V ПП), розмір ПШ, а також середній тиск у легеневій артерії (Рсер ЛА), $p < 0,05$. До кінця періоду спостереження у I групі хворих, у яких розмір ПШ становив $< 3,0$ см, було 23 (79,3 %), що вірогідно більше, ніж у II групі — 17 (56,7 %), $p = 0,01$. *Висновки.* У 43,3 % хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику через 14–21 день стандартної антикоагулянтної терапії за даними ЕхоКГ зберігаються зміни показників, що свідчать про дисфункцію ПШ. За даними мультиваріантного регресійного логістичного аналізу, незалежними чинниками, що пов'язані з відновленням функції ПШ у хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику протягом 14–21 діб, є Рсер ЛА, розмір ПП та призначення до стандартної терапії інфузій препарату тіворель ($p < 0,05$).

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії; аргінін; короткотерміновий прогноз; антикоагулянтна терапія

Вступ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) у структурі поширеності та смертності серцево-судинних захворювань займає третє місце після інфаркту міокарда та інсульту [1, 2]. П'ятирічне виживання і ризик розвитку хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії у цих хворих асоціюються з наявністю дисфункції правого

шлуночка (ПШ) і рівнем середнього систолічного тиску в легеневій артерії (Рсер ЛА) більше за 35 мм рт.ст. за даними ехокардіографічного обстеження (ЕхоКГ) на 6-й тиждень після поточного епізоду ТЕЛА [3].

Як провідні причини розвитку дисфункції ПШ при ТЕЛА розглядають не тільки зменшення ємкості русла легеневої артерії (ЛА) через механічну обтурацію

тромбоемболами, а також потужну вазоконстрикцію внаслідок ендотеліальної дисфункції у судинах мікроциркуляторного русла [4, 5]. Цей процес пов'язаний насамперед із надлишковим вивільненням тромбоксану А2 і серотоніну, а також суттєвим зниженням синтезу оксиду азоту (NO), який відіграє важливу роль у модуляції судинного тону та ремоделюванні легеневого кровообігу [6, 7]. На синтез і біодоступність NO негативно впливають асиметричний диметиларгінін (АДМА), який розглядається як потужний індуктор оксидативного стресу, що передбачає його участь у розвитку ендотеліальної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях і легеневої гіпертензії [8]. Левокарнітин відіграє важливу роль у серцевому метаболізмі, а саме: прямо або опосередковано бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів і кетонів тил. Встановлено, що дефіцит цієї сполуки безпосередньо пов'язаний із патогенезом різних індукованих кардіальних розладів: гострої та хронічної ішемії, декомпенсації серцевої діяльності, і дисфункції ПШ [9].

Таблиця 1. Загальна характеристика обстежених хворих на ТЕЛА (n = 59)

Показник	Значення
Середній вік, роки (M ± σ)	66,34 ± 13,48
Чоловіки, n (%)	30 (50,8)
Жінки, n (%)	29 (49,2)
Чинники ризику виникнення ВТЕ	
Попередня госпіталізація за 3 місяці, n (%)	5 (8,5)
Хронічна серцева або дихальна недостатність, n (%)	3 (5,1)
Злоякісна пухлина, n (%)	12 (20,3)
Венозний тромбоз або емболія в анамнезі, n (%)	9 (15,3)
Тромбофілія, n (%)	1 (1,7)
Ліжковий режим > 3 днів, n (%)	6 (10,2)
Травма або оперативне втручання за 3 місяці, n (%)	3 (5,1)
Похилий вік*, n (%)	37 (62,7)
Варикозне розширення вен, n (%)	37 (62,7)
Ожиріння**, n (%)	15 (25,4)
Супутня патологія	
Ішемічна хвороба серця, n (%)	18 (30,5)
Гіпертонічна хвороба, n (%)	45 (76,3)
Цукровий діабет, n (%)	6 (10,2)
Ризик ТЕЛА	
Високий, n (%)	29 (49,2)
Помірно високий, n (%)	30 (50,8)

Примітки: тут і в табл. 2: ВТЕ — венозний тромбоемболізм; * — старше за 60 років; ** — індекс маси тіла > 30 кг/м².

З огляду на це перспективним є дослідження можливостей використання препаратів аргініну та левокарнітину щодо відновлення функції правого шлуночка у хворих на гостру ТЕЛА.

Метою нашої роботи було дослідити можливий вплив препарату тіворель на покращення функції правого шлуночка у хворих на гостру ТЕЛА.

Матеріали та методи

До попереднього аналізу включено 187 хворих, які послідовно були госпіталізовані до КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради з 1 вересня 2019 року по 31 грудня 2020 року з діагнозом «гостра ТЕЛА», що була верифікована за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангиографії легених артерій (МКТ-ангіографія ЛА) [9].

Перед включенням в дослідження пацієнти були поінформовані щодо мети, завдання, методів обстеження, надали письмову інформовану згоду відповідно до Гельсінської декларації та чинного законодавства України щодо питання біоетики медичних досліджень (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»).

Окрім загальноклінічного обстеження, хворим проводили стратифікацію раннього ризику смерті від ТЕЛА, для цього всім пацієнтам, крім високого ризику, розраховували індекс тяжкості легеневої емболії (PESI) [10]. Для подальшого аналізу було відібрано 59 хворих на ТЕЛА (середній вік — 66,34 ± 13,48 року) з наявною дисфункцією ПШ. З них пацієнтів високого ризику було 29 (49,2 %) та помірно високого ризику — 30 (50,8 %). Загальна характеристика обстежених хворих наведена в табл. 1.

Критеріями виключення з дослідження були тяжкі ураження нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв), гіперкаліємія, використання спіронолактону або відомі алергічні реакції на аргінін або левокарнітин.

ЕхоКГ здійснювали на апараті Acuson X2000 (Siemens, Німеччина) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,0 МГц за стандартним протоколом. Вимірювали розміри лівого (ЛП) та правого (ПП) передсердя, кінцевий систолічний (КСРЛШ) та діастолічний (КДРЛШ) розмір лівого шлуночка (ЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном. Також оцінювали ознаки перевантаження ПШ, які визначали, як діаметр ПШ, більший за 3,0 см, в парастернальній позиції або співвідношення ПШ до ЛШ більш ніж 1; та/або наявність систолічного згладжування міжшлуночкової перегородки (МШП); та/або час прискорення менший ніж 90 мс, або градієнт тиску недостатності тристулкового клапана (ТК) більший за 30 мм рт.ст. за відсутності гіпертрофії ЛШ; та/або наявність ознаки «60/60» — час прискорення в ЛА менший за 60 мс, та градієнт тиску на ТК менший за 60, але більший 30 мм рт.ст.; та/або наявність ознаки Мак-Коннелла — нормо- або гіперкінезія апікального сегмента ПШ за наявності гіпо- або

акінезії середніх і базальних сегментів ПШ, а також визначали індекс об'єму правого передсердя і Рсер ЛА за співвідношенням часу прискорення кровотоку в вихідному тракті ПШ до часу вигнання ПШ [10]. Діа-столічну функцію ПШ за співвідношенням швидкості деформації в ранню та пізню діастолу (Е/А) [9]. Показ-ники ЕхоКГ оцінювали на першу добу госпіталізації та на час виписки зі стаціонара (14-та — 21-ша доба).

Ультразвукове доплер-дослідження вен нижніх кінцівок проводили на апараті «S20Pro» (SonoScape, Китай) за стандартним протоколом. Оцінювали наяв-ність тромботичних мас, їх рівень і характер розміщен-ня у венах нижніх кінцівок [10].

МКТ-ангіографію ЛА проводили на комплек-сі SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Німеччи-на) за стандартним протоколом з використанням для внутрішньовенного контрастування томогексолу 350, 50 мл. Наявність ТЕЛА за даними МКТ-ангіографії ЛА визначали як знаходження дефектів контрастування, що частково та/або повністю перекривали просвіт хоча б однієї з гілок легеневої артерії. Проводили кількісну

оцінку розмірів легеневого стовбура та легених арте-рій і характеру поширеності ураження гілок легених артерій [11, 12].

Усі пацієнти з ТЕЛА отримували терапію згідно з рекомендаціями ESC 2019 [11]. Тромболітичну терапію (ТЛТ) провели 27 (93,1 %) пацієнтам з ТЕЛА високо-го ризику. З них у 12 (44,4 %) тромболітичним агентом була стрептокіназа, у 15 (55,6 %) застосували актилізе. Після проведення ТЛТ хворі отримували еноксапарин протягом 5 діб, потім призначали антикоагулянтну терапію: ривароксабан, апіксабан, дабігатран (за схе-мами згідно з рекомендаціями), варфарин (на тлі вве-дення еноксапарину на другу добу після ТЛТ), або па-цієнти продовжували отримувати еноксапарин.

Пацієнтам, яким не проводилася ТЛТ, згідно з ре-комендаціями одразу призначали ривароксабан, або апіксабан, або дабігатран через 8 діб після введення еноксапарину, або варфарин на тлі введення енокса-парину у дозі 1 мг/кг двічі на добу до досягнення ці-льового значення міжнародного нормалізованого від-ношення [11].

Таблиця 2. Клініко-анамнестична характеристика обстежених груп хворих на ТЕЛА

Показник	I група (n = 29)	II група (n = 30)	P
Середній вік, роки (M ± σ)	65,69 ± 14,99	66,97 ± 12,07	0,719
Чоловіки, n (%)	13 (44,8)	17 (56,7)	0,363
Жінки, n (%)	16 (55,2)	13 (43,3)	
Чинники ризику розвитку ВТЕ			
Перелом шийки стегна або нижньої кінцівки у попередні 3 місяці, n (%)	0	1 (3,3)	0,517
Велика травма у попередні 3 місяці, n (%)	2 (6,9)	2 (6,7)	0,681
Венозний тромбоз або емболія в анамнезі, n (%)	5 (17,2)	4 (13,3)	0,478
Травма спинного мозку, n (%)	0	1 (3,3)	0,517
Хіміотерапія, n (%)	1 (3,4)	3 (10,0)	0,319
Хронічна дихальна недостатність, n (%)	1 (3,4)	2 (2,9)	0,513
Застійна серцева недостатність, n (%)	1 (3,4)	2 (2,9)	0,513
Злоякісна пухлина, n (%)	4 (13,8)	8 (26,7)	0,183
Тромбоз глибоких вен, n (%)	8 (27,6)	9 (30,0)	0,934
Варикозно розширені вени, n (%)	15 (51,7)	12 (40,0)	0,366
Тромбофілія, n (%)	0	1 (3,3)	0,517
Ожиріння, n (%)	8 (27,6)	7 (23,3)	0,939
Супутня патологія			
Гіпертонічна хвороба, n (%)	20 (68,9)	25 (83,3)	0,195
Ішемічна хвороба серця, n (%)	9 (31,0)	9 (30,0)	0,844
Цукровий діабет, n (%)	3 (10,3)	3 (10,0)	0,648
Ризик ТЕЛА			
Ризик високий, n (%)	13 (44,8)	16 (53,3)	0,514
Ризик помірно високий, n (%)	16 (55,2)	14 (46,7)	
Індекс PESI (для пацієнтів помірно високого ризику)			
Клас III, n (%)	5 (17,2)	4 (13,3)	0,596
Клас IV, n (%)	6 (20,7)	5 (16,7)	0,610
Клас V, n (%)	5 (17,2)	5 (16,7)	0,550

Методом конвертів обстежені хворі були розподілені на дві групи. До I групи увійшло 29 пацієнтів, яким з першої по п'яту добу перебування у стаціонарі додатково до стандартної терапії призначали тіворель (42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину) виробництва компанії «Юрія-Фарм» за схемою: 100 мл готового розчину внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель/хв протягом 10–15 хв з можливим подальшим збільшенням швидкості до 30 крапель/хв. У II групу увійшло 30 хворих, які отримували стандартну терапію щодо лікування ТЕЛА.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013. При нормальному розподілі кількісні ознаки були наведені у вигляді середнє $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm \sigma$), для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона. Використовували уні-

мультиваріантний логістичний регресійний аналіз для визначення показників, що є предикторами дисфункції правого шлуночка через 14–21 день терапії. Оцінювали β -коефіцієнт, стандартну помилку, відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожного чинника.

Результати

Аналіз клініко-анамнестичних показників показав, що групи обстежених хворих на ТЕЛА були статистично порівнянними за віком, статтю, поширеністю чинників ризику венозного тромбоемболізму, наявністю супутньої патології (табл. 2). В обох групах однаковою була частка хворих високого та помірно високого ризику.

При аналізі результатів ЕхоКГ (табл. 3) під час включення в дослідження встановлено, що обидві групи обстежених хворих були статистично порівнянними за інструментальними показниками, в тому числі за Рсер в ЛА і показниками, що свідчать про наявну дис-

Таблиця 3. Показники ЕхоКГ в обстежених на ТЕЛА в динаміці лікування

Показник	I група (n = 29)			II група (n = 30)			
	До лікування	Після лікування	P ₁₋₂	До лікування	Після лікування	P ₃₋₄	P ₂₋₄
	1	2		3	4		
ЛП, см	4,23 $\pm$ 0,56	4,09 $\pm$ 0,79	0,4395	4,14 $\pm$ 0,54	4,11 $\pm$ 0,69	0,8519	0,9178
ПП, см	4,51 $\pm$ 1,04	3,48 $\pm$ 0,98	0,0002	4,49 $\pm$ 0,63	4,15 $\pm$ 0,65	0,0442	0,0001
КДРЛШ, см	4,83 $\pm$ 0,61	4,62 $\pm$ 0,86	0,2881	4,74 $\pm$ 0,70	4,59 $\pm$ 0,81	0,4164	0,8907
КСРЛШ, см	3,30 $\pm$ 0,91	3,02 $\pm$ 0,87	0,2361	3,37 $\pm$ 0,68	3,22 $\pm$ 0,89	0,4662	0,3688
ПШ, см	4,25 $\pm$ 1,31	3,21 $\pm$ 0,85	0,0007	4,28 $\pm$ 1,19	3,67 $\pm$ 0,86	0,0266	0,0434
ТМШПд, см	1,05 $\pm$ 0,15	1,09 $\pm$ 0,23	0,4361	1,05 $\pm$ 0,12	1,06 $\pm$ 0,24	0,8390	0,6261
ТЗСЛШд, см	1,01 $\pm$ 0,10	1,02 $\pm$ 0,36	0,8859	1,04 $\pm$ 0,11	1,03 $\pm$ 0,31	0,8683	0,9093
ФВ, %	58,22 $\pm$ 8,24	58,64 $\pm$ 7,69	0,8417	57,05 $\pm$ 10,06	58,59 $\pm$ 9,75	0,5495	0,9827
Рсер ЛА, мм рт.ст.	43,36 $\pm$ 13,58	36,79 $\pm$ 10,56	0,0422	42,43 $\pm$ 10,14	36,52 $\pm$ 11,28	0,0389	0,9248
Е/А ПШ	1,05 $\pm$ 0,24	1,08 $\pm$ 0,36	0,7103	1,13 $\pm$ 0,37	1,14 $\pm$ 0,41	0,9213	0,5532
Індекс V ПП, мл/м ²	34,04 $\pm$ 15,22	25,36 $\pm$ 9,68	0,0122	34,73 $\pm$ 7,26	30,46 $\pm$ 8,54	0,0360	0,0360

Таблиця 4. Чинники, що впливають на відновлення розміру правого шлуночка у хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику через 14–21 день терапії

Показник	Залежна складова: ПШ < 3 см							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 31,05$; P = 0,0001)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 29,26$; P < 0,0001)			
	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
Вік, роки	–0,0915	0,91	0,819–1,017	0,0975	–	–	–	–
Гіпертонічна хвороба, n (%)	–1,4003	0,25	0,007–8,609	0,4398	–	–	–	–
Рсер ЛА, мм рт.ст.	0,1273	1,14	1,011–1,276	0,0321	0,1008	1,11	1,009–1,213	0,0322
Ожиріння, n (%)	–0,1202	1,13	0,015–81,818	0,9561	–	–	–	–
Тіворель, n (%)	–1,8784	0,15	0,009–2,668	0,1979	–2,4142	0,089	0,0089–0,9021	0,0406
ПП, см	1,9432	6,98	0,683–71,353	0,1013	2,3502	10,49	1,2582–87,4264	0,0298
Цукровий діабет, n (%)	–0,4240	0,65	0,064–6,661	0,1481	–	–	–	–
ФВ, %	–0,0697	0,65	0,829–1,049	0,2455	–	–	–	–

функцію ПШ (розмір ПШ, індекс V ПП), яка, за даними літератури, корелює з несприятливим короткотерміновим і віддаленим прогнозом у хворих на гостру ТЕЛА [12, 13].

За даними ЕхоКГ, через 14–21 день терапії в обох групах обстежених хворих на ТЕЛА відбулися позитивні зміни показників, що свідчать про функцію ПШ: вірогідно зменшилися розмір та індекс V ПП, розмір ПШ а також Рсер ЛА ($p < 0,05$).

У I групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували тіворель, наприкінці періоду спостереження відбулися більш виражені зміни означених показників ЕхоКГ: розмір ПП становив $3,48 \pm 0,98$ см і був вірогідно нижчим, ніж у II групі ($4,15 \pm 0,65$ см), $p = 0,00001$; індекс V ПП — $25,36 \pm 9,68$ мл/м² та $30,46 \pm 8,54$ мл/м² відповідно, $p = 0,0360$; розмір — ПШ $3,21 \pm 0,85$ см та $3,67 \pm 0,86$ см, $p = 0,0434$.

При аналізі отриманих даних встановлено, що у 23 (79,3 %) пацієнтів I групи та у 17 (56,7 %) II групи ($p = 0,01$) через 14–21 день терапії розмір ПШ становив $\leq 3,0$ см, що відповідає нормальним значенням показника. З огляду на це нами було проведено унітарний мультиваріантний логістичний регресійний аналіз впливу чинників, що досліджувалися, на відновлення розміру ПШ в обстежених хворих на ТЕЛА за означений період спостереження (табл. 4).

Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз показав, що Рсер ЛА ($p = 0,0322$) і розмір ПП ($p = 0,0298$) до лікування, а також включення у схему стандартної антикоагулянтної терапії інфузій препарату тіворель ($p = 0,0406$) залишилися незалежними чинниками щодо зменшення розміру ПШ ≤ 3 см у хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику протягом 14–21 доби.

Обговорення

Можливим поясненням отриманих нами даних щодо позитивного впливу аргініну на відновлення функції ПШ у хворих на гостру ТЕЛА є доведений в експериментальних і клінічних роботах вплив препарату на активність гуанілатциклази і підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату в ендотелії судин, а також пригнічення синтезу АДМА — потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу [14, 15]. Ще одним із можливих сприятливих механізмів дії аргініну є пригнічення активації та адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин завдяки зниженню синтезу протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1 і, як наслідок, запобігання утворенню ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладком'язових клітин судинної стінки [16].

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що у 43,3 % пацієнтів з ТЕЛА високого та помірного високого ризику через 14–21 день на тлі стандартної терапії за даними ЕхоКГ зберігаються ознаки дисфункції ПШ. Включення до схеми терапії у гострому періоді ТЕЛА інфузій препарату тіворель сприяє кращому відновленню функції ПШ, про що свідчать результати мультиваріантного лінійного регресійного аналізу.

Висновки

1. У 43,3 % хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику через 14–21 день стандартної антикоагулянтної терапії за даними ЕхоКГ зберігаються зміни показників, що свідчать про дисфункцію правого шлуночка.

2. За даними мультиваріантного регресійного логістичного аналізу, незалежними чинниками, які пов'язані з відновленням функції правого шлуночка у хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику протягом 14–21 діб, є Рсер ЛА, розмір ПП та призначення до стандартної терапії препарату тіворель ($p < 0,05$).

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування.

Внесок авторів: концепція і дизайн дослідження — В.Й. Целуйко; збір матеріалу — С.М. Сухова, О.В. Радченко; опрацювання матеріалу — С.М. Сухова, О.В. Радченко; статистичне опрацювання даних — Л.М. Яковлева, написання тексту — Л.М. Яковлева; редагування тексту — В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева.

Список літератури

1. Agnelli G., Anderson F., Arcelus J., Bergqvist D., Brecht J., Greer I. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thrombosis And Haemostasis*. 2007. 98(10). 756–764. <https://doi.org/10.1160/th07-03-0212>
2. Benjamin E., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M., Calaway C., Carson A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019. 139(10). e56–e528. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000659>
3. Cho J.H., Kutti S.G., Kim S.H., Kaw R., Abburi T., Irfan A., Kocheril A.G. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014. 14. 64–73. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-64>
4. Burrowes K.S., Clark A.R., Tawhai M.H. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulmonary Circulation*. 2011. 1(3). 365–376. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.87302>
5. Heit J. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*. 2008. 28(3). 370–372. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.108.162545>
6. Kempny A., McCabe C., Dimopoulos K., Price L., Wilde M., Limbrey R. et al. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *International Journal of Cardiology*. 2019. 277. 229–234. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.001>
7. Potočnjak I., Radulović B., Degoricija V., Trbušić M., Pregartner G., Berghold A. et al. Serum concentrations of asymmetric and symmetric dimethylarginine are associated with mortality in acute heart failure patients. *International journal of cardiology*. 2018. 261. 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.037>

8. Klinger J.R., Kadowitz P.J. The Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Vascular Disease. *The American journal of cardiology*. 2017. 120(8S). S71-S79. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.012>
9. Kiran G., Chandrasekhar P., Ali S. Association between 2D echocardiographic right atrial volume to left atrial volume (RAV/LAV) ratio and in-hospital prognosis in thrombolysed acute pulmonary thromboembolism patients. *Indian Heart Journal*. 2020. 72(6). 610-613. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.09.008>
10. Jiménez D., Bikdeli B., Barrios D., Quezada A., del Toro J., Vidal G. et al. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology*. 2018. 269. 327-333. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.059>
11. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G., Harjola V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019. 41(4). 543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
12. Zhao G., Zhang H., Wang Yi., Gao X. et al. Effects of levocarnitine on cardiac function, urinary albumin, hs-CRP, BNP, and troponin in patients with coronary heart disease and heart failure. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2020. 61. 99-102. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.08.006>
13. Laporte S., Mismetti P., Décousus H., Uresandi F., Otero R., Lobo J., Monreal M. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2008. 117(13). 1711-1716. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.726232>
14. Atzler D., Cracowski J.L., Cordts K., Böger R.H., Humbert M., Schwedhelm E. Homoarginine predicts mortality in treatment-naïve patients with pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology*. 2016. 217. 12-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.161>
15. Rodionov R.N., Begmatov H., Jarzebska N., Patel K., Mills M.T., Ghani Z. et al. Homoarginine Supplementation Prevents Left Ventricular Dilatation and Preserves Systolic Function in a Model of Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019. 8(14). e012486. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012486>
16. Sandqvist A., Schneede J., Kylhammar D., Henrohn D., Lundgren J., Hedeland M. et al. Plasma L-arginine levels distinguish pulmonary arterial hypertension from left ventricular systolic dysfunction. *Heart and vessels*. 2018. 33(3). 255-263. <https://doi.org/10.1007/s00380-017-1055-7>

Отримано/Received 08.11.2021

Рецензовано/Revised 22.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2021 ■

Information about authors

Vira Tseluyko, MD, PhD, Professor, Honored leader of science and technics of Ukraine, Head of the Department of cardiology and functional diagnostics, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: viratseluyko@ukr.net

Larysa Yakovleva, MD, Professor of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: larysa-yakovleva@ukr.net

Svitlana Sukhova, PhD, Medical Director of CNE "City Clinical Hospital 8" KCC, Assistant Professor of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: svitlanasukhova@gmail.com

Olha Radchenko, PhD, Assistant Professor of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: olharad4enko@ukr.net

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

Information about funding. The study does not have any additional funding.

Authors' contribution: V.Y. Tseluyko — concept and design of research; S.M. Sukhova, O.V. Radchenko — collection and processing of material; L.M. Yakovleva — statistical data processing, writing the text; V.Y. Tseluyko, L.M. Yakovleva — text editing.

V.Y. Tseluyko¹, L.M. Yakovleva¹, S.M. Sukhova², O.V. Radchenko¹

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

² MNPE "City Clinical Hospital 8" of KhCC, Kharkiv, Ukraine

Factors related to the improvement of the right ventricular function in patients with pulmonary embolism at short-term follow-up

Abstract. Background. The purpose was to study the possible influence of Tivorel on the improvement of the right ventricular (RV) function in patients with acute pulmonary embolism (PE). **Materials and methods.** The study was conducted between September 1, 2019 and December 31, 2020 at the premises of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital 8" of Kharkiv City Council. The analysis included 59 patients with RV dysfunction and PE, their average age was 66.34 ± 13.48 years. Twenty-nine (49.2 %) patients were at high risk and 30 (50.8 %) at moderate-to-high risk. All individuals with PE were treated with anticoagulants according to 2019 European Society of Cardiology guidelines. Patients were divided into 2 groups using the envelope method. Group 1 (29 people) were prescribed Tivorel (42 mg of arginine hydrochloride and 20 mg of levocarnitine) manufactured by Yuria-Pharm company — 100 ml intravenously during the first five days of hospital stay, in addition to the standard therapy. Group 2 (30 patients) received the standard PE treatment. **Results.** According to the

cardiac ultrasound results, patients with PE had an improvement of right ventricular function parameters: a significant decrease in right atrial size and volume index, RV size and mean pulmonary artery pressure ($p < 0.05$). By the end of the observation period, the number of patients in group I whose RV size became < 3.0 cm was 23 (79.3 %) that was significantly higher than in group II — 17 (56.7 %) people, $p = 0.01$. **Conclusions.** 43.3 % of patients at high and moderate-to-high risk of PE have ultrasonic signs of RV dysfunction after 14–21 days of standard anticoagulation therapy. According to the multivariate regression logistic analysis results, independent factors related to the normalization of RV function in patients with high and moderate-to-high risk of PE after 14–21 days are: mean pulmonary artery pressure, right atrial size and prescription of Tivorel infusions in addition to the standard therapy ($p < 0.05$).

Keywords: pulmonary embolism; arginine; short-term prognosis; anticoagulant therapy

Храмцов Д.М.^{1,2}, Сердюк Ф.М.³, Ворохта Ю.М.^{1,2,4}¹ Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, м. Миколаїв, Україна² МЦ «Експерт Хелс», м. Одеса, Україна³ Служба екстреної медицини Каліфорнії, США, ТОВ «First Aid FAST»⁴ Одеський міжнародний медичний університет, м. Одеса, Україна

Сертифікація працівників реабілітаційних центрів за сучасними стандартами першої допомоги на основі досвіду FAST

Резюме. *Актуальність.* В умовах надання реабілітаційної допомоги нерідко виникають ситуації, коли подальше продовження тренування є небажаним або небезпечним для життя. У цих умовах дуже важливим є те, наскільки персонал медичної установи володіє навичками надання першої допомоги. *Метою дослідження* була оцінка впливу сертифікації персоналу реабілітаційного центру на якість медичних послуг. *Матеріали та методи.* Дослідження виконано на базі МЦ «Експерт Хелс» (м. Одеса) та клінічних баз Чорноморського національного університету ім. Петра Могили. Проведений ретроспективний аналіз частоти випадків невиконання індивідуальної програми реабілітації (ІПР) та рівня задоволеності наданим обсягом послуг, а також проспективне спостереження за дотриманням стандартів якості й частоти випадків надання першої невідкладної допомоги після завершення сертифікації. Додатково виконано анкетування персоналу щодо рівня компетенції у наданні першої допомоги на робочому місці. Статистична обробка проведена методами дисперсійного аналізу з використанням стандартних пакетів програмного забезпечення MS Excel (Microsoft Inc., США). *Результати.* Ретроспективний аналіз не виявив суттєвих порушень принципів безпеки при наданні реабілітаційної допомоги до сертифікації персоналу за FAST. Частота виявлення випадків неналежного виконання ІПР не перевищувала 6,8 % (5 випадків із 74 проаналізованих). Після проведення тренінгу зменшилася кількість випадків невідповідності ІПР (на 50 %), значно зросли показники вмотивованості (на 55 %) та впевненості у своїх компетенціях (на 70 %). *Висновки.* Сертифікація персоналу реабілітаційних центрів за сучасними стандартами першої допомоги сприяє підвищенню вмотивованості та впевненості у своїх компетенціях. Доцільне широке впровадження навчання персоналу реабілітаційних центрів основним навичкам надання першої невідкладної допомоги на рівні світових стандартів. **Ключові слова:** перша невідкладна допомога; медична реабілітація; сертифікація; безпека життєдіяльності

Вступ

Перша допомога — це невідкладні дії очевидця раптового погіршення здоров'я або травми [1–3] для збереження життя, запобігання погіршенню стану або сприяння одужанню постраждалого. Перша допомога охоплює оцінку рятувальником загроз для власної безпеки, підтримку життєдіяльності постраждалих, які знаходяться у тяжкому стані, наприклад виконання серцево-легеневої реанімації під час очікування швидкої допомоги.

Окрім порятунку життя постраждалих у тяжкому стані, перша допомога здатна забезпечити повне лікування незначних станів, таких як порізи і опіки першого ступеня. Надавати першу допомогу можуть як медичні працівники, так і люди без медичної освіти.

Існує багато ситуацій, що вимагають надання першої допомоги [1, 2]. Необхідність поширення практики надання першої допомоги пояснюється тим, що смерть мозку при раптовій зупинці серця (РЗС) настає

за 5–7 хвилин. При цьому середній час прибуття швидкої допомоги в Україні становить 10 хвилин [4]. Таким чином, виживання постраждалих від РЗС у позалікарняних умовах можливе тільки за умов своєчасного надання допомоги. Згідно з матеріалами Американської асоціації серця, на РЗС припадає близько 15 % усіх смертей [5].

Для забезпечення своєчасного надання допомоги такі країни, як США, Німеччина, Польща, Ізраїль, Франція, розробили законодавчі, нормативні чи академічні інструкції, рекомендації або вказівки, що визначають мінімальну систему та правила надання першої допомоги представниками різних професій і соціальних груп [3].

Такі інструкції можуть охоплювати порядок проходження підготовки, вимоги до аптек і рятувального обладнання, що буде доступне на робочому місці (наприклад, автоматичного зовнішнього дефібрилятора), плани надання спеціалізованої допомоги та організації надання першої допомоги при екстрених ситуаціях, що відбуваються на публічних заходах, або обов'язкове навчання першої допомоги у школах та інших навчальних закладах.

Зазначимо, що ефективне надання першої допомоги в окремих випадках не вимагає наявності спеціального обладнання. Дослідження надання домедичної допомоги при теракті на марафоні в м. Бостоні (США) ілюструє ефективність використання імпровізованих турнікетів (джгутів) для зупинки кровотечі [6].

Медична реабілітація — це галузь медицини, що спрямована на підвищення та відновлення функціональних здібностей та якості життя людей з фізичними вадами чи інвалідністю [4, 5].

Основна мета фізичної медицини та реабілітаційного лікування — допомогти людині оптимально функціонувати в межах обмежень, що накладають на неї інвалідизуючі порушення або процес захворювання, від якого не існує відомого лікування. Акцент робиться не на повному відновленні до попереднього рівня функцій, а на оптимізації якості життя тих, хто не може досягти повного відновлення.

Для координації догляду за пацієнтами підкреслюється командний підхід до хронічних захворювань. Комплексну реабілітацію забезпечують фахівці в цій галузі, які виконують роль фасилітаторів, керівників команд і медичних експертів для реабілітації [4].

В умовах надання реабілітаційної допомоги є значний ризик виникнення ситуації, коли подальше продовження тренування є небажаним або небезпечним для життя [7–9]. У цих умовах дуже важливим є те, наскільки персонал медичної установи володіє навичками надання першої допомоги.

Сертифікація за сучасними стандартами першої допомоги [10] є одним із найбільш надійних засобів щодо профілактики небажаних ускладнень у хворих, однак на теренах України та інших країн пострадянського простору вона поширена мало.

Метою дослідження була оцінка впливу сертифікації персоналу реабілітаційного центру на якість медичних послуг.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі МЦ «Експерт Хелс» (м. Одеса) та клінічних баз Чорноморського національного університету ім. Петра Могили. Проведений ретроспективний аналіз частоти випадків невиконання індивідуальної програми реабілітації (ІПР) та рівня задоволеності наданим обсягом послуг, а також проспективне спостереження за дотриманням стандартів якості й частоти випадків надання першої невідкладної допомоги після завершення сертифікації. Додатково виконано анкетування персоналу щодо рівня компетенції у наданні першої допомоги на робочому місці [11].

Статистична обробка проведена методами дисперсійного аналізу з використанням стандартних пакетів програмного забезпечення MS Excel (Microsoft Inc., США) [12].

Результати та обговорення

Як показали дослідження, у цілому ретроспективний аналіз не виявив суттєвих порушень принципів безпеки при наданні реабілітаційної допомоги до сертифікації за сучасними стандартами першої допомоги. Частота виявлення випадків неналежного виконання ІПР не перевищувала 6,8 % (5 випадків із 74 проаналізованих). Причинами були недостатній комплаєнс з боку пацієнта, а в одному випадку — поява ознак бронхіальної обструкції (A16). Пацієнти в цілому були задоволені рівнем наданих послуг, але працівники відзначали недостатню впевненість у своїх знаннях та навичках щодо надання першої невідкладної допомоги.

У травні 2021 року всі працівники пройшли груповий тренінг з надання першої невідкладної допомоги із сертифікацією за сучасними стандартами першої допомоги. Дана програма проводиться українською компанією FAST згідно із спільними протоколами АНА та Червоного Хреста. Аналогічні програми проводяться іншими приватними компаніями та міжнародними організаціями, що опікуються питаннями охорони здоров'я.

Після проведення тренінгу зменшилася кількість випадків невідповідності ІПР (на 50 %), значно зросли показники вмотивованості (на 55 %) та впевненості у своїх компетенціях (на 70 %). Випадків, що підпадають під категорії червоних або жовтих прапорців, упродовж спостереження не було.

Висновки

1. Сертифікація персоналу реабілітаційних центрів за сучасними стандартами першої допомоги сприяє підвищенню вмотивованості та впевненості у своїх компетенціях.

2. Доцільне широке впровадження навчання персоналу реабілітаційних центрів основним навичкам надання першої невідкладної допомоги на рівні світових стандартів.

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

Список літератури

1. Dieck-Assad G., González Peña O.I., Rodríguez-Delgado J.M. Evaluation of Emergency First Response's Competency in Undergraduate College Students: Enhancing Sustainable Medical Education in the Community for Work Occupational Safety. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021 Jul 23. 18(15). 7814. doi: 10.3390/ijerph18157814. PMID: 34360107; PMCID: PMC8345564.
2. McLure M., Macneil F., Wood F.M., Cuttle L., Eastwood K., Bray J., Tracy L.M. A Rapid Review of Burns First Aid Guidelines: Is There Consistency Across International Guidelines? *Cureus*. 2021 Jun 20. 13(6). e15779. doi: 10.7759/cureus.15779. PMID: 34295589; PMCID: PMC8291991.
3. Zideman D.A., Singletary E.M., Borra V., Cassan P., Cimpoesu C.D., De Buck E., Djärv T., Handley A.J., Klaassen B., Meyran D., Oliver E., Poole K. European Resuscitation Council Guidelines 2021: First aid. *Resuscitation*. 2021 Apr. 161. 270-290. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.013. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33773828.
4. Meghoo C.A., Gaievskiy S., Linchevskyy O., Oommen B., Stetsenko K. Prehospital response to respiratory distress by the public ambulance system in a Ukrainian city. *World J. Emerg. Med*. 2019. 10(1). 42-45. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2019.01.006. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6264978
5. Hayashi M., Shimizu W., Albert C.M. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ. Res*. 2015 Jun 5. 116(12). 1887-906. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521. PMID: 26044246; PMCID: PMC4929621. https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.116.304521
6. King D.R., Larentzakis A., Ramly E.P.; Boston Trauma Collaborative. Tourniquet use at the Boston Marathon bombing: Lost in translation. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2015 Mar. 78(3). 594-9. doi: 10.1097/TA.0000000000000561. PMID: 25710432. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710432
7. Ferguson F.C., Morison S., Ryan C.G. Physiotherapists' understanding of red flags for back pain. *Musculoskeletal Care*. 2015 Mar. 13(1). 42-50. doi: 10.1002/msc.1079. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24965065.
8. Vaz L.O., Almeida J.C., Froes K.S.D.S.O., Dias C., Pinto E.B., Oliveira-Filho J. Effects of inspiratory muscle training on walking capacity of individuals after stroke: A double-blind randomized trial. *Clin. Rehabil*. 2021 Sep. 35(9). 1247-1256. doi: 10.1177/0269215521999591. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33706569.
9. Ladeira C.E. Physical therapy clinical specialization and management of red and yellow flags in patients with low back pain in the United States. *J. Man. Manip. Ther*. 2018 May. 26(2). 66-77. doi: 10.1080/10669817.2017.1390652. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29686480; PMCID: PMC5901428.
10. Програма сертифікації FAST. Електронний ресурс. Режим доступу: https://actfast.pro
11. Sekendiz B., Gass G., Norton K., Finch C.F. Cardiac emergency preparedness in health/fitness facilities in Australia. *Phys. Sportsmed*. 2014 Nov. 42(4). 14-9. doi: 10.3810/psm.2014.11.2087. PMID: 25419884.
12. Сагайдак-Нікітюк Р.В., Мороз С.Г. Медична статистика. Харків: Точка, 2016. 99 с.

Отримано/Received 10.11.2021

Рецензовано/Revised 23.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 29.11.2021 ■

Information about authors

Khramtsov Denis, MD, PhD, Associate Professor of Therapeutic Disciplines, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine; contact phone: +38 (097) 067-11-11; e-mail: dionis_hr@live.ru; https://orcid.org/0000-0002-5289-5542

Serdyuk Fedir, CEO, FAST, Odesa, Ukraine; e-mail: f@actfast.pro; https://orcid.org/0000-0003-4979-2128

Vorokhta Yuri, MD, PhD, Associate Professor of Therapeutic Disciplines, Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine; contact phone: +38 (048) 700-23-84; e-mail: yuri.vorokhta@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8390-4261

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

D.M. Khramtsov^{1,2}, F.M. Serdyuk³, Yu.M. Vorokhta^{1,2,4}

¹ Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

² MC "Expert Health", Odesa, Ukraine

³ TECC California Emergency Medicine Service, LLC First Aid FAST

⁴ Odesa International Medical University, Odesa, Ukraine

Certification of rehabilitation center employees according to modern first aid standards based on FAST experience

Abstract. Background. In the context of rehabilitation care, there are often situations when further training is undesirable or life-threatening. In these circumstances, it is very important to what extent the staff of the medical institution has the skills of first aid. The purpose of the study was to assess the impact of certification of rehabilitation center staff on the quality of medical services. **Materials and methods.** The study was conducted on the basis of MC "Expert Health" (Odesa) and clinical bases of Petro Mohyla Black Sea National University. There was performed a retrospective analysis of the frequency of non-compliance with the individual rehabilitation program (IRP) and the level of satisfaction with the volume of provided services, as well as prospective monitoring of compliance with quality standards and the frequency of first aid after certification. In addition, a survey of staff on the level of competence in providing first aid in the workplace was conducted. Statistical processing was per-

formed by methods of analysis of variance using standard software packages MS Excel (Microsoft Inc., USA). **Results.** A retrospective analysis did not reveal significant violations of safety principles in the provision of rehabilitation assistance before FAST personnel certification. The frequency of detection of cases of improper implementation of IRP did not exceed 6.8 % (5 cases out of 74 analyzed). After the training, the number of cases of non-compliance with the IRP decreased (by 50 %), the indicators of motivation and confidence in their competencies significantly increased (by 55 and 70 %, respectively). **Conclusions.** Certification of rehabilitation center staff according to modern first aid standards helps to increase motivation and confidence in their competencies. Extensive implementation of training of rehabilitation center staff in basic skills of first aid at the level of world standards is expedient.

Keywords: first aid; medical rehabilitation; certification; life safety

УДК 614.8.013

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1459>

Льовкін О.А.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Навчання школярів базової серцево-легеневої реанімації: трирічне проспективне когортне дослідження

Резюме. Актуальність. У країнах Європи щодня вмирають від раптової серцевої смерті близько 2500 осіб. Більшість смертельних випадків виникли на вулиці, у громадських закладах, тому що ніхто зі свідків не вмів адекватно надати екстрену домедичну допомогу. Тому всі групи суспільства повинні навчатися надання домедичної допомоги. Тому практичні та соціальні навички необхідно розвивати на ранніх етапах навчання, починаючи зі школярів. **Мета цієї роботи** — провести аналіз трирічного проспективного когортного дослідження навчання школярів Запорізького багатoproфільного ліцею № 99 базової серцево-легеневої реанімації. **Матеріали та методи.** У проспективному когортному дослідженні брали участь 300 школярів 7–10-х класів за 2016–2019 навчальні роки. Методичною радою ліцею № 99 спільно з кафедрою медицини катастроф, військової медицини Запорізького державного медичного університету була розроблена та затверджена робоча програма «Базова підтримка життєдіяльності»; був створений навчально-тренувальний клас із необхідним оснащенням та зібрана команда сертифікованих інструкторів для проведення симуляційних тренінгів зі школярами. Рівень практичних навичок школярів оцінювався за допомогою створеного протоколу та чек-листів. Статистичний аналіз даних передбачав методи описової статистики. Величини, що мали розподілення, відмінне від нормального, надані у вигляді медіани (нижній квартиль; верхній квартиль). Аналіз кількісних величин проведений за допомогою U-критерію Манна — Уїтні, якісні бінарні ознаки порівнювались із використанням критерію χ^2 з поправкою Єйтса, точного тесту Фішера. В усіх процедурах критичний рівень значимості p приймали за 0,05. Обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 10.0. **Результати.** Дані дослідження свідчать, що рівень практичних навичок школярів, які проходили симуляційне навчання за програмою «Базова підтримка життєдіяльності» (5,5 години навчання), був вище (16,5 (14; 18)) від рівня практичних навичок школярів, які отримали класичне навчання за програмою «Захист Вітчизни» (60 годин навчання) (8,6 (6; 10)) ($p = 0,001$). Також було доведено, що вікових та гендерних різниць між рівнем практичних навичок школярів 7–10-х класів, які пройшли симуляційне навчання за програмою «Базова підтримка життєдіяльності», не існує ($p > 0,05$). Також під час дослідження були отримані дані, що рівень практичних навичок роботи з тренувальним автоматичним зовнішнім дефібрилятором школярів 7–10-х класів, які пройшли симуляційне навчання за програмою «Базова підтримка життєдіяльності», був високим (від 76,6 до 96,2 %).

Ключові слова: симуляційне навчання; екстрена домедична допомога

Вступ

У країнах Європи щодня вмирають від раптової серцевої смерті близько 2500 осіб. 60–90 % випадків виникають у неклінічних умовах [1]. Більшість смертельних випадків відбувалися під час занять аматорським спортом, на вулиці, у шкільних закладах, тому що ніхто з людей, які опинилися в цей момент поруч, не вмів

надавати екстрену домедичну допомогу (ЕДД). Також треба враховувати, що після раптової зупинки серця мозок може вижити тільки протягом 3–5 хвилин без кисню, а це набагато менше часу, ніж потрібно службам екстреної медичної допомоги, щоб прибути майже у всіх випадках. Таким чином, поліпшення виживання постраждалих не може бути досягнуто виключно

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Льовкін Олег Анатолійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна; e-mail: levkin03@ukr.net; контактний тел.: +38 (097) 121-67-04.

For correspondence: Oleg Lyovkin, PhD, Associate Professor at the Department of disaster medicine, military medicine, anaesthesiology and intensive care, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky Ave., 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; e-mail: levkin03@ukr.net; phone +38 (097) 121-67-04.

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

за рахунок поліпшення професійної екстреної медичної допомоги. Повинні бути використані усі групи суспільства. Так, для досягнення статистично значимого збільшення результатів базової серцево-легеневої реанімації (СЛР) необхідно, щоб 15 % населення пройшли навчання. Але такої кількості неможливо досягти, пропонуючи тільки добровільні курси. Тому практичні та соціальні навички необхідно розвивати на ранніх етапах навчання, починаючи зі школярів [2–4]. Так, дослідження показали, що в школярів менш стриманий підхід до навчання базової СЛР [2–4]. Крім того, найсильнішим фактором, що перешкоджає прийняттю практичних заходів у реальній ситуації, є страх зробити помилки [2–4]. Цей аспект реалізації також може бути переданий набагато природніше і легко протягом шкільного часу. Відповіді на запитання в інструкції даються легше і точніше в більш молодому віці [2–4]. Більш сприятливе ставлення до навчання також відображається в тому, що практичні заняття можуть передаватися більш позитивно [2–4]. Включення навчання базової СЛР у суміжні шкільні предмети, такі як біологія, спорт або санітарна освіта, є значимим і можливим [2–4]. Країни, в яких базова СЛР була включена в освітні програми в школах, повідомляють про значно більш високий рівень рятування [2–4]. Таким чином, одним із найбільш важливих кроків у збільшенні рівня навичку з базової СЛР свідків є навчання школярів.

Мета роботи — провести аналіз трирічного проспективного когортного дослідження навчання школярів Запорізького багатопрофільного ліцею (ЗБЛ) № 99 базової СЛР.

Матеріали та методи

У проспективному когортному дослідженні брали участь 300 школярів 7–10-х класів ЗБЛ № 99 за 2016–2019 навчальні роки. Методичною радою ЗБЛ № 99 спільно з кафедрою медицини катастроф, військової медицини Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) була розроблена та затверджена робоча програма «Базова підтримка життєдіяльності» на під-

ставі типової програми, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2017 № 346 «Навчально-тренувальні програми трьох рівнів з підготовки осіб, які не мають медичної освіти, але за своїми службовими обов’язками повинні надавати домедичну допомогу». Відповідно до вимог експериментального навчання, на базі ЗБЛ № 99 був створений навчально-тренувальний клас із необхідним оснащенням та зібрана команда сертифікованих інструкторів (викладачі кафедри медицини катастроф, військової медицини ЗДМУ, інструктори — студенти ЗДМУ та інструктори — школярі ЗБЛ № 99) для проведення симуляційних тренінгів зі школярами. Рівень практичних навичок школярів із проведення базової СЛР оцінювався за допомогою протоколу, розробленого кафедрою медицини катастроф військової медицини ЗДМУ.

Статистичний аналіз даних проводився з використанням методів описової статистики. Величини, що мали розподілення, відмінне від нормального, надані у вигляді медіани (нижній квартиль; верхній квартиль). Аналіз кількісних величин проведений за допомогою U-критерію Манна — Уїтні, якісні бінарні ознаки порівнювались із використанням критерію χ^2 з поправкою Єйтса, точного тесту Фішера. В усіх процедурах критичний рівень значимості p приймали за 0,05. Обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 10.0.

Результати та їх обговорення

Для дослідження ефективності робочої програми «Базова підтримка життєдіяльності» були порівняні групи школярів 10-х класів, які навчалися за різними програмами. Так, першу групу (10Б) становили школярі 10-го класу, які пройшли симуляційне навчання за програмою «Базова підтримка життєдіяльності» (5,5 години навчання). Другу групу (10В) — школярі 10-го класу, які пройшли класичне навчання за програмою «Захист Вітчизни» (60 годин). Результати дослідження наведені в табл. 1.

Дані табл. 1 свідчать, що рівень практичних навичок школярів групи 10В був нижче за рівень практичних навичок школярів групи 10Б ($p = 0,001$). Учні групи

Таблиця 1. Порівняння груп за програмами навчання

Показник	Група 1 (10Б)	Група 2 (10В)	p
Рівень практичних навичок школярів, бали	16,5 (14; 18)	8,6 (6; 10)	0,001

Таблиця 2. Порівняння груп за віковими та гендерними відмінностями

Показник		Класи ЗБЛ № 99 ЗМРЗО				
		7-й	8-й	9-й	10-й	p
Рівень навичок, бали	Хл.	14,9 (12; 17)	14,9 (13; 17)	14,8 (11; 16)	17,8 (14; 18)	> 0,05
	Дівч.	15,0 (13; 17)	12,1 (10; 16)	16,8 (14; 17)	15,2 (14; 17)	> 0,05
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Таблиця 3. Дослідження ефективності роботи дітей із тренувальним АЗД, %

Показник	Класи ЗБЛ № 99 ЗМРЗО			
	7-й	8-й	9-й	10-й
Коректне включення	88,6 (81,3; 90,4)	90,2 (82,8; 92,8)	92,4 (86,8; 96,9)	94,1 (88,8; 96,2)
Дотримання інструкцій АЗД	76,6 (70,8; 77,8)	78,1 (74,4; 80,1)	86,1 (82,2; 88,8)	88,3 (82,8; 92,8)
Оцінити безпечність	88,1 (83,5; 93,8)	90,2 (82,8; 92,8)	92,2 (87,8; 96,8)	90,6 (82,4; 92,5)
Коректна дефібриляція	91,8 (86,8; 96,9)	92,3 (91,8; 92,9)	96,2 (94,4; 97,9)	96,1 (95,1; 96,9)

10В мали деякі теоретичні знання з надання ЕДД, але не змогли використати знання на практиці та надати допомогу «постраждалому». Учні групи 10Б ефективно використовували алгоритм із надання ЕДД та змогли оцінити критичний стан «постраждалого», розпочати проведення базової СЛР та використати автоматичний зовнішній дефібрилятор (АЗД).

Дані табл. 2 свідчать, що вікових та гендерних різниць у рівні практичних навичок школярів 7–10-х класів, які пройшли симуляційне навчання за програмою «Базова підтримка життєдіяльності», не було ($p > 0,05$).

Дані табл. 3 свідчать, що рівень практичних навичок роботи з тренувальним АЗД школярів 7–10-х класів ЗБЛ № 99, які пройшли симуляційне навчання з надання ЕДД за програмою «Базова підтримка життєдіяльності» (5,5 години навчання), був високим.

Висновки

1. Рівень практичних навичок школярів групи 10В був нижче за рівень практичних навичок школярів групи 10Б ($p = 0,001$). Це означає, що симуляційне навчання за програмою «Базова підтримка життєдіяльності» (5,5 години навчання) є більш ефективним, ніж класичне навчання за програмою «Захист Вітчизни» (60 годин).

2. Вікових та гендерних різниць у рівні практичних навичок школярів 7–10-х класів, які пройшли симуляційне навчання за програмою «Базова підтримка життєдіяльності», не було ($p > 0,05$). Це свідчить про те, що навчання за означеною програмою можна проводити із 7-го по 10-й класи без гендерного розподілу груп.

3. Рівень практичних навичок роботи з тренувальним АЗД школярів 7–10-х класів ЗБЛ № 99, які пройшли симуляційне навчання за програмою «Базова підтримка життєдіяльності», був високим (від 76,6 (70,8; 77,8) до 96,2 (94,4; 97,9) %). Це означає, що навчання за означеною програмою можна проводити з використанням тренувального АЗД.

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

Список літератури

1. Berdowski J., Berg R.A., Tijssen J.G. et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010. 81. 1479–87.
2. Bohn A., Van Aken H.K., Möllhoff T. et al. Teaching resuscitation in schools: annual tuition by trained teachers is effective starting at age 10. A four-year prospective cohort study. *Resuscitation*. 2012. 83. 619–25.
3. Cave D.M., Aufderheide T.P., Beeson J. et al. Importance and implementation of training in cardiopulmonary resuscitation and automated external defibrillation in schools: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2011. 123. 691–706.
4. Plant N., Taylor K. How best to teach CPR to schoolchildren: a systematic review. *Resuscitation*. 2013. 84. 415–421.

Отримано/Received 10.11.2021

Рецензовано/Revised 19.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 24.11.2021 ■

Information about author

Oleg Lyovkin, PhD, Associate Professor at the Department of disaster medicine, military medicine, anaesthesiology and intensive care, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: levkin03@ukr.net; phone +38 (097) 121-67-04.

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

O.A. Lyovkin

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Teaching basic cardiopulmonary resuscitation to schoolchildren: a three-year prospective cohort study

Abstract. Background. In Europe, about 2,500 people die of sudden cardiac attack every day. Most deaths occur on the streets, in public facilities, because none of the witnesses were able to adequately provide emergency first aid. Therefore, all groups in society should be trained in emergency first aid. Moreover, practical and social skills need to be developed in the early stages of learning, starting from school. The purpose of this work is to analyze a three-year prospective cohort study of teaching basic cardiopulmonary resuscitation to schoolchildren of Zaporizhzhia Lyceum No. 99. **Materials and methods.** A prospective cohort study involved 300 schoolchildren in grades 7–10 for the 2016–2019. The methodical council of Lyceum No. 99 together with the Department of Disaster Medicine and Military Medicine of Zaporizhzhia State Medical University developed and approved the work program “Basic cardiopulmonary resuscitation”; a training class with the necessary equipment was created, as well as a team of certified instructors to conduct simulation trainings with schoolchildren. The level of practical skills of schoolchildren was assessed using a protocol and checklists. Statistical analysis of data provided methods of descriptive statistics. Values that had a distribution different from normal

are given as the median (lower quartile; upper quartile). Quantitative analysis was performed using the Mann–Whitney U test, qualitative binary features were compared using the χ^2 test with the Yates correction, Fisher’s exact test. In all procedures, the critical significance level of p was equal to 0.05. Data processing was performed using Statistica 10.0 software package. **Results.** The data of the research show that the level of practical skills of schoolchildren who were trained by the program “Basic cardiopulmonary resuscitation” (5.5 hours of training) was higher (16.5 (14; 18)) than the level of practical skills of schoolchildren who were trained by classical program “Defense of the Fatherland” (60 hours of training) (8.6 (6; 10)), $p = 0.001$. It was also proved that there are no age and gender differences between the level of practical skills of schoolchildren in grades 7–10 who were trained by the program “Basic cardiopulmonary resuscitation” ($p > 0.05$). Also during the study, data were obtained that the level of practical skills of working with a training automatic external defibrillator for schoolchildren in grades 7–10 who were trained by the program “Basic cardiopulmonary resuscitation” was high (from 76.6 to 96.2 %).

Keywords: simulation training; emergency first aid

Концентрація амінотрансфераз у сироватці крові постраждалих із вогнепальними пораненнями

Резюме. *Актуальність.* У структурі сучасного травматизму все більшої актуальності набувають вогнепальні кульові та мінно-вибухові поранення. Вогнепальні поранення характеризуються важким перебігом із частим розвитком місцевих та загальних ускладнень, серед яких важливе місце посідає печінкова дисфункція, що найчастіше проявляється збільшенням маркерів цитолізу в плазмі крові — трансаміназемією. *Метою дослідження* було визначення діагностичного значення трансаміназемії у постраждалих із вогнепальними пораненнями. *Матеріали та методи.* Здійснено ретроспективний аналіз 373 історій хвороби військовослужбовців, поранених під час озброєного конфлікту на Сході України в 2014–2020 рр., які знаходились на стаціонарному лікуванні в Національному військово-медичному клінічному центрі та у військово-медичних клінічних центрах Північного, Південного, Східного регіонів Міністерства оборони України. Проаналізовано концентрацію аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у 1–2, 3–13 та на 14-ту добу і більше після травми. *Результати.* Установлено, що в постраждалих із вогнепальними пораненнями вже в 1-шу — 2-гу добу після травми майже у двох третинах випадків спостерігається збільшення концентрації амінотрансфераз. Через два тижні та більше значне підвищення рівня трансаміназ (більше 80 ОД/л) зберігається більш ніж у 40 % поранених. На всіх етапах дослідження більш значимо збільшувалась концентрація АСТ порівняно з концентрацією АЛТ. Коефіцієнт Де Рітіса в першому та другому періоді спостереження в більшості випадків був більше 1,3, а через два та більше тижнів після травми значно зростала кількість поранених із коефіцієнтом Де Рітіса менше 0,8. *Висновки.* 1. Трансаміназемія в постраждалих із вогнепальними пораненнями в посттравматичному періоді спостерігається майже в 75 % випадків. 2. Причиною трансаміназемії в поранених може бути ураження не тільки печінки, але й інших тканин, що були uszkodжені під час первинної травми або в результаті вторинних системних розладів. 3. Для інтерпретації трансаміназемії необхідно враховувати не тільки сам факт збільшення, але й локалізацію та особливості поранення, ступінь збільшення амінотрансфераз, їх співвідношення та динаміку в посттравматичному періоді, що потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: вогнепальні поранення; посттравматичний період; трансаміназемія; клінічне значення

Вступ

У військових конфліктах сучасності найбільш частою причиною смерті та важких травм є вогнепальні (кульові та мінно-вибухові) поранення, для яких характерні важкі, нерідко множинні та поєднані ушкодження [1–4]. Уражаючи фактори вогнепальної зброї спричиняють різноманітні гемодинамічні, ендокринні, метаболічні та імунні порушення, що призводять

до розвитку синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), наслідком якого є синдром поліорганної дисфункції (СПОД), що закономірно ускладнює перебіг важкої травми [2, 5–7].

Важливою складовою СПОД є печінкова дисфункція, ознаки якої виявляються в більшості постраждалих у результаті вогнепальних поранень. У структурі пролонгованого СПОД ознаки дисфункції печінки ви-

явлено у 84 % постраждалих [8]. Розвиток дисфункції печінки достовірно збільшував час перебування в лікарні травмованих пацієнтів незалежно від наявності патологічних змін у роботі інших органів, порушення функції нирок та органів дихання [9].

Вторинна патологія печінки в поранених характеризується відсутністю чіткої клінічної симптоматики. Основним методом діагностики є визначення біохімічних маркерів функціонального стану гепатоцитів. Проявом печінкової дисфункції в поранених та травмованих було збільшення концентрації АЛТ, АСТ, ЛФ та ЛДГ [10]. Але клінічне значення відхилень біохімічних показників як маркерів печінкової дисфункції у посттравматичному періоді досі оцінюється неоднозначно. Тому діагностика вторинних гепатопатій нерідко є запізнілою і визначення клінічної цінності маркерів печінкової функції залишається актуальною проблемою.

Мета дослідження — визначити діагностичне значення трансаміназ у постраждалих із вогнепальними пораненнями.

Матеріали та методи

Здійснено ретроспективний аналіз 373 історій хвороби військовослужбовців, поранених під час озброєного конфлікту на Сході України в 2014–2020 рр., які знаходились на стаціонарному лікуванні в Національному військово-медичному клінічному центрі (НВМКЦ) (клінічна база кафедри військової терапії та кафедри анестезіології і реаніматології Української військово-медичної академії) та у військово-медичних клінічних центрах Північного, Південного, Східного регіонів Міністерства оборони України. Критеріями включення в дослідження були: вогнепальне поранення як причина госпіталізації; термін спостереження у стаціонарі не менше 6 діб; наявність результатів динамічного клініко-лабораторного спостереження; можливість оцінки перебігу вогнепального поранення та результатів його лікування. Усі пацієнти, які увійшли в дослідження, були чоловіками та проходили військову службу на Сході України і брали участь у бойових діях, де отримали вогнепальні поранення.

Усі постраждалі обстежені лабораторно із застосуванням уніфікованих методів лабораторних досліджень на базі відділення лабораторної діагностики НВМКЦ. Дослідження концентрації АЛТ та АСТ здійснювали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора AU480 компанії Beckman Coulter (США). Визначали максимальне значення АЛТ та АСТ у 1-шу та 2-гу добу після травми (період гострої реак-

ції на травму), у 3–13-ту добу після травми (другий період травматичної хвороби — органної дисфункції, або ранніх проявів травматичної хвороби) та на 14-ту добу й більше після травми (третій період травматичної хвороби — пізніх проявів) — АЛТ₁, АЛТ₂, АЛТ₃ та АСТ₁, АСТ₂, АСТ₃ відповідно. У випадках збільшення концентрації амінотрансфераз розраховували коефіцієнт Де Рітіса (АСТ/АЛТ).

Додатково ці показники проаналізовано у вигляді інтервальної шкали залежно від величини зростання відносно верхньої границі нормальних значень: до 40 ОД/л — нормальне значення; 41–79 ОД/л — незначне збільшення (до 2 разів більше норми); 80–200 ОД/л (від 2 до 5 разів більше норми) — помірне збільшення; 201 та більше ОД/л (більш 5 разів від норми) — значне збільшення. Коефіцієнт Де Рітіса у вигляді інтервальної шкали: до 0,8; від 0,8 до 1,29 та від 1,3 та більше.

Отримані дані оброблено з урахуванням рекомендацій до медико-біологічних досліджень за допомогою пакета статистичних програм PSPP (вер. 1.4.1) (відкрита програма, що не потребує ліцензії). Розподіл даних визначали за критерієм Колмогорова — Смирнова. У зв'язку з невідповідністю даних нормальному розподілу кількісні показники описано медіаною (М) з 25-м (Q₂₅) та 75-м (Q₇₅) квантилем та для їх порівняння протягом спостереження застосовано непараметричні критерії (Уїлкоксона або Фрідмена). Для порівняння якісних показників (інтервальна шкала) застосовано критерій Фрідмена. Відмінності вважали значущими при ймовірності нульової гіпотези менше 5 % (p < 0,05).

Результати

Загалом концентрація АЛТ та АСТ у сироватці крові поранених мала дуже великий розкид значень (АЛТ — від 12,0 ОД/л до 1025,3 ОД/л; АСТ — від 8,0 ОД/л до 1975,1 ОД/л) та не відповідала нормальному розподілу (p < 0,001 за критерієм Колмогорова — Смирнова).

За результатами аналізу вмісту АЛТ та АСТ у відповідні терміни дослідження отримані наступні дані (табл. 1).

Найбільш великі значення АЛТ спостерігались у 3-тю — 13-ту добу після травми (другий період травматичної хвороби) з незначним зниженням на наступному етапі дослідження (різниця достовірна: p < 0,05 за критерієм Фрідмена). Концентрація АСТ значно збільшувалась у першому періоді травматичної хвороби, майже не змінювалась у другому періоді, але наближалась до нормальних показників через 14 та більше діб після травми (різниця достовірна: p < 0,001 за критерієм Фрідмена).

Таблиця 1. Уміст трансаміназ у сироватці крові поранених, М (Q₂₅; Q₇₅)

Показник	Термін дослідження		
	1-ша — 2-га доба (n = 373)	3-тя — 13-та доба (n = 233)	14-та доба та більше (n = 151)
АЛТ, ОД/л ¹	49,0 (32,3; 69,6)	54,7 (32,5; 81,0)	51,5 (30,9; 78,3)
АСТ, ОД/л ²	74,9 (47,5; 143,0)	74,2 (51,6; 161,0)	46,0 (28,0; 89,6)

Примітки: ¹ — різниця достовірна протягом спостереження (p < 0,05 за критерієм Фрідмена); ² — різниця достовірна протягом спостереження (p < 0,001 за критерієм Фрідмена).

Аналіз розподілу поранених залежно від концентрації АЛТ та АСТ у вигляді інтервальної шкали виявив наступне (табл. 2).

Протягом спостереження питома вага поранених із відхиленнями концентрації АЛТ та АСТ достовірно змінювалась ($p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно за критерієм Фрідмена). У 1-шу та 2-гу добу після травми вміст трансаміназ був підвищений у більшості випадків: концентрація АЛТ не виходила за межі норми лише у 33,2 % випадків, АСТ — 24,9 % випадків. Незначне зростання вмісту АЛТ спостерігалось в 46,1 % поранених, АСТ — у 33,5 % поранених. Питома вага поранених із концентрацією АЛТ від 80 ОД/л у 1-шу та 2-гу добу після травми становила 20,6 %, АСТ — 41,5 %. У другому періоді травматичної хвороби зростає питома вага поранених із вмістом АЛТ більше 80 ОД/л до 27,5 % та вмістом АСТ більше 80 ОД/л — до 46 %. Через 14 та більше діб після травми питома вага пацієнтів із АЛТ більше 80 ОД/л незначно зменшилась (до 22,5 %), з концентрацією АСТ більше 80 ОД/л — зменшилась

до 28,4 %. Це свідчить про те, що протягом двох тижнів після травми більш часто та більш значно зростає концентрація АСТ, що нормалізується через 14 та більше діб після травми.

Для уточнення виявлених закономірностей здійснено аналіз відношення АСТ/АЛТ (коефіцієнт Де Рітиса). Цей показник також мав значний розкид значень — діапазон значень (різниця між максимальним та мінімальним значенням) становив 9,3 у 1-шу та 2-гу добу після травми; 8,0 — у 3-тю — 13-ту добу та 3,4 через 14 та більше діб після травми і теж не відповідав нормальному розподілу ($p < 0,001$ за критерієм Колмогорова — Смирнова).

Установлено, що в другому періоді спостереження співвідношення АСТ/АЛТ недостовірно зростає ($p > 0,05$ за критерієм Уїлкоксона), а через 14 та більше діб після травми достовірно зменшується у порівнянні з попередніми значеннями ($p < 0,001$ за критерієм Уїлкоксона) (протягом спостереження $p = 0,011$ за критерієм Фрідмена) (табл. 3).

Таблиця 2. Частота та вираженість відхилень концентрації АЛТ та АСТ у поранених, n (%)

Показник	Термін дослідження		
	1-ша — 2-га доба (n = 373)	3-тя — 13-та доба (n = 233)	14-та доба та більше (n = 151)
АЛТ ¹			
До 40 ОД/л	124 (33,2)	81 (34,8)	49 (32,4)
41–79 ОД/л	172 (46,1)	88 (37,8)	68 (45,0)
80–200 ОД/л	59 (15,8)	48 (20,6)	29 (19,2)
Від 201 ОД/л та більше	18 (4,8)	16 (6,9)	5 (3,3)
АСТ ²			
До 40 ОД/л	93 (24,9)	54 (23,2)	70 (46,4)
41–79 ОД/л	125 (33,5)	72 (30,9)	38 (25,2)
80–200 ОД/л	115 (30,8)	71 (30,5)	39 (25,8)
Від 201 ОД/л та більше	40 (10,7)	36 (15,5)	4 (2,6)

Примітки: ¹ — різниця достовірна протягом спостереження ($p < 0,05$ за критерієм Фрідмена); ² — різниця достовірна протягом спостереження ($p < 0,001$ за критерієм Фрідмена).

Таблиця 3. Величина коефіцієнта Де Рітиса в поранених, M (Q_{25} ; Q_{75})

Показник	Термін дослідження		
	1-ша — 2-га доба (n = 373)	3-тя — 13-та доба (n = 233)	14-та доба та більше (n = 151)
АСТ/АЛТ	1,27 (0,87; 2,34)	1,41 (0,97; 2,39)	0,95 (0,65; 1,55) ^{1, 2}

Примітки: ¹ — різниця достовірна у порівнянні зі значеннями в 1-шу та 2-гу добу після травми; ² — різниця достовірна у порівнянні зі значеннями в 3-тю — 13-ту добу після травми ($p < 0,001$ за критерієм Уїлкоксона).

Таблиця 4. Розподіл значень коефіцієнта Де Рітиса у поранених, n (%)¹

Термін дослідження	Величина АСТ/АЛТ ²		
	до 0,8	0,8–1,3	більше 1,3
1-ша — 2-га доба (n = 155)	31 (20,0)	43 (30,3)	77 (49,7)
3-тя — 13-та доба (n = 107)	15 (14,0)	31 (29,0)	61 (57,0)
14-та доба та більше (n = 55)	21 (38,2)	16 (29,1)	18 (32,7)

Примітки: ¹ — аналіз здійснено тільки у випадках збільшення АЛТ та/або АСТ у порівнянні з референтними значеннями; ² — різниця протягом періоду спостереження достовірна: $p < 0,05$ за критерієм Фрідмена.

Протягом спостереження величина коефіцієнта Де Рітиса у вигляді інтервальної шкали достовірно змінювалась ($p < 0,05$ за критерієм Фрідмена) (табл. 4).

Привертає увагу збільшення кількості поранених із коефіцієнтом Де Рітиса більше 1,3 у 1-шу — 2-гу добу (49,7 %) та у 3-тю — 13-ту добу після травми (57 %). Через 14 та більше діб після травми зростає кількість пацієнтів із величиною коефіцієнта Де Рітиса до 0,8. Це свідчить про те, що в постраждалих із вогнепальними пораненнями протягом двох тижнів після травми спостерігається переважне збільшення вмісту АСТ, а через 14 діб та більше — АЛТ (табл. 4).

Обговорення

Отримані дані свідчать, що в постраждалих унаслідок вогнепальних поранень уже в 1-шу — 2-гу добу після травми майже у двох третинах випадків спостерігається збільшення концентрації амінотрансфераз. У другому періоді травми зростає кількість поранених зі значним (більше 80 ОД/л) збільшенням амінотрансфераз, через два тижні це зберігається більше ніж у 40 % поранених. При цьому на всіх етапах дослідження більш значимо збільшувалася концентрація АСТ порівняно з концентрацією АЛТ: у першому та другому періоді травми кількість постраждалих із АСТ понад 200 ОД/л більше ніж у 2 рази перевищувала кількість постраждалих з аналогічним збільшенням АЛТ. Коефіцієнт Де Рітиса у першому та другому періоді спостереження в більшості випадків був більше 1,3, а через два та більше тижнів після травми значно зростала кількість поранених із коефіцієнтом Де Рітиса менше 0,8.

Для інтерпретації цих закономірностей слід згадати походження амінотрансфераз. Відомо, що ці ферменти вивільняються з постійною швидкістю в результаті програмованого апоптозу клітин, а їх рівень визначається співвідношенням апоптозу та кліренсу ферментів із плазми. АЛТ присутня головним чином у плазмі гепатоцитів, а АСТ — в цитоплазмі гепатоцитів та в мітохондріях інших клітин, зокрема клітин м'язів, серця та нирок. Тому ізольоване збільшення АСТ найчастіше є наслідком позапечінкових уражень та пов'язано з рабдоміолізом [11]. Тобто виявлене нами більш часте та більш суттєве збільшення АСТ у порівнянні з АЛТ є свідченням того, що при вогнепальних пораненнях, особливо в ранньому періоді травми, трансаміназемія є проявом не тільки печінкової дисфункції, але й системного цитолізу та ендотоксемії внаслідок первинної травми скелетних м'язів та вторинних уражень, що виникають у результаті гіповолемії та гіпоксії [6, 10, 12].

Підтвердженням цього висновку є результати досліджень інших авторів. Зокрема, А.П. Трухан та співавт. (2015, 2016) через 24 год після вогнепальних поранень виявили збільшення коефіцієнта Де Рітиса та вмісту маркерів м'язової деструкції (креатинінфосфокінази та міоглобіну) [13, 14]. У більш ранньому дослідженні в постраждалих із механічною травмою в першу добу після травми виявлено збільшення активності АЛТ (68 ± 63 од/л) та в більшому ступені — АСТ ($247,6 \pm 151,4$ од/л) зі значним збільшенням коефіцієнта Де Рітиса. Переважне збільшення активності

АСТ автори пов'язують із позапечінковим цитолізом унаслідок крововтрати, травми та гіпоксії [15].

Ураховуючи вищевикладене, для оцінки функціонального стану печінки в поранених недостатньо дослідження концентрації амінотрансферази. Трансаміназемія в поранених може бути проявом цитолізу інших тканин, що потребує подальших досліджень.

Висновки

1. Трансаміназемія у постраждалих із вогнепальними пораненнями в посттравматичному періоді спостерігається майже в 75 % випадків.
2. Причиною трансаміназемії в поранених може бути ураження не тільки печінки, але й інших тканин, що були ушкоджені під час первинної травми або в результаті вторинних системних розладів.
3. Для інтерпретації трансаміназемії необхідно враховувати не тільки сам факт збільшення вмісту амінотрансфераз, але й локалізацію та особливості поранення, ступінь збільшення амінотрансфераз, їх співвідношення та динаміку в посттравматичному періоді, що потребує подальшого вивчення.

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

Список літератури

1. Бур'янов О.А., Ярмолюк Ю.О., Лось Д.В., Вакулич М.В. Сучасні хірургічні методи лікування вогнепальних поранень кінцівок. *Травма*. 2017. 18(2). 30-35.
2. Гур'єв С.О., Кравцов Д.І., Марцинковський С.П., Орда-тій А.В., Гончаров О.Л., Ткаченко Д.Г. та ін. Характеристика сучасної мінно-вибухової та вогнепальної травми на ранньому госпітальному етапі надання медичної допомоги в умовах сучасних бойових дій на прикладі проведення АТО на Сході України. *Вісник морської медицини*. 2016. 2. 122-123.
3. Лоскутов О.Є., Жердев І.І., Доманський А.М., Король С.О. Хірургічна тактика лікування вогнепальних поранень кінцівок в умовах багатопрофільної лікарні. *Травма*. 2016. 17(3). 169-172.
4. Delannoy Y., Plu I., Sec I., Delabarde T., Taccoen M., Tracqui A., Ludes B. Terrorist attacks: cutaneous patterns of gunshot and secondary blast injuries. *Forensic. Sci. Res.* 2020. 5(3). 208-213. doi: 10.1080/20961790.2020.1771859.
5. Gaski G.E., Metzger C., McCarroll T., Wessel R., Adler J., Cutshall A. et al. Early immunologic response in multiply injured patients with orthopaedic injuries is associated with organ dysfunction. *J. Orthop. Trauma*. 2019. 33. 220-228. doi: 10.1097/BOT.0000000000001437.
6. Lord J.M., Midwinter M.J., Chen Y.-F., Belli A., Brohi K., Kovacs E.J. et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014. 384. 1455-1465. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5.
7. Relja B., Land W.G. Damage-associated molecular patterns in trauma. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2020. 46(4). 751-775. doi: 10.1007/s00068-019-01235-w.
8. Shepherd J.M., Cole E., Brohi K. Contemporary patterns of multiple organ dysfunction in trauma. *Shock*. 2017. 47(4). 429-435. doi: 10.1097/SHK.0000000000000779.

9. Harbrecht B.G., Zenati M.S., Doyle et al. Hepatic dysfunction increases length of stay and risk of death after injury. *The Journal of trauma*. 2002. 53. 517–523. DOI: 10.1097/00005373-200209000-00020.

10. Hinojosa-Laborde C., Shade R.E., Frost P.A., Dutton J.W., Muniz G.W., Hudson I.L. et al. Indices of muscle and liver dysfunction after surviving hemorrhage and prolonged hypotension. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2019. 87(1S Suppl. 1). S101–S109. doi: 10.1097/TA.0000000000002311.

11. Botros M., Sikaris K.A. The De Ritis ratio: the test of time. *Clin. Biochem. Rev*. 2013. 34(3). 117–30. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866949>.

12. Pfeifer R., Teuben M., Andruszkow H., Barkatali B.M., Pape H.C. Mortality patterns in patients with multiple trauma: a systematic review of autopsy studies. *PLoS ONE*. 2016. 11. e0148844. doi: 10.1371/journal.pone.0148844.

13. Трухан А.П., Жидков С.А., Корик В.Е., Жидков А.С., Терешко Д.Г., Пивоварчик С.Н. Биохимические маркеры полиорганной дисфункции при огнестрельном ранении нижних конечностей. *Экстренная медицина*. 2015. 2. 30–35.

14. Трухан А.П., Летковская Т.А., Попченко А.Л. Особенности развития висцеральных изменений при огнестрельном ранении конечностей. *Военная медицина*. 2016. 2. 129–131.

15. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Муравьева М.Ю., Марченков Ю.В., Решетняк В.И. Нарушения липидного обмена после тяжелой механической травмы. *Общая реаниматология*. 2006. II(5–6). 40–43.

Отримано/Received 03.11.2021

Рецензовано/Revised 19.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2021 ■

Information about author

Kyrylo Savichan, Major of Medical Service, Lecturer of the Department of Military Therapy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; tel./fax: (044) 280-00-34; e-mail: K.savichan@gmail.com; contact phone: +38(044) 280-00-34

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

K.V. Savichan

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Blood serum concentration of aminotransferases in the gunshot victims

Abstract. Background. In the structure of modern injuries, gunshot and mine injuries are becoming increasingly important. Gunshot wounds are characterized by severe course with frequent development of local and general complications, among which an important place is occupied by hepatic dysfunction, which is most often manifested in an increase in markers of cytotoxicity in blood plasma — transaminasemia. The study was aimed to determine the diagnostic value of transaminasemia in victims with gunshot wounds. **Material and methods.** A retrospective analysis of 373 medical histories of servicemen wounded during the armed conflict in eastern Ukraine in 2014–2020, who were hospitalized at the National Military Medical Clinical Center and the military medical clinical centers of the North, South, Eastern regions of the Ministry of Defense of Ukraine. The concentration of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) on days 1–2, 3–13, 14 and more after injury was analyzed. **Results.** It was found that almost two-thirds of gunshot victims on days 1–2 after the injury experienced an increase in aminotransferases concentra-

tion. After two weeks or more, a significant increase of transaminases (more than 80 IU/l) persists in more than 40 % of the injured. In all terms of the study, the concentration of AST increased more significantly against the concentration of ALT. In the first and second follow-up periods, in most cases, the De Ritis ratio was over 1.3, and two or more weeks after the injury, the number of injured with a De Ritis ratio less than 0.8 increased significantly. **Conclusions.** 1. Transaminasemia in gunshot victims in the post-traumatic period is observed in almost 75 % of cases. 2. The reasons for transaminasemia in gunshot victims can be not only the liver damage but also other tissues that were damaged during the primary injury or as a result of secondary systemic disorders. 3. For the interpretation of transaminasemia, it is necessary to take into account not only the fact of increase but also the location and features of the wound, the degree of increase in aminotransferases, their ratio and dynamics in the posttraumatic period, which requires further study.

Keywords: gunshot wounds; post-traumatic period; transaminasemia; clinical significance

УДК 616-089:616.151.5:616.98

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1461>Бойко В.В., Лихман В.М., Шевченко О.М., Ткачук О.Ю., Меркулов А.О.,
Ткач С.В., Мирошниченко Д.О., Пономарьова К.В.ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Оцінка перебігу коагулопатій, пов'язаних із COVID-19, у пацієнтів з хірургічною патологією

Резюме. *Актуальність.* Коронавірусне захворювання (COVID-19) являє собою висококонтагіозну інфекцію, етіологічним фактором якої є вірус SARS-CoV-2. При COVID-19 порушення гемостазу варіюють у широких межах: від латентної гіперкоагуляції, що виникає тільки за результатами лабораторних тестів, до тяжких клінічних проявів у вигляді церебрального, коронарного артеріального або венозного тромбозу, ускладненого тромбоемболією легеневої артерії. **Мета.** Вивчення клінічних проявів порушень гемостазу за даними лабораторних досліджень. **Матеріали та методи.** Наведено дані спостереження 89 пацієнтів, які перебували на лікуванні з приводу хірургічної патології на тлі COVID-19. Хворі були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії, тромботичні ускладнення виявлені у 37 %. Виникали як венозні (64 %), так і артеріальні (36 %) тромбози. Геморагічні ускладнення були виявлені у 15,7 % пацієнтів. **Результати.** За результатами обстеження пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 тромбоемболію легеневої артерії було виявлено у 11,4 %, тромбози глибоких вен і катетер-асоційовані тромбози — у 1,2 %, ішемічні інсульти — у 1,3 % пацієнтів. Кумулятивна частота тромбозів становила 28 %. Слід звернути увагу на складність діагностики тромботичних ускладнень у хворих, яким проводилася штучна вентиляція легень. Загальна кумулятивна частота тромбозів на 7, 14 та 21-й дні госпіталізації становила 12, 28 та 36 % відповідно, тоді як тромботичні ускладнення, що мали перебіг із клінічними проявами, траплялися з частотою лише 7, 14 та 21 %, що було майже у 2 рази рідше. Це ще раз підтверджує необхідність обстеження всіх пацієнтів із COVID-19 на наявність можливих тромботичних ускладнень, незалежно від клінічних проявів. **Висновки.** Пацієнтам після виписки зі стаціонару необхідно продовжувати безперервну тромбопрофілактику. Перевагу слід віддавати низькомолекулярним гепаринам у стандартній профілактичній дозі, альтернативою яким є прямі пероральні антикоагулянти, що застосовуються за протоколами в хірургії для профілактики післяопераційного тромбозу. Тривалість постгоспітальної тромбопрофілактики визначають індивідуально з урахуванням факторів ризику тромбозів до нормалізації показників D-димеру та фібриногену, але не менше ніж 2 тижні після виписки.

Ключові слова: хірургічна патологія; COVID-19; тромбоемболічні ускладнення

Вступ

Коронавірусне захворювання (COVID-19) являє собою висококонтагіозну інфекцію, етіологічним фактором якої є вірус SARS-CoV-2 [1]. Інфекція нерідко ускладнюється дихальними порушеннями, схожими на тяжкий гострий респіраторний синдром (ГРДС), розвитком інтерстиціальної пневмонії і ГРДС, що вимагають неінвазивної та інвазивної вентиляції легень [2]. Леталь-

ність пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень, досягає 88 % [3]. Іншою особливістю COVID-19 є виражений протромботичний статус, що супроводжується великою кількістю тромботичних подій, особливо венозних тромбоемболічних ускладнень [4, 5]. Велика кількість наукових даних свідчить про протромботичні (прокоагуляційні) зміни системи гемостазу, що виникають переважно у госпіталізованих пацієнтів із тяжкими

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Пономарьова Катерина Володимирівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії 1, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: eponkat@gmail.com

For correspondence: K.V. Ponomarova, PhD, Assistant at the Department of surgery 1, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: eponkat@gmail.com

формами захворювання [6]. Основними лабораторними маркерами є підвищення рівня D-димеру, подовження протромбінового часу, зниження числа тромбоцитів і зміна концентрації фібриногену [5, 7].

Передбачається, що в основі протромботичних ускладнень при COVID-19 лежать кілька механізмів, а саме дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром), легенева внутрішньосудинна коагулопатія або мікроциркуляторний обструктивний тромбоз запальний синдром легень, вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, тромботична мікроангіопатія та ендотеліїт [8, 9].

Зокрема, механізми протромботичних змін системи гемостазу можуть включати: пряме ушкодження ендотелію вірусом, гіпоксією, ДНК та гістонами епітеліального, ендотеліального та нейтрофільного походження, запальними цитокінами; порушення регуляції активності макрофагів і лімфоцитів; зниження кількості ангіотензинперетворюючого ферменту 2, що супроводжується збільшенням концентрації ангіотензину; активацію комплементу; продукцію антифосфоліпідних антитіл; розвиток гепарин-індукованої тромбоцитопенії [10–12].

При COVID-19 порушення гемостазу варіюють у широких межах: від латентної гіперкоагуляції, що виникає тільки за результатами лабораторних тестів, до тяжких клінічних проявів у вигляді церебрального, коронарного артеріального або венозного тромбозу, ускладненого тромбоемболією легеневої артерії, а також регіонального мікротромбозу або ДВЗ [3, 13].

Саме передтермінальний ДВЗ-синдром частіше стає причиною прогресуючої поліорганної недостатності, хоча на відміну від сепсису та інших гострих патологічних станів ДВЗ при COVID-19, як правило, не супроводжується коагулопатією споживання та геморагічним діатезом [1, 14].

Улюблене місце внутрішньосудинного тромбоутворення при COVID-19 — судини легень [5, 15]. Відомо, що активація системи згортання крові та утворення згустків у вогнищах запалення — захисний механізм, спрямований на фізичне відмежування вогнища інфекції, що перешкоджає інвазії патогену та його поширенню в організмі [1, 8].

Мета дослідження: вивчити та оцінити клінічні прояви порушень гемостазу, пов'язані з COVID-19, у хворих із хірургічною патологією за даними лабораторних та інструментальних досліджень.

Матеріали та методи

У роботі наведені дані спостереження 89 пацієнтів з приводу хірургічної патології, в яких був виявлений COVID-19. Всі хворі перебували на лікуванні у клініці Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України». Найбільший відсоток пацієнтів — це хворі, які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії. Слід зазначити, що тромботичні ускладнення виявлені у 37 %. Крім того, у пацієнтів виникали як венозні (64 %), так і артеріальні (36 %) тромбози. Геморагічні ускладнення виявлені у 14 (15,7 %) з 89 пацієнтів.

Геморагічні ускладнення при COVID-19 були обумовлені як дією SARS-CoV-2, що провокує випадки тромбоцитопенії, та ДВЗ-синдромом, так і застосуванням антикоагулянтної терапії. Серед тих, хто отримував антикоагулянти, ці ускладнення траплялись з частотою 3 %.

Результати та обговорення

Дані про частоту виявлення тромботичних ускладнень прямо залежали від обсягу обстеження. Очевидно, що складно діагностувати тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) у пацієнтів із ГРДС, безсимптомні тромбози глибоких вен або ішемічний інсульт у пацієнтів, яким проводиться штучна вентиляція легень та які перебувають у несвідомому стані через використання медикаментозної седатії.

За результатами обстеження пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19 тромбоемболію легеневої артерії було виявлено у 11,4 %, тромбози глибоких вен і катетер-асоційовані тромбози — у 1,2 %, ішемічні інсульти — у 1,3 % пацієнтів. Кумулятивна частота тромбозів становила 28 %.

Особливо слід відзначити складність діагностики тромботичних ускладнень у хворих, яким проводилася штучна вентиляція легень. Незважаючи на те, що всі пацієнти з першого дня отримували тромбoproфілактику низькомолекулярними гепаринами (НМГ), частота тромботичних ускладнень у пацієнтів із COVID-19, які проходили лікування у клініці Інституту, становила 6,9 %, кумулятивна частота — 19 %. При цьому кумулятивна частота тромбоемболічних ускладнень була значно більшою серед пацієнтів, переведених у відділення інтенсивної терапії (25,4 %), ніж серед пацієнтів, які отримували лікування у хірургічних відділеннях (5,2 %).

Більшість тромботичних ускладнень виявляли у перші 24 години госпіталізації. У цілому за цей часовий проміжок ТЕЛА виявлено у 1,4 % пацієнтів, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок — у 1,2 %, катетер-асоційовані тромбози глибоких вен — у 1,8 %, ішемічні мозкові інсульти — у 2,2 %, гострий коронарний синдром — у 1,1 %. Однак такі ускладнення виявлено тільки в тих хворих, які увійшли до нашого дослідження, а не в усій популяції госпіталізованих із COVID-19 на тлі хірургічної патології. Цим можна пояснити великі відмінності в частоті виявлення тромботичних ускладнень, оскільки їх діагностика багато в чому залежала від різної тактики обстеження.

Під час проведення досліджувані пацієнтам із COVID-19 на тлі хірургічної патології комп'ютерної томографії (КТ) з внутрішньовенним контрастуванням (КТ-ангіографія) прояви ТЕЛА виявлено у 17 (19,1 %) обстежених хворих.

При здійсненні ультразвукової діагностики (УЗД) усім пацієнтам із COVID-19, яким проводилася штучна вентиляція легень, частота тромботичних ускладнень становила 18,4 %, серед них у 12,6 % — тромбози глибоких вен, 3/4 з яких були катетер-асоційованими, у 1,4 % виявлено тромби на трикуспідальному клапані.

Отже, регулярне проведення КТ-ангіографії й УЗД усім пацієнтам, які перебувають на лікуванні з приводу хірургічної патології на тлі COVID-19, збільшує мож-

ливість виявлення тромботичних ускладнень, частота яких зростає пропорційно часу перебування у стаціонарі. Загальна кумулятивна частота тромбозів на 7, 14 та 21-й дні госпіталізації дорівнювала 12, 28 та 36 % відповідно, тоді як тромботичні ускладнення, що мали перебіг із клінічними проявами, траплялися з частотою лише 7, 14 та 21 %, що було майже у 2 рази рідше. Це ще раз свідчить про необхідність обстеження всіх пацієнтів із COVID-19 на наявність можливих тромботичних ускладнень, незалежно від клінічних проявів.

Тромбози значно частіше траплялися у пацієнтів відділення інтенсивної терапії, ніж у пацієнтів хірургічних відділень (на 7-му, 14-ту та 21-шу добу лікування — 24, 45 і 57 % відповідно). Крім перебування у відділенні інтенсивної терапії, факторами ризику виникнення тромботичних ускладнень були лейкоцитоз і висока концентрація D-димеру в плазмі. При тромботичних ускладненнях ризик смерті збільшувався в 2,2 раза.

При порівнянні результатів КТ-ангіографії у досліджуваних пацієнтів із ГРДС внаслідок COVID-19 та у хворих на ГРДС без COVID-19 встановлено, що у 24 % хворих на ГРДС, викликаний COVID-19, була виявлена ТЕЛА, тоді як у пацієнтів із ГРДС, але без COVID-19 ТЕЛА відзначена лише у 9 % випадків. Отже, при ГРДС, викликаному COVID-19, ТЕЛА виникає значно частіше, ніж при ГРДС іншої етіології.

При хірургічній патології на тлі COVID-19 та концентрації D-димеру плазми > 5000 мкг/л ТЕЛА виявляється у 76 % пацієнтів, у 72 % спостережень без ТЕЛА концентрація D-димеру була < 5000 мкг/л.

При КТ-перфузії легень встановлено, що вже на ранній стадії COVID-19 при концентрації D-димеру < 500 нг/мл виявляються множинні білатеральні дефекти перфузії внаслідок мікросудинної обструкції. ТЕЛА є досить імовірною при пізніх стадіях захворювання, її слід також запідозрити, якщо у пацієнта з'явилося кровохаркання, незрозуміла тахікардія, симптоми тромбозу глибоких вен, збільшення концентрації D-димеру > 50 нг/мл.

За даними автопсії, у 8 (57,1 %) із 14 померлих від COVID-19 на тлі хірургічної патології пацієнтів виявлено тромби у венах нижніх кінцівок, які не виявлені при житті; ТЕЛА була причиною смерті 5 (35,7 %) хворих. У пацієнтів із супутніми захворюваннями та для виключення несумісності з іншими ліками можливий індивідуальний підбір дози НМГ під контролем анти-Ха-активності.

У госпіталізованих пацієнтів рекомендується проводити щоденний моніторинг показників гемостазу, а саме рівня фібриногену, D-димеру, та загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів. Прогресуюче збільшення вмісту D-димеру та фібриногену — ознака недостатньої дози антикоагулянта та підстава для її корекції під безперервним (щодня або декілька разів у день) лабораторним контролем. Для запобігання геморагічним ускладненням збільшення дози НМГ бажано проводити під контролем тестів гемостазу.

З огляду на те, що COVID-19 характеризується високим ризиком тромботичних ускладнень, пацієнтам після виписки зі стаціонару необхідно безперервне

продовження тромбoproфілактики. Слід віддавати перевагу препаратам НМГ у стандартній профілактичній дозі. Альтернативою НМГ є прямі пероральні антикоагулянти, що застосовуються за протоколами в хірургії для профілактики післяопераційного тромбозу.

Тривалість постгоспітальної тромбoproфілактики визначають індивідуально з урахуванням факторів ризику тромбозів до нормалізації показників D-димеру та фібриногену, але не менше ніж 2 тижні після виписки.

Усім пацієнтам, які перенесли COVID-19 на тлі хірургічної патології, рекомендовані немедикаментозні способи тромбoproфілактики. Слід підкреслити, що подані пропозиції щодо профілактики й лікування тромботичних ускладнень COVID-19 мають суто рекомендаційний характер. Ці рекомендації узагальнюють частину інформації, накопиченої та опублікованої за порівняно короткий час поширення пандемії COVID-19, що спонукає до більш активної профілактики та лікування тромботичних ускладнень шляхом використання прямих антикоагулянтів. Слід зважати на те, що всі існуючі на сьогодні дослідження стосовно коагулопатій у хворих на COVID-19, проведені в розпал пандемії, мають попередній характер, і їх результати можуть бути переглянуті в майбутньому після ретельного ретроспективного аналізу накопиченого клінічного досвіду та нових даних про патогенез COVID-19.

Висновки

Механізми коагулопатії можна підсумувати за двома основними напрямками: шляхи, обумовлені запаленням, і пов'язані зі специфічним вірусом. Частота тромбоемболічних ускладнень є високою, а тромбоемболія легеневої артерії при цьому є найбільш частою. Виправданим є проведення в даній категорії хворих щоденного моніторингу показників гемостазу, а саме рівня фібриногену, D-димеру, та загального аналізу крові з підрахунком тромбоцитів. Низькомолекулярний гепарин вважається основним профілактичним і терапевтичним засобом у пацієнтів із COVID-19.

Лікування тромбоемболічних ускладнень слід починати без зволікання в усіх випадках із певним або клінічно підозрюваним діагнозом, підтвердженням діагностичними методами.

Подані пропозиції щодо профілактики й лікування тромботичних ускладнень COVID-19 мають суто рекомендаційний характер.

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

Список літератури

1. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridge-wood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*. 2020. 2(7). 437-45. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30121-1.
2. Xu J.F., Wang L., Zhao L. et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Respiratory Research*. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1.

3. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S. et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *medRxiv. Preprint. Posted. 2020, May 29.* doi: 10.1101/2020.04.30.2008-6736.
4. Guglielmetti G., Quaglia M., Sainaghi P.P. et al. "War to the knife" against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. *Crit. Care. 2020. 24(1). 1-4.* doi: 10.1186/s13054-020-03060-9.
5. Boonyawat K., Chanrathammachart P., Numthavaj P. et al. Incidence of thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. J. 2020. 18(1). 34.* doi: 10.1186/s12959-020-00248-5.
6. Demelo-Rodriguez P., Cervilla-Munoz E., Ordieres-Ortega L. et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb. Res. 2020. 192. 23-6.* doi: 10.1016/j.thromres. 2020. 05. 018.
7. Whyte C.S., Morrow G.B., Mitchell J.L. et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J. Thromb. Haemost. 2020 Apr 23.* doi: 10.1111/jth.14872.
8. Libby P., Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J. 2020. 21(41.32). 3038-44.* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>.
9. Giani M., Seminati D., Lucchini A. et al. Exuberant plasmotosis in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe. *J. Thorac. Oncol. 2020. 15(5). 65-6.* doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.008.
10. Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya. 2020. 30(5). 645-657.* <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657>
11. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost. 2020. 18(8). 1995-2002.* doi: 10.1111/jth.14888.
12. Oudkerk M., Büller H.R., Kuijpers D. et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology. 2020. 297(1). e216-222.* doi: 10.1148/radiol.2020201629.
13. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann. Intern. Med. 2020. 173(4). 268-277.* doi: 10.7326/m20-2003.
14. Ramachandra S., Zaid F., Aggarwal A. et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol. Dis. 2017. 64. 53-57.* doi: 10.1016/j.bcmd. 2016.10.023.
15. Loscocco G.G. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, HScore and COVID-19. *Int. J. Hematol. 2020. 112(1). 125-126.* doi: 10.1007/s12185-020-0289.

Отримано/Received 04.11.2021

Рецензовано/Revised 11.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2021 ■

V.V. Boyko, V.M. Likhman, O.M. Shevchenko, O.Yu. Tkachuk, A.O. Merkulov, S.V. Tkach, D.O. Miroshnichenko, K.V. Ponomarova
State Institution "V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kharkiv, Ukraine
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Assessment of the course of coagulopathies in patients with surgical pathology on the background of COVID-19

Abstract. Background. Coronavirus disease (COVID-19) is a highly contagious infection, the etiological factor of which is the SARS-CoV-2. In COVID-19, hemostasis disorders vary widely: from latent hypercoagulation, which is detected only by the results of laboratory tests, to severe clinical manifestations in the form of cerebral, coronary arterial or venous thrombosis complicated by pulmonary embolism. The purpose: to study clinical manifestations of hemostasis disorders according to laboratory studies. **Materials and methods.** The observation data of 89 patients who were treated for surgical pathology associated with COVID-19 are presented. All individuals were hospitalized in the intensive care unit, thrombotic complications were detected in 37 % of them. Both venous (64 %) and arterial (36 %) thrombosis occurred. Hemorrhagic complications were found in 15.7 % of patients. **Results.** According to a survey of people with a confirmed diagnosis of COVID-19, pulmonary embolism was detected in 11.4 %, deep vein thrombosis and catheter-associated thrombosis — in 1.2 %, ischemic stroke — in 1.3 % of patients. The cumulative frequency of thrombosis was 28 %. Attention should be paid to the comple-

xity of the diagnosis of thrombotic complications in patients who underwent artificial lung ventilation. The overall cumulative incidence of thrombosis on days 7, 14 and 21 of hospitalization was 12, 28 and 36 %, respectively, while the frequency of thrombotic complications with clinical manifestations was only 7, 14 and 21 %, which is almost 2 times less common. This once again suggests the need to examine all patients with COVID-19 for possible thrombotic complications, regardless of clinical manifestations. **Conclusions.** Patients should receive continuous thromboprophylaxis after discharge from a hospital. Preference should be given to low molecular weight heparins in a standard prophylactic dose, an alternative to which are direct oral anticoagulants used in surgical protocols to prevent postoperative thrombosis. The duration of post-hospital thromboprophylaxis is determined individually taking into account the risk factors of thrombosis until the normalization of D-dimer and fibrinogen, but not less than 2 weeks after discharge.

Keywords: surgical pathology; COVID-19; thromboembolic complications

Активність метаболітів вуглеводного обміну пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм

Резюме. Проблема зловживання алкоголем, яка спостерігається у майже н'ятій частини населення нашої планети, є однією з найбільш соціально значущих у всьому світі. Відомо, що від 25 до 85 % пацієнтів перебувають у стані алкогольної інтоксикації під час госпіталізації до відділення політравми. **Метою** роботи було визначити вміст основних метаболітів вуглеводного метаболізму, зокрема глюкози, піривиноградної кислоти та молочної кислоти, у крові пацієнтів із поєднаною травмою та алкогольним делірієм залежно від способу седації. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 80 пацієнтів з політравмою середньої тяжкості та у стані відміни алкоголю, ускладненому алкогольним делірієм. Медіана віку становила 45 років [39–54]. Пацієнтам групи 1 ($n = 40$) як метод седації вводили дексметомідин, у групі 2 ($n = 40$) використовували седацію діазепамом за симптом-тригерним протоколом. Для діагностики делірії використовували метод САМ-ICU. У крові пацієнтів визначали концентрацію глюкози, молочної кислоти та піривиноградної кислоти (пірувату). **Результати.** Уміст глюкози в крові хворих 1-ї групи при надходженні до ВІТ становив 7,45 [6,52; 8,97] ммоль/л, що у 1,7 рази вище цього показника у контрольній групі, на 3-тю добу зменшувався на 9,4 % порівняно з рівнем, що визначався на 1-шу добу надходження до ВІТ, та становив 6,75 [6,13; 8,0] ммоль/л, але не досягав рівня глюкози у контрольній групі та залишався вищим на 55,1 % порівняно з контролем. На 7-му добу вміст глюкози в крові зменшувався до нормальних значень та становив 5,55 [4,9; 5,9] ммоль/л. У хворих 2-ї групи рівень глюкози становив 8,3 [7,2; 9,87] ммоль/л, що в 1,9 рази вище, ніж у контрольній групі. На 3-тю добу рівень глюкози в крові зменшувався на 6 % до 7,8 [6,95; 9,2] ммоль/л, а через тиждень після надходження становив 6,6 [4,9; 5,9] ммоль/л. У хворих 1-ї групи рівень пірувату у день надходження до ВІТ становив 0,127 [0,115; 0,130] ммоль/л, лактату — 2,345 [2,11; 2,66] ммоль/л, співвідношення лактат/піруват — 18,46. Ці ж показники у пацієнтів 2-ї групи були децю вищими: піруват — 0,129 [0,104; 0,147] ммоль/л, лактат — 2,535 [2,33; 2,81] ммоль/л, лактат/піруват — 19,65. На 7-му добу серед пацієнтів 1-ї групи рівень пірувату сягав 0,103 [0,098; 0,111] ммоль/л, лактату — 2,040 [1,86; 2,19] ммоль/л, лактат/піруват — 19,81. У пацієнтів 2-ї групи на 7-й день рівень пірувату сягав 0,108 [0,093; 0,129] ммоль/л, лактату — 2,455 [2,26; 2,748] ммоль/л, лактат/піруват — 22,73. Таким чином, гіперглікемія спостерігалася в крові хворих з політравмою та синдромом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, під час надходження до стаціонару, на 3-тю добу перебування в стаціонарі (1-ша та 2-га групи) та на 7-му добу у пацієнтів 2-ї групи, що свідчить про порушення біохімічних механізмів, що сприяють гомеостазу глюкози в крові. **Висновки.** Використання дексметомідину для седації пацієнтів у стані відміни алкоголю та з алкогольним делірієм і політравмою зменшує прояви порушень вуглеводного обміну.

Ключові слова: політравма; алкогольний делірій; дексметомідин; глюкоза; лактат; піривиноградна кислота

Вступ

Проблеми, пов'язані зі зловживанням алкоголем, є глобальним тягарем хвороб. Алкоголь має здатність погіршувати перебіг ендогенних захворювань, включаючи серцево-судинні захворювання, нервово-психічні розлади, злоякісні новоутворення та захворювання шлунково-кишкового тракту [1]. Вживання алкоголю збільшує ризик травмування, потенціює агресивну поведінку та подовжує час реакції [2]. Серед важливих ланок обміну речовин в організмі є метаболізм вуглеводів. В умовах розвитку патологічних станів, зокрема інтоксикації, системної запальної реакції, гіпоксії при синдромі відміни алкоголю (СВА), ускладненому алкогольним делірієм у поєднанні з політравмою, можуть виникати зміни перебігу реакцій обміну вуглеводів, біосинтезу глікопротеїнів та інших важливих біологічно активних речовин, у яких складовою є саме вуглеводи. Відомо, що вуглеводи можуть виконувати роль медіаторів запалення, речовин з протизапальними властивостями, структурну функцію як компоненти клітинних мембран (гліколіпіди) та екстрацелюлярного матриксу тощо. За даними авторів, через гіпоксичний стан в організмі пацієнтів відбуваються адаптивні зміни метаболізму вуглеводів з інтенсифікацією анаеробного гліколізу [3, 4]. Відповідно до результатів клінічних та експериментальних досліджень, компенсаторні зміни на тлі гіпоксії включають модуляцію вуглеводного обміну, зокрема інтенсифікацію анаеробного гліколізу. Закономірним наслідком цих змін є зсув співвідношення лактат/піруват (із переважанням лактату), що з точкою зору енергозабезпечення клітин є невідповідним.

Тому метою роботи було визначити вміст основних метаболітів вуглеводного метаболізму, зокрема глюкози, піровиноградної кислоти та молочної кислоти, у крові пацієнтів із поєднаною травмою та СВА з алкогольним делірієм залежно від способу седації.

Матеріали та методи

У дослідження включено 80 пацієнтів з політравмою середньої тяжкості у стані відміни алкоголю, ускладненому алкогольним делірієм (АД), які перебували на лікуванні у 2016–2018 роках на базі відділення політравми та анестезіології на 12 ліжок для інтенсивної терапії хворих зі сполученою травмою КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова». Контрольну групу становили 20 здорових добровольців віком від 20 до 48 років. Критерії включення пацієнтів: вік від 19 до 60 років, наявність пошкоджень у двох і більше анатомо-функціональних ділянках, ступінь тяжкості травматичного пошкодження за шкалою ISS 9–15 балів (середня тяжкість), тяжкість стану постраждалих за шкалою APACHE II 7–14 балів, стан хронічної алкогольної інтоксикації (ХАІ), виявлений при кількості балів ≥ 7 у модифікованому тесті «Сітка LeGo», 3 і більше позитивні відповіді в опитувальнику «CAGE», встановлений АД (збудження за шкалою RASS $\geq +2$; галюцинації; судоми та наявність АД за шкалою CAM-ICU). У дослідження не входили пацієнти, яким було необхідне проведення загальної анестезії, які мали

тяжку супутню патологію (черепно-мозкова травма; декомпенсація будь-якої супутньої патології на момент отримання травми, хвороби крові, онкологічні захворювання, гостре порушення мозкового кровообігу; психічні захворювання, вживання будь-яких наркотичних речовин, окрім алкоголю), шок. Усім 80 хворим у стаціонарі проводились обстеження згідно з медико-економічними стандартами надання медичної допомоги. Дослідження проводилося згідно з принципами Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» (змінена в жовтні 2013 року). Письмова інформована згода була отримана від усіх хворих, які брали участь у дослідженні.

Для забезпечення виконання завдань дослідження пацієнти були розділені на 2 групи, виходячи з методів седації. Для розподілу пацієнтів використовувалася фіксована проста рандомізація із застосуванням методу випадкових чисел.

Група 1 ($n = 40$) включала пацієнтів з політравмою та тяжким станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, яким проводилась седація дексметомідіном. Початкову швидкість інфузії встановлювали на рівні 0,7 мкг/кг/год та коригували в межах 0,2–1,4 мкг/кг/год залежно від досягнення цілей седації (-2 до 0 за шкалою RASS і оцінка CIWA-Ar < 15).

Група 2 ($n = 40$) включала пацієнтів з політравмою та тяжким станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм, яким проводилась седація діазепамом за симптом-тригерним протоколом. Діазепам вводили кожні 30 хвилин за необхідності, щоб контролювати активні симптоми відміни.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом з використанням наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна). Концентрацію молочної кислоти в сироватці крові визначали ферментативним колориметричним методом. У роботі використовували реактиви фірми Dialab (Австрія). Уміст піровиноградної кислоти (пірувату) в крові визначали за Фрідеманом і Хаугеном ферментативним методом.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакета прикладних програм для статистичної обробки даних Statistica 7.0 for Windows (StatSoft Inc., США) та Microsoft Excel 2010, призначених для вирішення медико-біологічних завдань. Математичну обробку отриманих результатів проводили відповідно до загальноприйнятої методики статистичного аналізу. З урахуванням характеру розподілу аналізованих величин застосовувалися параметричні (середнє значення, стандартне відхилення) і непараметричні методи. Кількісні ознаки з нормальним розподілом наведені у вигляді $M \pm \sigma$, де M — середнє значення, σ — стандартне відхилення. Ознаки, розподіл яких відрізнявся від нормального, наведені у вигляді Me (медіана), довірчий інтервал у межах першого та третього квартиля [Q_1 – Q_{III}].

Результати

Характеризуючи такий біохімічний показник вуглеводного обміну, як уміст глюкози у сироватці крові, треба зазначити, що в усіх пацієнтів з політравмою та

СВА, ускладненим алкогольним делірієм, яким для седатії застосовувався дексмететомідин (група 1), та у пацієнтів, яким застосовували як седативні препарати діазепам, галоперидол (група 2), спостерігалися зміни цього інтегрального показника обміну вуглеводів у крові порівняно зі здоровими людьми. Що стосується вмісту глюкози в крові хворих 1-ї групи, які потрапили до відділення інтенсивної терапії (ВІТ), то у них на 1-шу добу спостерігалася стійка гіперглікемія: рівень глюкози становив 7,45 [6,52; 8,97] ммоль/л, що у 1,7 раза вище цього показника у контрольній групі. Під час надання періопераційної інтенсивної терапії пацієнтам визначали вміст глюкози в крові на 3-тю та 7-му добу після госпіталізації. Після застосування інтенсивної терапії з додаванням препарату дексмететомідину (1-ша група пацієнтів) вміст глюкози на 3-тю добу зменшувався на 9,4 % порівняно з показником, що визначався на 1-шу добу надходження до ВІТ, та становив 6,75 [6,13; 8,0] ммоль/л, але не досягав рівня глюкози у контрольній групі та залишався вищим на 55,1 % порівняно з контролем. На 7-му добу вміст глюкози в крові зменшувався до нормальних значень та становив 5,55 [4,9; 5,9] ммоль/л, що на 26,5 % нижче порівняно зі вмістом глюкози в крові на 1-шу добу ($P < 0,0001$) після надходження до стаціонару (рис. 1).

У другій групі пацієнтів з алкогольним анамнезом при політравмі (призначення діазепаму за симптом-тригерним протоколом та галоперидолу в якості седативних препаратів) під час надходження до відділення інтенсивної терапії також спостерігалася гіперглікемія — вміст глюкози в крові становив 8,3 [7,2; 9,87] ммоль/л, що в 1,9 раза вище, ніж у контрольній групі. На третю добу рівень глюкози в крові зменшувався на 6 %, до 7,8 [6,95; 9,2] ммоль/л, а через тиждень

після надходження до стаціонару знижувався на 20,5 % порівняно з першим вимірюванням глюкози, але не досягав нормальних значень цього показника у контрольній групі та становив 6,6 [4,9; 5,9] ммоль/л, що було на 51,7 % вище, ніж у контрольній групі (рис. 2).

Таким чином, гіперглікемія спостерігалася в крові хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, під час надходження до стаціонару, на 3-тю добу перебування в стаціонарі (1-ша та 2-га групи) та на 7-му добу у пацієнтів 2-ї групи, що свідчить про порушення біохімічних механізмів, що сприяють гомеостазу глюкози в крові. Це може бути пов'язано зі змінами гормонального патерну, панкреатопатією, патологією печінки (токсичний гепатит, цироз), підвищенням вмісту гормонів стресу тощо.

Так, проведені дослідження дали змогу інтегрально оцінити можливі порушення обміну вуглеводів та охарактеризувати особливості енергетичного забезпечення організму при поєднанні політравми та СВА, ускладненого алкогольним делірієм. Уміст метаболітів обміну вуглеводів у сироватці крові при надходженні у стаціонар та через тиждень перебування у відділенні інтенсивної терапії за умов прийому різних седативних препаратів у групах пацієнтів наведено в табл. 1 та на рис. 3.

В основному всі чинники, що викликають підвищення вмісту лактату, як правило, призводять і до збільшення концентрації пірувату в крові, тому лактат і піруват рекомендовано визначати одночасно.

Відомо, що піровиноградна кислота є одним із основних метаболітів вуглеводного обміну. Ця речовина утворюється в тканинах у процесах гліколізу, дихотомічного розщеплення глюкози (гліколізу), при перетворенні лактату за умов дії лактатдегідрогенази, а

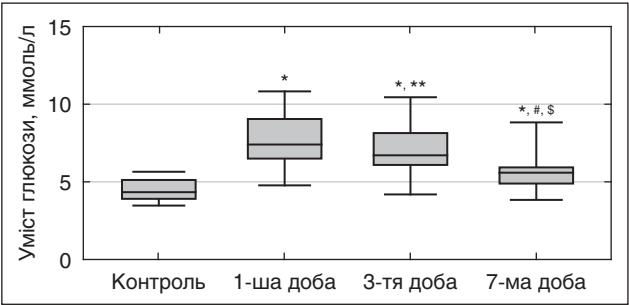


Рисунок 1. Уміст глюкози в крові здорових людей та пацієнтів з політравмою і СВА з алкогольним делірієм при застосуванні дексмететомідину

Примітки: * — $P < 0,0001$ порівняно з контролем; ** — $P < 0,05$ порівняно з 1-ю добою; # — $P < 0,0001$ порівняно з 1-ю добою; \$ — $P < 0,0001$ порівняно з 3-ю добою.

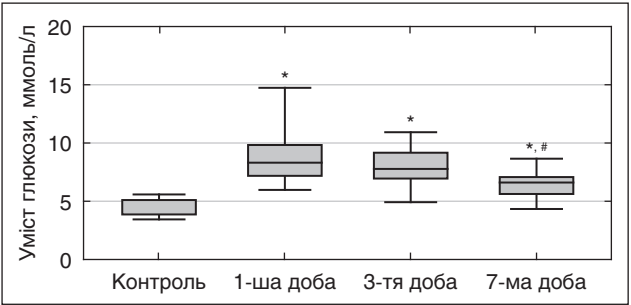


Рисунок 2. Уміст глюкози в крові здорових людей та пацієнтів з політравмою і СВА з алкогольним делірієм при застосуванні діазепаму за симптом-тригерним протоколом

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з контролем; # — $P < 0,05$ порівняно з 1-ю добою.

Таблиця 1. Уміст основних показників обміну вуглеводів у сироватці крові здорових людей та пацієнтів із СВА при політравмі при надходженні до ВІТ (Me [25 %; 75 %])

Групи досліджених	Піруват, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	Лактат/піруват
Контрольна група (n = 20)	0,083 [0,075; 0,089]	1,190 [0,96; 1,29]	14,33
Група 1 (n = 40)	0,127* [0,115; 0,130]	2,345* [2,11; 2,66]	18,46
Група 2 (n = 40)	0,129* [0,104; 0,147]	2,535* [2,33; 2,81]	19,65

Примітка: * — $p < 0,001$ порівняно з контролем.

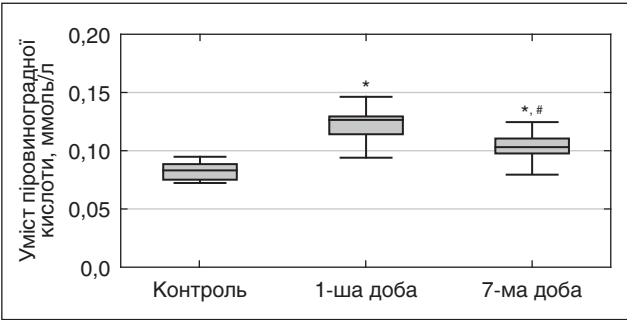


Рисунок 3. Уміст пірвіноградної кислоти в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою і СВА з алкогольним делірієм (1-ша група)
Примітки: * — $P < 0,0001$ порівняно з контролем; # — $P < 0,0001$ порівняно з 1-ю добою.

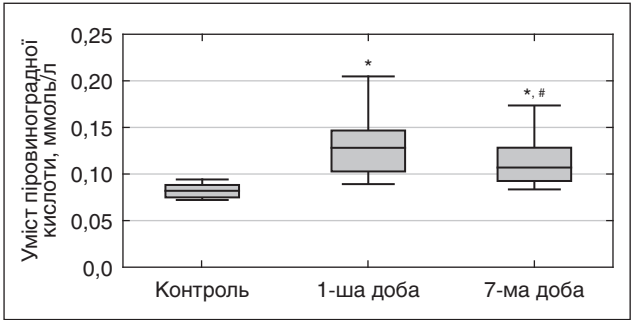


Рисунок 4. Уміст пірвіноградної кислоти в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою і СВА з алкогольним делірієм (2-га група)
Примітки: * — $P < 0,0001$ порівняно з контролем; # — $P < 0,001$ порівняно з 1-ю добою.

Таблиця 2. Уміст основних показників обміну вуглеводів у сироватці крові здорових людей та пацієнтів з політравмою і СВА з алкогольним делірієм на 7-му добу після надходження до ВІТ (Me [25 %;75 %])

Групи досліджених	Піруват, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	Лактат/піруват
Контрольна група (n = 20)	0,083 [0,075; 0,089]	1,190 [0,96; 1,29]	14,33
Група 1 (n = 40)	0,103* [0,098; 0,111]	2,040* [1,86; 2,19]	19,81
Група 2 (n = 40)	0,108* [0,093; 0,129]	2,455* [2,26; 2,748]	22,73

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з контролем.

також унаслідок перетворень низки амінокислот. З даних літератури відомо, що найбільш різке підвищення концентрації пірувату спостерігається при інтенсивній м'язовій роботі, гіповітамінозі В₁ тощо, що визначається при хронічному алкоголізмі.

За результатами проведених досліджень, у хворих з політравмою на тлі хронічного алкоголізму спостерігається підвищення вмісту пірувату порівняно зі здоровими людьми (табл. 1, 2, рис. 3, 4). Так, у пацієнтів 1-ї групи при надходженні до стаціонару вміст пірувату в крові був на 53,0 % вищий порівняно з контрольною групою, через тиждень лікування із застосуванням дексметомідину вірогідно знижувався на 18,9 %, але не досягав значень контрольної групи (залишався на 24,1 % вищим порівняно з контролем) (рис. 3).

У 2-й групі пацієнтів також спостерігалася гіперпіруватемія: при надходженні до стаціонару вміст був на 55,4 % вищим порівняно зі здоровими людьми, зали-

шався також підвищеним через тиждень лікування на 30,1 % (рис. 4, табл. 2) та не повертався до нормальних значень.

При аналізі вмісту лактату в крові хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, при надходженні до ВІТ спостерігалось суттєве підвищення цього показника на 97,1 та 113,0 % відповідно у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи (табл. 1, рис. 4). Через тиждень після проведення інтенсивної терапії у пацієнтів 1-ї групи спостерігалось вірогідне зниження вмісту лактату в крові на 13 % ($P < 0,0001$) порівняно з вмістом цього показника під час надходження до стаціонару (табл. 2, рис. 5).

Щодо вмісту лактату в крові пацієнтів, яким було призначено бензодіазепіни та галоперидол за потребою (2-га група), через тиждень цей показник залишався незмінним ($P > 0,31$) та на 106,3 % перевищував рівень лактату в контрольній групі (рис. 5).

Причиною гіперпіруватемії та гіперлактатемії у пацієнтів може також бути порушення ферментативного перетворення цих сполук на продукти розпаду.

Одним із важливих чутливих показників стану метаболізму вуглеводів, а саме балансу анаеробних та аеробних процесів в організмі, є співвідношення лактат/піруват, яке у контрольній групі становило 14,33. У хворих 1-ї групи спостерігалось значне підвищення цього співвідношення: 18,6 та 19,81 при надходженні до ВІТ та через тиждень після лікування відповідно. Практично таке ж значення цього співвідношення спостерігалось у хворих 2-ї групи — 19,65 та 22,73 відповідно до часу перебування у ВІТ. Останні цифри свідчать про перебудову енергетичного забезпечення тканин організму під час перебування пацієнтів у ВІТ.

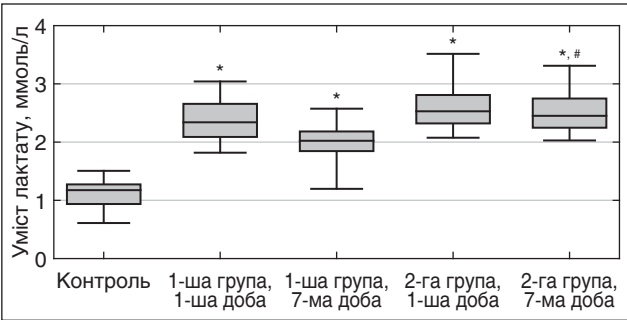


Рисунок 5. Уміст лактату в крові здорових осіб та пацієнтів з політравмою і СВА з алкогольним делірієм у періопераційному періоді
Примітки: * — $P < 0,0001$ порівняно з контролем; & — $P > 0,31$ порівняно з 1-ю добою у пацієнтів 2-ї групи.

Обговорення

У пацієнтів з політравмою відмічається накопичення лактату як результат прогресуючої гіпоксії тканин. Зважаючи на те, що за хронічного алкоголізму також має місце порушення трофіки тканин та розвиток гіпоксії, у пацієнтів із поєднанням політравми та алкоголізму ці зміни будуть ще більш вираженими. Крім того, за умов зловживання алкоголем дуже типовим є пригнічення функціонування піруват- та альфакетоглутаратдегідрогеназних комплексів через нестачу деяких коферментів, зокрема тіамінпірофосфату (абсорбція тіаміну із ШКТ виражено знижується при прийомі алкоголю) [5, 6]. Тому для даної категорії пацієнтів характерним є накопичення пірувату у тканинах, що, з одного боку, свідчить про порушення функціонування циклу трикарбонових кислот, а з іншого — спричиняє клінічні прояви у вигляді периферичної нейропатії та симптомокомплексу синдрому Верніке — Корсакова [7, 8]. Застосування дексметомідину асоціюється з менш вираженим впливом на метаболізм вуглеводів у пацієнтів з травмою [6, 8].

Висновки

Таким чином, у пацієнтів з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, відбувається інтенсифікація процесів анаеробного гліколізу, про що свідчить підвищення вмісту пірувату, лактату, співвідношення лактат/піруват та розвиток гіпоксичного стану.

За умов застосування дексметомідину як седативного засобу в терапії алкогольного делірію у пацієнтів з політравмою та синдромом відміни алкоголю відбувається зменшення проявів порушення обміну вуглеводів.

Беручи до уваги провідну роль процесів анаеробного гліколізу при стані відміни алкоголю, ускладненому алкогольним делірієм, у пацієнтів з політравмою показники метаболізму вуглеводів можуть використовуватись для прогнозування перебігу даної патології, а також ефективності обраної тактики лікування.

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

Інформація про фінансування. Дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом систем-

ної запальної відповіді» (номер державної реєстрації 0199U001773).

Інформація про внесок кожного автора: *А.В. Омельченко-Селюкова* — збір та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; *С.С. Дубівська* — концепція та дизайн дослідження, написання тексту.

Список літератури

1. Riuttanen A., Jäntti S.J., Mattila V.M. Alcohol use in severely injured trauma patients. *Sci. Rep.* 2020 Oct 21. 10(1). 17891. doi: 10.1038/s41598-020-74753-y. PMID: 33087781; PMCID: PMC7577970.
2. Sasaki K., Obinata H., Yokobori S., Sakamoto T. Alcohol does not increase in-hospital mortality due to severe blunt trauma: an analysis of propensity score matching using the Japan Trauma Data Bank. *Acute Med. Surg.* 2021 Jul 3. 8(1). e671. doi: 10.1002/ams2.671. PMID: 34262778; PMCID: PMC8254651.
3. Bianchini K., Wright P.A. Hypoxia delays hematopoiesis: retention of embryonic hemoglobin and erythrocytes in larval rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, during chronic hypoxia exposure. *J. Exp. Biol.* 2013 Dec 1. 216(Pt 23). 4415-25. doi: 10.1242/jeb.083337. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24031065.
4. Baskevich O. Condition of erythrocyte membranes in people with mental and behavioural disorders caused by alcohol consumption. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2017 April 4. P. 111-117. doi: 10.15421/021719.
5. Van Wessem K.J.P., Leenen L.P.H. Is chest imaging relevant in diagnosing acute respiratory distress syndrome in polytrauma patients? A population-based cohort study. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2020 Dec. 46(6). 1393-1402. doi: 10.1007/s00068-019-01204-3. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31401658; PMCID: PMC7689641.
6. Hernández G., Tapia P., Alegria L. et al. Effects of dexmedetomidine and esmolol on systemic hemodynamics and exogenous lactate clearance in early experimental septic shock. *Crit. Care.* 2016 Aug 2. 20(1). 234. doi: 10.1186/s13054-016-1419-x. PMID: 27480413; PMCID: PMC4969982.
7. Kanashvili B., Saganelidze K., Ratiani L. The role of procalcitonin and blood lactic acid values in prognosis of sepsis and septic shock in polytrauma patients. *Georgian Med. News.* 2018 Jun. (279). 102-107. PMID: 30035730.
8. Miyamoto K., Nakashima T., Shima N., Kato S., Ueda K., Kawazoe Y. et al. Effect of Dexmedetomidine on Lactate Clearance in Patients With Septic Shock: A Subanalysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Shock.* 2018 Aug. 50(2). 162-166. doi: 10.1097/SHK.0000000000001055. PMID: 29117063.

Отримано/Received 12.11.2021

Рецензовано/Revised 26.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.11.2021 ■

Information about authors

Anna Omelchenko-Seliukova, postgraduate student of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: anna.omelchenkokh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5965-8526>

S.S. Dubivska, MD, PhD, professor of Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dubovskaya@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0367-6279>

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

Information about funding. The research is a part of the scientific research work of the Department of Emergency, Anesthesiology and Intensive Care of Kharkiv National Medical University of MH of Ukraine "The choice of analgesia and intensive care in patients with systemic inflammatory response syndrome" (State registration No 0199U001773).

Authors' contribution. *A.V. Omelchenko* — collecting and processing of the material, analysis of the data obtained, writing the text; *S.S. Dubivska* — conception and design of the study, writing the text.

A.V. Omelchenko-Seliukova, S.S. Dubivska
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Activity of carbohydrate metabolism in patients with polytrauma and alcohol withdrawal syndrome complicated by alcohol delirium

Abstract. Alcohol abuse, which affects almost one-fifth of the world's population, is one of the most socially significant in the world. It is known that from 25 to 85 % of patients are in a state of alcohol intoxication during hospitalization to the Polytrauma Department. The study was aimed to determine the content of major metabolites of carbohydrate metabolism, in particular glucose, pyruvic acid, and lactic acid in the blood of patients with combined trauma and alcoholic delirium, depending on the method of sedation. **Materials and methods.** The study included 80 patients with moderate polytrauma and alcohol withdrawal complicated by alcohol delirium. The median age was 45 years [39–54]. Patients in group 1 (n = 40) were given dexmedetomidine as a sedation method, and in group 2 (n = 40), diazepam sedation was used according to the symptom-trigger protocol. The CAM-ICU method was used to diagnose delirium. The concentration of glucose, lactic acid, and pyruvic acid (pyruvate) was determined in the patients' blood. **Results.** The blood content of glucose of patients of group 1 on admission to ICU was 7.45 [6.52; 8.97] mmol/L, which is 1.7 times higher than this indicator in the control group; on the 3rd day, it decreased by 9.4 % compared to the first day of admission to ICU and was 6.75 [6.13; 8.0] mmol/L but did not reach the level of glucose in the control group and remained higher by 55.1 % compared to the control. On the 7th day, the blood glucose content decreased to normal values and amounted to 5.55 [4.9; 5.9] mmol/L. In patients of group 2, the

glucose level was 8.3 [7.2; 9.87] mmol/L, which is 1.9 times higher than in the control group. On the 3rd day, the blood glucose level decreased by 6 % to 7.8 [6.95; 9.2] mmol/L, and a week after admission, it was 6.6 [4.9; 5.9] mmol/L. In patients of group 1, the level of pyruvate at the admission to the ICU was 0.127 [0.115; 0.130] mmol/L, lactate — 2.345 [2.11; 2.66] mmol/L, lactate/pyruvate ratio — 18.46. The same rates in patients of group 2 were slightly higher: pyruvate — 0.129 [0.104; 0.147] mmol/L, lactate — 2.535 [2.33; 2.81] mmol/L, lactate/pyruvate ratio — 19.65. On the 7th day, among the patients of group 1, the level of pyruvate reached 0.103 [0.098; 0.111] mmol/L, lactate — 2.040 [1.86; 2.19] mmol/L, lactate/pyruvate ratio — 19.81. In patients of group 2, on the 7th day the level of pyruvate reached 0.108 [0.093; 0.129] mmol/L, lactate — 2.455 [2.26; 2.748] mmol/L, lactate/pyruvate ratio — 22.73. Thus, hyperglycemia was observed in the blood of patients with polytrauma and alcohol withdrawal syndrome complicated by alcoholic delirium on admission, on the 3rd day of hospital stay (groups 1 and 2) and the 7th day in patients of group 2, indicating violation of biochemical mechanisms that promote blood glucose homeostasis. **Conclusions.** The use of dexmedetomidine for sedation of patients with alcohol withdrawal and alcoholic delirium and polytrauma reduces the manifestations of carbohydrate metabolism disorders.

Keywords: polytrauma; alcohol delirium; dexmedetomidine; glucose; lactate; pyruvic acid

UDC 616.89-008.454-02:616.819.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1463>

Shorena Vashadze¹, Mariam Kekenadze², Sophio Brunjadze¹,
Ana Chikhradze¹, Shorena Katamadze³, Medea Kajaia³

¹ Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia

² Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

³ High-Tech Clinic Medical Center, Batumi, Georgia

Characteristics of dementia in patients with diabetes mellitus

Abstract. *Background.* Studies have demonstrated that patients who have diabetes are more likely to develop cognitive problems compared to people without diabetes. The aim of the research: analysis of clinical characteristics of dementia in patients with diabetes mellitus. The Mini-Mental State Examination was used to diagnose dementia, which enables the detection of cognitive changes. Computed tomography or magnetic resonance imaging of the brain was performed to confirm the etiology of cognitive disorders. **Materials and methods.** We have examined 120 patients (58 men and 62 women) with diabetes mellitus aged 32 to 70 years. The average disease duration was 5–10 years. There were seventy-five (62.5 %) patients with type 1 diabetes mellitus and 45 (37.5 %) with type 2 diabetes mellitus. In 45 (37.5 %) cases, type 1 diabetes mellitus was associated with high blood pressure. The number of patients with type 2 diabetes and high blood pressure was 43 (35.83 %). **Results.** The atrophic process in the temporal and frontal regions is most pronounced in 41 (34.16 %) cases, with damage to the hemisphere occurring in 13 (10.83 %) and to the stem structures in 9 (7.5 %). Cognitive changes are more pronounced and more persistent in patients with type 1 diabetes than in patients with type 2 diabetes. **Conclusions.** In patients with cognitive impairment, the prescription of antidiabetic drugs is recommended only after a detailed study. Unfortunately, the mechanism of dementia development is not fully understood today, no effective prevention methods have been developed. However, there is a possibility to conduct screening in patients with diabetes mellitus to detect cognitive disorders. Research has shown that people with diabetes are twice as likely to have severe thinking and memory problems, and they also have a higher risk of developing a transient ischemic attack. Individuals with high blood pressure in the middle age are twice as likely to have brain injury. The high-risk group includes patients aged 40–64 years with diabetes mellitus and high blood pressure. It has been proven that their brain volume is reduced, they have problems with memory and thinking. High blood pressure in people of this age can cause many negative effects. In patients with type 2 diabetes, cognitive impairment is manifested in deficits in praxis, then gnosis and language function. However, time orientation, as well as short-term memory is less disrupted. Previous researches indicate connection between diabetes and high blood pressure and an increased risk of dementia. More research is needed to gain a full understanding of their effects on the brain.

Keywords: dementia; diabetes mellitus; Mini-Mental State Examination

Introduction

Studies have demonstrated that people who have diabetes, compared with people without diabetes, are more likely to develop cognitive problems. According to the 10th revision of International Classification of Diseases, the criteria for dementia are memory disorders that manifest as inability to memorize new material and, in more severe cases, as difficulty in reproducing previously learned information.

The purpose of the research: analysis of clinical characteristics of dementia in patients with diabetes mellitus. The

Mini-Mental State Examination was used to diagnose dementia [5], which enables the detection of cognitive changes in the patient. Computed tomography or magnetic resonance imaging of the brain was performed to confirm the etiology of cognitive disorders.

Material and methods

We studied 120 patients (58 men and 62 women) with diabetes mellitus from the age of 32 to 70. The average duration of diabetes mellitus in the group of patients was 5–10 years.

Table 1. Patients with diabetes mellitus, n (%)

Age, years	Type 1 diabetes		Type 2 diabetes	
	Men	Women	Men	Women
32–41	5 (4.16)	5 (4.16)	4 (3.33)	3 (2.5)
42–51	18 (15)	12 (10)	5 (4.16)	11 (9.16)
52–61	14 (11.66)	17 (14.16)	7 (5.83)	8 (6.66)
62–70	1 (0.83)	3 (2.5)	4 (3.33)	3 (2.5)

Seventy-five (62.5 %) patients with type 1 diabetes mellitus were studied, 45 (37.5 %) patients with type 2 diabetes mellitus were examined. Type 1 diabetes mellitus with high blood pressure was detected in 45 (37.5 %) patients. The number of patients with type 2 diabetes and high blood pressure was 43 (35.83 %).

Results and discussion

According to our research on the Mini-Mental State Examination 28–30 points there are no cognitive disorders in 5 (4.16 %). Three (2.5 %) patients with type 1 diabetes mellitus were studied. And in patients with type 2 diabetes this rate is equal to 2 (1.6 %). With the help of neuroimaging techniques, cerebral atrophy was detected, reducing brain mass and volume by 45 (37.5 %). Cerebral atrophy with ventricular enlargement accounts for 12 (10 %).

The atrophic process is most pronounced in 41 (34.16 %) in the temporal and frontal regions, with hemisphere damage occurring in 13 (10.83 %) and stem structures in 9 (7.5 %). Thus, cognitive changes are more pronounced and more persistent in patients with type 1 diabetes than in patients with type 2 diabetes.

Thus, in many cases, there is a decrease in concentration and also planning, decision making and control ability. Patients with type 2 diabetes are characterized by emotional and behavioral disorders along with cognitive disorders, depression, apathy, affective lability. Adequate and systematic treatment of diabetes mellitus has a good effect on the cognitive function of the patient, especially in patients with a long history of diabetes.

Timely intake of antidiabetic and antihypertensive drugs reduces the likelihood of dementia progression. However, aggressive antidiabetic treatment, which often develops hypoglycemia, may worsen the patient’s condition. The use of insulin or other antidiabetic drugs, which are used to normalize glycemia, may lead to impaired cognitive function. According to scientists, in patients who developed diabetes in middle age, the brain volume is 3% smaller than in people who do not have diabetes [3, 4].

Thus, in patients with cognitive impairment, the prescription of antidiabetic drugs is recommended only after a detailed study. Unfortunately, the mechanism of dementia development is not fully understood today, no effective prevention methods have been developed, however, there is a possibility to conduct screening in patients with diabetes mellitus to detect cognitive disorders. Research has shown that people with diabetes are twice as likely to have severe thinking and memory problems, and they also have a higher risk of developing a transient ischemic attack [5, 6].

People with high blood pressure in middle age are twice as likely to have brain injury. The high-risk group includes patients aged 40–64 years with diabetes mellitus and high blood pressure. It has been proven that their brain volume is reduced, there are problems in terms of memory and thinking. High blood pressure in patients of this age can cause many negative effects [3, 4].

In patients with type 2 diabetes, cognitive impairment is manifested in deficits in praxis, than gnosis and language function. However, time orientation, as well as short-term memory, is less disrupted.

Previous research indicates connection between diabetes and high blood pressure and an increased risk of dementia. More research is needed to gain a full understanding of their effects on the brain.

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

Acknowledgments. The authors thank the Hospital Med-center.

References

1. Вашиадзе III. Инсомния — серотонин и депрессия. Georgian Medical News. Tbilisi — New York, 2007. 22-24.

2. Bangen K.J., Gu Y., Gross A.L. et al. Relationship between type 2 diabetes mellitus and cognitive change in a multiethnic elderly cohort. J. Am. Geriatr. Soc. 2015. 63. 1075-83.

3. Yaffe K., Peltz C.B., Ewing S.K. et al. Long-term cognitive trajectories and mortality in older women. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2016. 71. 1074-1080.

4. Goveas J.S., Rapp S.R., Hogan P.E. et al. Predictors of optimal cognitive aging in 80+ women: the Women’s Health Initiative Memory Study. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2016. 71 (Suppl. 1). S62-S71.

5. Willette A.A., Modanlo N., Kapogiannis D., for the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Insulin resistance predicts medial temporal hypermetabolism in mild cognitive impairment conversion to Alzheimer disease. Diabetes. 2015. 64. 1933-40.

6. Walter S., Marden J.R., Kubzansky L.D. et al. Diabetic phenotypes and late-life dementia risk: a mechanism-specific Mendelian randomization study. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2016. 30. 15-20.

Received 05.11.2021

Revised 19.11.2021

Accepted 25.11.2021 ■

Shorena Vashadze¹, Mariam Kekenadze², Sophio Brunjadze¹, Ana Chikhradze¹, Shorena Katamadze³, Medea Kajaia³

¹ Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia

² Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

³ High-Tech Clinic Medical Center, Batumi, Georgia

Характеристика деменції у хворих на цукровий діабет

Резюме. Актуальність. У дослідженнях показано, що в пацієнтів із цукровим діабетом ймовірність розвитку когнітивних проблем більша порівняно з особами без діабету. **Мета дослідження:** аналіз клінічних характеристик деменції у хворих на цукровий діабет. Для діагностики деменції використовували Коротку шкалу оцінки психічного статусу, що дозволяє виявити когнітивні зміни. Для підтвердження етіології когнітивних розладів проводили комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію головного мозку. **Матеріали та методи.** Обстежено 120 пацієнтів (58 чоловіків і 62 жінки) із цукровим діабетом віком від 32 до 70 років. Середня тривалість захворювання становила 5–10 років. Осіб із цукровим діабетом 1-го типу було 75 (62,5 %), 2-го типу — 45 (37,5 %). У 45 (37,5 %) випадках цукровий діабет 1-го типу був пов'язаний із високим артеріальним тиском. Кількість пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і підвищеним артеріальним тиском становила 43 (35,83 %). **Результати.** Найбільш виражений атрофічний процес у скроневій і лобовій ділянках зареєстровано в 41 (34,16 %) випадку, з ушкодженням півкулі — в 13 (10,83 %), стовбурових структур — у 9 (7,5 %). Когнітивні зміни більш виражені і стійкіші у хворих на цукровий діабет 1-го типу, ніж у хворих на цукровий діабет 2-го типу. **Висновки.** Пацієнтам із когнітивними порушеннями призначати проти-діабетичні препарати рекомендується тільки після детального

обстеження. На жаль, механізм розвитку деменції сьогодні до кінця не вивчений, ефективних методів профілактики не розроблено. Проте існує можливість проведення скринінгу хворих на цукровий діабет для виявлення когнітивних розладів. У дослідженнях продемонстровано, що особи з цукровим діабетом вдвічі частіше мають серйозні проблеми з мисленням і пам'яттю, у них також вищий ризик розвитку транзиторної ішемічної атаки. Хворі з високим артеріальним тиском у середньому віці вдвічі частіше страждають на черепно-мозкову травму. До групи високого ризику входять пацієнти віком 40–64 роки з цукровим діабетом і підвищеним артеріальним тиском. Доведено, що в них зменшується об'єм мозку, виникають проблеми з пам'яттю та мисленням. Підвищений артеріальний тиск в осіб цього віку може викликати багато негативних наслідків. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу когнітивні розлади проявляються в дефіциті праксису, а потім гнозису і мовленнєвої функції. Однак орієнтація в часі, а також короткочасна пам'ять порушуються менше. У попередніх дослідженнях вказують на зв'язок між діабетом і високим артеріальним тиском та підвищеним ризиком деменції. Потрібні додаткові дослідження, щоб отримати повне розуміння їх впливу на мозок.

Ключові слова: деменція; цукровий діабет; Коротка шкала оцінки психічного статусу

УДК 378.018.44:614.252.1:616-01

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1464>

Єхалов В.В., Кравець О.В., Седінкін В.А., Романюта І.А., Кріштафор Д.А., Павлиш О.С.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Дистанційне навчання у підготовці до ліцензійного іспиту «Крок 3» за модулем «Невідкладні стани»: за та проти

Резюме. У 2020–2021 роках в умовах пандемії COVID-19 система післядипломної медичної освіти пішла на вимушені заходи щодо збереження життя та здоров'я суб'єктів навчання та викладацького складу у вигляді тимчасового переходу на дистанційну освіту. Під час проходження лікарями-інтернами різних спеціальностей модуля «Невідкладні стани» було проведено анонімне тестування 342 молодих колег із подальшими певними висновками. Дистанційний андрагогічний процес є прийнятним і корисним лише як складова дуальної форми вищої медичної освіти. Віддалена форма навчання у великих аудиторіях має багато недоліків, тому заняття доцільно вести у малих групах. Такий вид навчання потребує ретельного вивчення, оптимізації й адаптації до сучасних умов.

Ключові слова: післядипломна освіта; лікарі-інтерни; інтерактивне навчання; дистанційне навчання

Вступ

Пандемія COVID-19 створила всесвітню проблему в навчанні та підготовці медичних кадрів. У сучасному суспільстві існує потреба в висококваліфікованих спеціалістах, якісному наданні медичної допомоги та застосуванні новітніх технологій діагностики і лікування, тому призупинення навчального процесу й атестації лікарів-інтернів на невизначений термін негативно вплинуло б як на їхнє професійне становлення, так і на систему охорони здоров'я країни в цілому [1]. Екстремне дистанційне навчання є тимчасовим заходом щодо переходу освітнього процесу на альтернативний режим через кризові обставини [2]. Ситуація, що склалася в країні, вимагає забезпечення тимчасового доступу до навчання та освітньої підтримки, що швидко налаштовуються та доступні в надзвичайних умовах [3]. Зважаючи на вищевказані обставини, навчання та оцінки повинні бути відповідно адаптовані до умов карантину й інших обмежувальних заходів, а також до потреб і особливостей здобуття вищої медичної освіти сучасною молоддю [1].

Світовий досвід показує, що ефективність використання дистанційного навчання в системі охорони здоров'я залежить від таких факторів: забезпечення єдиного високого стандарту якості освітніх програм і процесу навчання завдяки залученню до його організації провідних спеціалістів; досконалість планування процесу; забезпечення безперервної освіти та зворотного зв'язку з суб'єктами навчання; наявність необхідного ілюстративного матеріалу; організація навчання та виробничої діяльності інтернів як єдиного процесу; тестування на будь-якій стадії циклу; використання різних навчальних матеріалів; урахування складних сучасних соціально-економічних умов життя населення країни, що ускладнюють поїздки до навчальних закладів, беручи до уваги обмеженість фінансового забезпечення [4]. Як зазначено в наказі Міністерства освіти та науки України від 25.04.2013 р. № 466 «Про затвердження Положення про дистанційне навчання», дистанційне навчання — це індивідуалізований процес набуття знань, умінь, навичок і засобів пізнавальної діяльності людини, який реалізується переважно через

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Єхалов Василь Віталійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sesualiy@gmail.com

For correspondence: Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com

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

непрямую взаємодію віддалених один від одного учасників навчального процесу у спеціалізованому середовищі, що базується на сучасних психолого-андрагогічних та інформаційно-комунікаційних технологіях [5].

Дистанційне навчання відрізняється від заочного зручнішою системою доведення інформації з використанням новітніх технологій, що дозволяє поширити географію учасників курсу, не знижуючи якості навчального процесу. Дистанційна освіта дає можливість скоротити час навчання завдяки швидкості комунікації викладача та інтерна, а також можливості використання майже всіх форм освіти (у тому числі самостійної роботи в електронній бібліотеці) через комп'ютерну мережу [6]. Мета навчання у когнітивній сфері може бути реалізована через такі елементи засвоєння (таксономія Блума): знання, розуміння, застосування, аналіз, синтез і оцінка.

Дистанційне навчання вимагає значних кваліфікованих трудовитрат із розробки програм, які гарантують високу якість навчання [6], не вимагає від викладача знань та навичок програмування [2], проте передбачає дуже трудомісткий процес підготовки навчального матеріалу, зокрема для тестового контролю. Слід зазначити, що в майбутньому витрати часу та сил мають компенсуватися скороченням терміну виконання деяких рутинних складових навчального навантаження викладача [7].

Дистанційна форма освіти передбачає доступ до Інтернету, технічне забезпечення (комп'ютер, планшет, смартфон тощо) для всіх учасників навчального процесу, а також володіння технологіями дистанційного навчання для залучених викладачів [5].

У навчанні за модулем «Невідкладні стани» найважливішим є результат, а не процес і логіка дисципліни. Інтерн — це головна особа творчого процесу [6], а індивідуальний особистісний підхід є запорукою його успішності [4]. Результативність дистанційного навчання на післядипломному етапі залежить від ефективної взаємодії викладача та лікаря-інтерна, налагодженого процесу активного зворотного зв'язку, якості попереднього проектування дистанційної освіти та засобів управління ним, розробки конструкцій випробуваних дидактичних матеріалів, забезпечення діалогу та постійної андрагогічної підтримки, що є неможливим у більшості традиційних систем навчання [4, 8]. Нові технології (інтерактивні електронні навчальні посібники, мультимедійний контент, мережа Інтернет тощо) дозволяють забезпечити доведення знань і доступ до різноманітної навчальної інформації, сприяють більш активному залученню інтернів до процесу навчання. Використання методів активізації їхньої діяльності створює та оптимізує нові особистісні підходи до навчання молодого лікаря [8]. Оцінки за курс мають корелювати з таксономією Блума [2].

Матеріали та методи

Було проаналізовано 342 анонімних опитувальника. Анкетування проводилося після закінчення навчання за модулем «Невідкладні стани» та отримання заліку, що дозволяло отримати саме правдиві відповіді.

Якщо респондент не хотів відповідати на будь-який пункт анкети, то в потрібній графі він робив позначку «0». До дослідження було залучено дві групи інтернів: до першої (183 опитаних) було включено молодих колег, які проходили дистанційне навчання невеликими групами по 6–8 осіб; до другої групи (159 респондентів) було віднесено інтернів, які навчалися в групах по 20 та більше осіб. Було здійснено порівняльний міжгруповий аналіз і зроблено певні висновки. Для виявлення взаємозв'язків між кількісними змінними розраховувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Результати та обговорення

Дистанційне навчання означає таку організацію навчального процесу, в якій основна увага приділяється самостійному навчанню лікаря-інтерна [9]. Один з андрагогічних принципів, розроблених співробітниками кафедри для забезпечення підготовки до ліцензійного інтегрованого іспиту (ЛІІ) «Крок 3», зазначає: «щоб вимагати, треба надати» [4]. Молодому колезі досить важко і часовитратно самостійно відшукувати матеріали для підготовки до занять у системі Інтернет, де знаходиться багато неавторизованої або застарілої інформації, що не відповідає сучасним стандартам, клінічним протоколам, алгоритмам діагностики та лікування пацієнтів у критичних станах. Для цього заздалегідь (за 2–3 доби до заняття) через старост груп надавалися посилання на підготовлений викладачем електронний ресурс, що містить адаптовану до тестової бази інформацію для самостійної роботи. У попередніх дослідженнях було доведено, що більшість інтернів неспроможні опанувати великі обсяги контексту [10, 11], тому навчальний матеріал надається «без води», тобто в максимально стислій формі. Відповідно до тематики циклу нами було розроблено добірку затверджених цикловою методичною комісією університету мікролекцій у вигляді озвучених мультимедійних презентацій. Такий варіант надання інформації ні в чому не програє звичайній відеолекції по жодному з позитивних пунктів, однак має певні переваги. Все залежить від рівня початкової підготовки користувача. Оскільки переключення відео- та аудіоелементів відбувається за допомогою кнопки клавіатури або миші, не виникає потреби зупиняти процес відтворення. Більш підготовлений інтерн може пропустити вже відомі йому моменти, але на окремих фрагментах, навпаки, зосередити свою увагу. Час для цього індивідуальний («скільки потрібно»). Текстова частина окремих слайдів або таблиці є лише основою докладного словесного пояснення з використанням стимулюючих методик. Такий варіант відеолекцій викликав великий інтерес серед лікарів-інтернів, які при анонімному анкетуванні відзначили корисність цього виду позааудиторної роботи та доцільність його більш поширеного використання у післядипломному навчанні [12]. Для самостійної підготовки нами були створені та вийшли з друку 5 навчально-методичних посібників для підготовки до ЛІІ «Крок 3» за певними темами, зміст яких було максимально адаптовано до тестової бази. Наприкінці кожного розділу було розміщено чималий перелік питань для самоконтролю та добірку

тематичних тестових завдань (ключі були розміщені перед заключною частиною книги). Для самостійної підготовки ми пропонуємо також копії клінічних лекцій співробітників кафедри, опублікованих у професійних наукометричних виданнях за останні 1–2 роки. 98,3 % опитаних визнали достатнім обсяг інформаційних матеріалів для самостійної підготовки, хоча 32,3 % вважають його зовеликим для циклу такої тривалості, а 42,2 % респондентів висловили побажання продовжити цикл «Невідкладні стани» хоча б до одного місяця. Таку пропозицію ми отримуємо вже протягом 15 років, але реалізувати її, на жаль, не маємо можливості.

Оскільки навчання за циклом «Невідкладні стани» є суто аудиторною теоретичною підготовкою і не передбачає оволодіння практичними навичками, для роботи ми вибрали програму Google Meet — захищеного відеозв'язку для проведення відеозустрічей у високій якості за участю достатньої кількості користувачів. Відділ технічного забезпечення університету надав кожному співробітнику власний код, який успішно використовується для проведення відеоконференцій з ефективним зворотним зв'язком, надає можливість поділитися зображенням з екрану пристрою для демонстрації документів, презентацій та іншого контенту. Зручний доступ за посиланням (як з комп'ютера, так і через мобільний додаток Google Meet) заздалегідь надається старостам груп і розповсюджується серед інтернів. Завдання для самостійної роботи та тестування також надаються через програму «Google Клас» за розсилкою, що є оптимальним під час суто теоретичної підготовки.

Робота в гуртожитку або за місцем проживання створює підстави для більш частого, ніж за очної форми навчання, відволікання інтернів від освітнього процесу. Оскільки в сучасній молоді превалює екранний тип мислення, виникає прецедент: при втраті окремого інформаційного фрагмента загальної теми носії кліпового мислення не в змозі поєднати складові контексту до єдиного цілого, в результаті процес засвоєння інформації втрачає якісну повноцінність [13, 14]. Звичайно, переважна більшість суб'єктів навчання живе в родині: нерідко при дистанційному спілкуванні можна чути гуркіт пральної машини, верещання дитини, шкварчання жиру на пательні, роботу перфоратора, що всім остогидла, тощо. Що ж, вибачте, індивідуальний кабінет для кожного молодого колеги — це майже недосяжна мрія. Згідно з результатами анонімного анкетування, понад 22,1 % респондентів великих і 9,3 % малих груп при дистанційному навчанні регулярно відволікаються на власні справи (здебільшого — на користування засобами мобільного зв'язку), а 44,4 та 16,1 % відповідно — лише іноді. Але при очному навчанні цей показник обмежується 3,5 %.

У 2017 році ми виявили проблему користування інтернами недозволеними методами при тестуванні та розробили низку засобів боротьби з цим явищем при очній формі навчання [15]. Питання дотримання академічної сумлінності виявилось ще складнішим при дистанційній освіті [5]. При усному опитуванні 52,9 % інтернів великих і 29,4 % малих груп регулярно вда-

ються до шахрайських дій, а 29,4 та 16,7 % лише іноді користуються недозволеними методами. Зорова межа веб-камери не дозволяє під час опитування побачити заборонені носії інформації або закадрові візуальні підказки від інших учасників процесу, тільки іноді можна почути шелестіння кнопок планшета, шепіт, а от засоби з тактильною клавіатурою практично неможливо простежити. Так, затримка з відповіддю більше ніж на 15 секунд викликає підозру щодо недозволених дій. У великих групах трапляється, що коли на виклик інтерна до діалогу відповіді немає, співгрупники повідомляють, що в цієї особи проблеми зі зв'язком, але він обов'язково з'являється в мережі через 1,5–2 хвилини. Це означає, що його попереджено мобільним повідомленням і, намагаючись виправити ситуацію, він повертається до процесу. На жаль, під час роботи з великими групами нами було встановлено таке негативне явище: коли закінчується теоретичне обговорення матеріалу та вже надані завдання й рекомендації, інтерни залишають чат. На екрані видно 2–3 аватари з вимкненою камерою, які на повторне «до побачення» не реагують. Це означає лише одне — їх там немає. Викладач має номери їхніх особистих засобів зв'язку, але за телефонного контакту останні посилаються на проблеми з інтернет-зв'язком, що досить складно спростувати. Однак адміністративні методи впливу ніхто не скасовував, і подальша розмова винуватців із безпосередніми керівниками відновлює мережу краще від супермайстра. Респонденти досить чесно оцінили власний особистий рівень самостійної підготовки, який у середньому становив $3,30 \pm 0,04$ бала за п'ятибальною шкалою. Про використання недозволених методів також свідчить середнє оцінювання відповідей викладачем у $3,80 \pm 0,05$ бала, що перевищує загальну самооцінку респондентів. При тестуванні 55,6 % усіх опитаних активно користуються шахрайськими методами, а 27,8 % — рідше. Вірогідність результатів при цьому значно зменшується. Саме з цієї причини результати при дистанційному тестуванні на 22–23 % вищі, ніж у однорідних групах при очному навчанні. Показник сумлінного ставлення респондентів до процесу усного опитування становив у великих групах лише 17,7 %, а у малих — 53,9 %. Свідоме ставлення до вирішення тестових завдань у обох групах за відсутності статистично вірогідних відмінностей становить лише 16,6 %. Пояснити це можна значно більшою можливістю спостерігати за 6–8 особами, які постійно візуалізуються на головному екрані. Було виявлено тісний позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,61$) між рівнем особистої оцінки власної самостійної підготовки та сумлінним ставленням до методів контролю та сильний зворотний зв'язок ($r = -0,59$) між особистою оцінкою своїх знань і показниками схильності до шахрайських дій під час усного опитування та тестового контролю.

На жаль, така проблема існує [10, 14], ми протягом 15 років спостерігаємо за її динамікою, створюємо та реалізуємо засоби для поліпшення ситуації. Так, при очному навчанні ми зробили ці явища практично неможливими за допомогою заходів командно-адміністративного впливу [15]. Досвід проведення дистан-

ційного навчання у нас поки що занадто малий, але ми сподіваємося, що знайдемо нові шляхи для подолання цих негативних явищ у майбутньому.

Тепер розглянемо переваги та недоліки віддаленої освіти. Платформа дистанційного навчання дозволяє забезпечити спілкування між учасниками навчального процесу на певній відстані, що важко переоцінити в ситуації пандемії [16]. До позитивних ознак процесу всі респонденти віднесли економію часу та чималих для інтернів коштів на переїзди, особливо міжміські. Щоб потрапити на заняття, достатньо лише відкрити ноутбук/телефон і зайти в Google Meet; не треба рано прокидатися, збиратися тощо; не пропускаються заняття навіть при застуді та самоізоляції; немає небезпеки інфікування. Відеолекції для самопідготовки можна опановувати у зручний для кожного час, навіть не підводячись із теплого ліжка, індивідуально визначати швидкість вивчення матеріалу відповідно до рівня початкової підготовки та особистих можливостей. У викладачів усе по-старому: як і раніше, ведеться лікувальна робота; заняття проводяться з робочого місця, тобто лікувальних закладів, де постійно реєструються групові захворювання на COVID-19. Усі співробітники кафедри вже перенесли це небезпечне захворювання та провакциновані. На користь навчального закладу працює зниження комунальних витрат (електроенергія, водопостачання), амортизації приміщень та меблів, зменшення витрат на прибирання та дезінфікуючі засоби тощо [4, 17].

До негативних моментів належить відсутність можливості вчитися «наживо»: будувати стосунки в колективі (з викладачами, одногрупниками, адміністрацією), виступати перед аудиторією. Не кожен інтерн здатний підтримувати в собі мотивацію до самостійної роботи; відсутність такого ефективного стимулу навчальної діяльності, як постійний контроль з боку викладача; неможливість порівнювати свої успіхи з досягненнями інших інтернів; відсутність поряд людини, яка надає матеріал із емоційним забарвленням, що впливає на ступінь засвоєння. Для викладача при аудиторних заняттях важливо відчувати, наскільки слухачі розуміють матеріал (за їхніми поглядами, поведінкою, актуальністю питань, відповідями) та оперативно коригувати навчальний процес: ще раз повторити складні моменти, дати додаткові роз'яснення, змінити темп навчання. При дистанційному навчанні такий зв'язок втрачається. У більшості інтернів виникає спокуса та достатньо можливостей для «несамостійної» роботи, а викладач не має можливості якісного спостереження за ситуацією. Досить невелику частку становлять інтерни, яким жорсткий контроль не потрібен, вони розуміють необхідність самостійної роботи. Для навчального закладу дистанційне навчання пов'язане з вагомими матеріальними витратами на технічне оснащення, програмно-технічні засоби, підготовку спеціальних кадрів тощо. Але водночас слід зазначити моменти, які певною мірою компенсують частину зазначених недоліків: якщо неможливо отримати очну допомогу, можна проконсультуватися через повідомлення або по скайпу; відсутність «живих» відносин

для частини молодих колег забезпечує комфортніші психологічні умови для навчання тощо [7, 15, 18]. Але не всі інтерни мають сучасні (дуже дорогі) гаджети, що періодично створює технічні проблеми. 34,2 % опитаних відзначили, що одночасне навчання 20 і більше осіб поступається якістю відпрацювання теоретичних питань на користь малих груп.

Дистанційне навчання сприймається складніше з різних причин — від поганого володіння комп'ютерними технологіями до небажання працювати самостійно. Воно вимагає самоосвіти, а лише присутності на заняттях украй недостатньо. Відповідно, якщо очне навчання почне рухатися у бік інтерактивності та більшої самовимогливості, то популярність дистанційної освіти також почне зростати. А поки що у слухачів досить часто виникає певне побоювання перед технічними засобами навчання взагалі [19].

Дистанційний курс — це обличчя викладача, якість його ставлення до учнів [6]. Карантин і необхідність швидкої адаптації викладацького колективу до впровадження технологій дистанційного навчання внесли певні корективи в реалізацію підвищення кваліфікації працівників [20]. Між викладачем та інтернами має постійно проводитися діалог. В умовах високого модульного інформаційного навантаження на підключення колеги до мікрофона витрачається від 15 до 30 секунд, це небагато, але якщо брати до уваги те, що кожного треба опитати 8–10 разів, то в результаті виходить не так вже й мало. Викладач зобов'язаний бездоганно володіти інформацією й бути здатним швидко та повноцінно відповісти на будь-яке питання за темою, оскільки користуватися навіть конспектом заняття досить негrecно; він повинен володіти сучасними педагогічними та інформаційними технологіями, бути готовим до роботи з лікарями-інтернами у новому навчально-пізнавальному просторі [9, 21–26]; як патріот він повинен досконало володіти рідною мовою та вимагати цього від молоді [27, 28].

При дистанційному навчанні важко забезпечити розвиток клінічних умінь і практичних навичок без інтегрованого навчання віч-на-віч, з рук у руки. Усі опитані висловили думку, що підготувати лікаря суто дистанційно неможливо, що збігається з твердженням багатьох сучасних андрагогів [2, 4, 7, 18, 19, 25].

Дистанційно-освітні технології мають широко впроваджуватися в навчальний процес післядипломної освіти на рівні додаткового професійного навчання [8]. Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 19 вересня 2018 року № 660-р була схвалена Концепція підготовки фахівців за дуальною формою здобуття освіти [2], що забезпечує поєднання дистанційного та заочного навчання та є найбільш прийнятною нині [9]. На думку суб'єктів навчання, поєднання звичайних аудиторних занять із самостійною роботою з електронних курсів є досить ефективним, що підтверджується результатами аналізу успішності [7].

Окремо дистанційна форма навчання може використовуватися як тимчасовий захід для здійснення процесу освіти на час карантину або в умовах неможливості проведення очного навчання (зокрема, в

період проведення активних бойових дій) із поступовим переходом до традиційної форми для набуття та контролю засвоєння навичок і вмінь [18]. Стратегія, методологія та кадрова підготовка для дистанційного вектора в навчанні повинні підтримуватися та розроблятися на інституційному та державному рівнях. Хоча ситуація, що склалася, була стресовою, при поверненні до очної форми навчання з'явилася можливість оцінити, наскільки доцільним було екстрене дистанційне навчання для підтримки безперервності медичної освіти. При підготовці до іспиту «Крок 3» комплексно використовувалися очне та дистанційне навчання, що залежало від епідеміологічної ситуації. На нашу думку, ми гідно впоралися з поставленим завданням, і це підтвердилося тим, що результати ліцензійного іспиту інтернів нашого університету увійшли до першої рейтингової п'ятірки серед вищих медичних навчальних закладів України.

Висновки

1. Перехід на дистанційне навчання під час пандемії є вимушеним, але єдиним можливим заходом, який дозволяє зберегти здоров'я та життя суб'єктів навчання.

2. Віддалений андрагогічний процес є прийнятним і корисним лише як складова дуальної форми вищої медичної освіти.

3. Дистанційна форма навчання у великих аудиторіях має багато недоліків, тому заняття доцільно проводити в малих групах.

4. Цей вид навчання потребує ретельного вивчення, оптимізації й адаптації до сучасних умов.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості під час підготовки цієї статті.

Список літератури

- Белка К.Ю., Кучин Ю.Л., Мельник І.В. Дистанційне навчання та оцінювання лікарів-інтернів за спеціальністю «анестезіологія та інтенсивна терапія» в умовах пандемії COVID-2019. *Медицина невідкладних станів*. 2020. № 4. С. 33-39. doi: 10.25284/2519-2078.4(93).2020.220662.
- Hodges C., Moore S., Lockee B., Trust T., Bond A. *The Difference Between Emergency Remote Teaching and Online Learning*. March 27, 2020. <https://er.educause.edu/articles/2020/3/the-difference-between-emergency-remote-teaching-and-online-learning>.
- Кухаренко В.М., Бондаренко В.В. Екстрене дистанційне навчання в Україні. Харків: КП «Міська друкарня», 2020. С. 7-29.
- Клигуненко Е.Н., Ехалов В.В., Сединкин В.А., Кравец О.В., Площенко Ю.А. Некоторые возможности дистанционного обучения врачей-интернов на цикле «Неотложные состояния». *Медицина неотложных состояний*. 2017. № 5(84). С. 105-109. doi: 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109368.
- Дубоссарська Ю.О. Досвід дистанційного навчання з акушерства і гінекології у період карантину. Соціально-гуманітарні дослідження та інноваційна освітня діяльність. *Матеріали II Міжнародної наукової конференції (26–27 червня 2020 р., м. Дніпро)*. Наук. ред. О.Ю. Висоцький. Дніпро: СПД «Охотнік», 2020. С. 316-317.
- Агранович Н.В., Ходжаян А.Б. *Возможность и эффективность дистанционного обучения в медицине. Фундаментальные исследования*. 2012. № 3(3). С. 545-547. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29752>
- Кузнецова О.В. Дистанционное обучение: за и против. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 8. Ч. 2. С. 362-364. <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=7101>
- Журавльова Л.В., Лахно О.В., Цивенко О.І. Методи дистанційного навчання при викладанні дисципліни «Внутрішні хвороби» у лікарів-інтернів. *Сучасний стан та перспективи підготовки лікарів-інтернів у Харківському національному медичному університеті: збірник наукових праць*. Харків: ХНМУ, 2020. С. 42-44. <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/26606>
- Минько Л.Ю. Дистанційне навчання у післядипломній освіті лікарів-інтернів. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2017. Т. 17. № 2(58). С. 299-302.
- Barannik S.I., Yechalov V.V., Barannik K.S., Lyachenko P.V. *Evolutionary Aspects of «Click Hole» in Medicine Students and their Integration in Higher Education. Collection of conference II International Scientific-Practical Conference «Modern View of Science and Practice» (08.06.2019, London, Great Britain)*. London, Great Britain, 2019. P. 38-45.
- Barannyk S., Ekhalov V., Trofimov M. *Développement Évolutionnaire de la «Clip thinking» Chez les Étudiants Médicaux et Leur Intégration Dans L'enseignement Médical Supérieur. Theory, Science and Practice. Abstracts of III International Scientific and Practical Conference (2020, October 05-08). Tokyo, Japan, 2020*. P. 234-238. doi: 10.46299/ISG.2020.II.III.
- Ехалов В.В., Куц К.О., Хоботова Н.В. Інтерактивні форми надання лекційного матеріалу в післядипломній медичній освіті. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2017. № 17(17). С. 40-42.
- Yekhalov V.V., Sedinkin V.A. *Present Day Deviations of Thinking of the Internship Doctors. International Journal of Science Annals*. 2020. V. 3. № 1. P. 57-59. doi: 10.26697/ijsa.
- Melnyk Y.B., Yekhalov V.V., Sedinkin V.A. *The Role and Influence of «Clip Thinking» on the Educational Process in Medical Education. Interdisciplinary Journal of Virtual Learning in Medical Sciences*. 2020. V. 11. № 1. P. 61-64. doi: 10.30476/IJV-LMS.2020.85375.1019.
- Ехалов В.В., Гайдук О.И., Хоботова Н.В., Егоров С.В., Зозуля О.А. Некоторые психологические особенности врачей-интернов разных специальностей при обучении на цикле «Неотложные состояния». *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2016. № 14(14). С. 51-53.
- Коваль Б.Ф., Пойда С.А. Організація дистанційної форми навчання лікарів-інтернів у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова. *Проблеми сучасної освіти: збірник науково-методичних праць*. Х.: ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2017. № 8. Ч. 2. С. 40-47. <https://periodicals.karazin.ua/issuesedu/article/view/10867>
- Фефер Е.І. Оцінка рівня знань при використанні дистанційних технологій навчання в стоматології. *Медична інформатика та інженерія*. 2009. № 3. С. 66-70. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mii_2009_3_11
- Лимаренко М.П., Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В. и др. *Инновационные формы обучения врачей-интернов на кафедре педиатрии и неонатологии ФИПО. Смоленский медицинский альманах*. 2016. № 2. С. 179-182.

19. Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Ткаченко М.В., Волчен-ко Г.В. та ін. Впровадження дистанційної освіти на кафедрі сімейної медицини і терапії. *Медична освіта*. 2017. № 1. С. 19-22.

20. Олійник Ю., Лопіна Н., Нестеренко В. Особливості впровадження технологій дистанційного навчання в медичних закладах вищої освіти. *Екстрене дистанційне навчання в Україні* / За ред. В.М. Кухаренка, В.В. Бондаренка. Харків: КП «Міська друкарня», 2020. С. 272-280.

21. Єхалов В.В., Станін Д.М., Седінкін В.А., Хоботова Н.В. Оптимізація роботи молодого викладача в процесі підготовки лікарів-інтернів за різними фахами. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2016. № 13(13). С. 76-78.

22. Єхалов В.В., Єгоров С.В., Куц Е.А., Кильчевская Е.В., Барков Г.С. Оптимизация работы начинающих ассистентов в процессе подготовки врачей-интернов разных специальностей. *Зб. матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності»*. Дніпропетровськ: Salutem, 2016. С. 17-21.

23. Ekhalov V.V., Kravets O.V., Samoilenko A.V., Romanyuta I.A. Distance Learning on the Cycle «Emergency Conditions» as Seen by the Intern Doctors of the Medical Profile and Dentists. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6. № 2. Р. 221-226. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.02.221>

24. Yekhalov V.V., Kravets O.V., Krishtafor D.A., Romanyuta I.A. Problems of Distance Learning of Dental Interns at the «Emer-

gency Medicine» Course. *Матеріали Британо-Українського сим-позіуму (БВС-13) «Актуальні питання та інноваційні технології в анестезіології та інтенсивній терапії»*. Київ, 21–24 квітня, 2021. С. 11-12.

25. Єхалов В.В., Кравець О.В., Криштафор Д.А. Перспек-тив и недостатки дистанционного обучения врачей-интер-нов на цикле «Неотложные состояния». *Новини медицини та фармації*. 2021. № 1. С. 16-17.

26. Єхалов В.В., Кравець О.В., Бараннік С.І., Пилипен-ко О.В., Сидоренко А.А. Феномен прокрастинації на етапах ви-щої медичної освіти. *Новини медицини та фармації*. 2021. № 15, 16 (775, 777). С. 16-17.

27. Єхалов В.В., Самойленко А.В., Романюта І.А., Баран-нік С.І., Мизякина Е.В. Проблема культуры речи в современном высшем медицинском образовании. *Український журнал медици-ни, біології та спорту*. 2020. Т. 5. № 3(25). С. 392-397. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.03.392>

28. Стусь В.П., Єхалов В.В., Бараннік С.І., Моїсєєнко М.М., Романюта І.А. Проблеми мовного спілкування у вищій медичній освіті. *Урологія*. 2020. Т. 24. № 1. С. 63-67. doi: 10.26641/2307-5279.24.1.2020.199502

Отримано/Received 04.11.2021

Рецензовано/Revised 19.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2021 ■

Information about authors

Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualliy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Olha Kravets, MD, PhD, Head of Department of Anesthesiology, Intensive Therapy and Emergency Medicine of Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 602@dsma.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Sedinkin V.A., Department of Anesthesiology, Intensive Therapy and Emergency Medicine of Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Romanyuta I.A., Department of Anesthesiology, Intensive Therapy and Emergency Medicine of Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Krishtafor D.A., PhD in Medicine, Assistant Professor of Department of Anesthesiology, Intensive Therapy and Emergency Medicine of Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 602@dsma.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0942-4099>

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

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.

V.V. Yekhalov, O.V. Kravets, V.A. Sedinkin, I.A. Romanyuta, D.A. Krishtafor, O.S. Pavlysh
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Distance learning in preparation for the licensing exam “Krok 3” on the “Emergencies” module: pros and cons

Abstract. In 2020–2021, in the context of the COVID-19 pan-
demic, the postgraduate medical education system went to forced
measures to preserve the life and health of students and teaching
staff in the form of a temporary transition to distance learning. Du-
ring the training on the “Emergencies” module by interns of va-
rious specialties, we conducted an anonymous testing of 342 young
colleagues with subsequent certain conclusions. A remote andra-

gical process is acceptable and useful only as a component of the
dual form of higher medical education. The remote form of trai-
ning in large classrooms has many disadvantages, so it is advisable
to conduct classes in small groups. This type of training requires
careful study, optimization and adaptation to modern conditions.

Keywords: postgraduate education; intern doctors; interactive
learning; distance learning

Настанови 2021 року з коронарної реваскуляризації: звіт об'єднаного комітету Американського коледжу кардіологів/ Американської асоціації серця щодо клінічних практичних рекомендацій (переклад окремих положень)

Рівень доказовості	Пояснення
р	Дані рандомізованого(них) дослідження(нь)
нр	Дані нерандомізованого(них) дослідження(нь)
де	Думка експертів
од	Обмежені дані

Список скорочень

ВМА — внутрішня мамарна артерія

ГКСбпST — гострий коронарний синдром без підвищення ST

ГПН — гостре пошкодження нирок

ІМпST — інфаркт міокарда з підвищенням ST

ІПА — інфаркт-пов'язана артерія

ІХС — ішемічна хвороба серця

КШ — коронарне шунтування

ЛКА — ліва коронарна артерія

НОАК — невітамін-К-асоційований оральний антикоагулянт

ПАТ — подвійна антиагрегантна терапія

ПНА — передня низхідна артерія

ТІА — транзиторна ішемічна атака

ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка

ФП — фібриляція передсердь

ХХН — хронічна хвороба нирок

ШТ — шлуночкова тахікардія

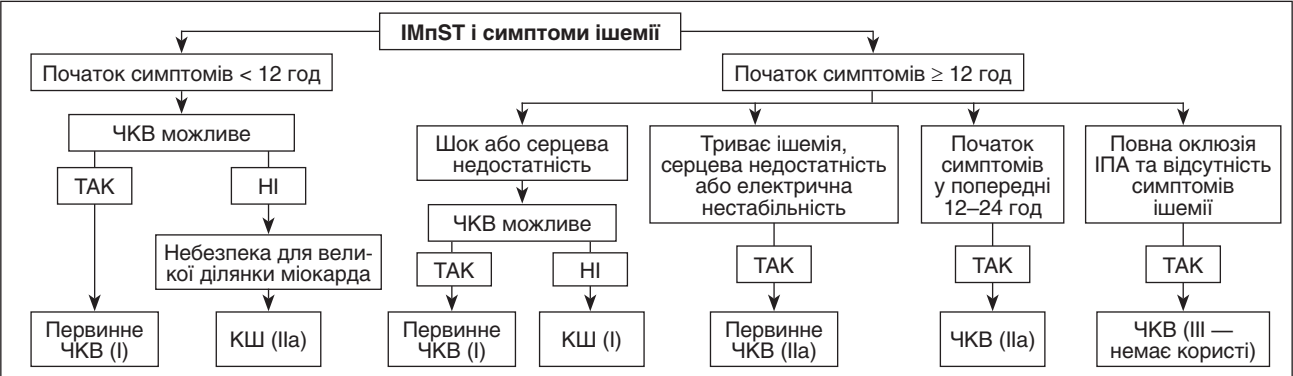
Рекомендації щодо реваскуляризації інфаркт-пов'язаної артерії при ІМ з підвищенням ST

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Пацієнтам з ІМпST і симптомами ішемії у попередні 12 годин слід виконати ЧКВ для покращення виживаності	I	A
Пацієнтам з ІМпST і кардіогенним шоком або гемодинамічною нестабільністю показано ЧКВ або КШ (якщо ЧКВ є неможливим) для поліпшення виживаності незалежно від часу від початку ІМ	I	B-p
Пацієнтам з ІМпST, які мають механічні ускладнення (наприклад, розрив міжшлуночкової перегородки, недостатність мітрального клапана через ІМ чи розрив папілярного м'яза або розрив вільної стінки), рекомендовано виконання КШ під час операції для покращення виживаності	I	B-нр
У пацієнтів з ІМпST та ознаками невдалої реперфузії після фібринолітичної терапії необхідно виконати екстрене ЧКВ на інфаркт-пов'язаній артерії для покращення клінічних результатів	I	C-од
Пацієнтам з ІМпST, які отримали фібринолітичну терапію протягом наступних 3–24 годин, рекомендована коронарна ангіографія з наміром виконати ЧКВ для покращення клінічних результатів	Ila	B-p
У стабільних пацієнтів з ІМпST, які надходять через 12–24 години від появи симптомів, доцільно виконати ЧКВ для покращення клінічних результатів	Ila	B-нр

Рекомендації щодо реваскуляризації інфаркт-пов'язаної артерії при ІМ з підвищенням ST (закінчення)

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
У пацієнтів з ІМnST, у яких виконання ЧКВ є неможливим або було невдаче ЧКВ, з ризиком для великої ділянки міокарда, як метод реперфузії може бути ефективним виконання екстреного або термінового КШ для поліпшення клінічних результатів	IIa	В-нр
У пацієнтів з ІМnST, ускладненим тривалою ішемією, гострою тяжкою серцевою недостатністю або небезпечною для життя аритмією, виконання ЧКВ може бути корисним для поліпшення клінічних результатів, незалежно від часу від початку інфаркту міокарда	IIa	В-де
Безсимптомним стабільним пацієнтам з ІМnST та повною оклюзією інфаркт-пов'язаної артерії, якщо немає ознак ішемії та від початку симптомів пройшло > 24 годин, ЧКВ виконувати не слід	III (немає користі)	В-р

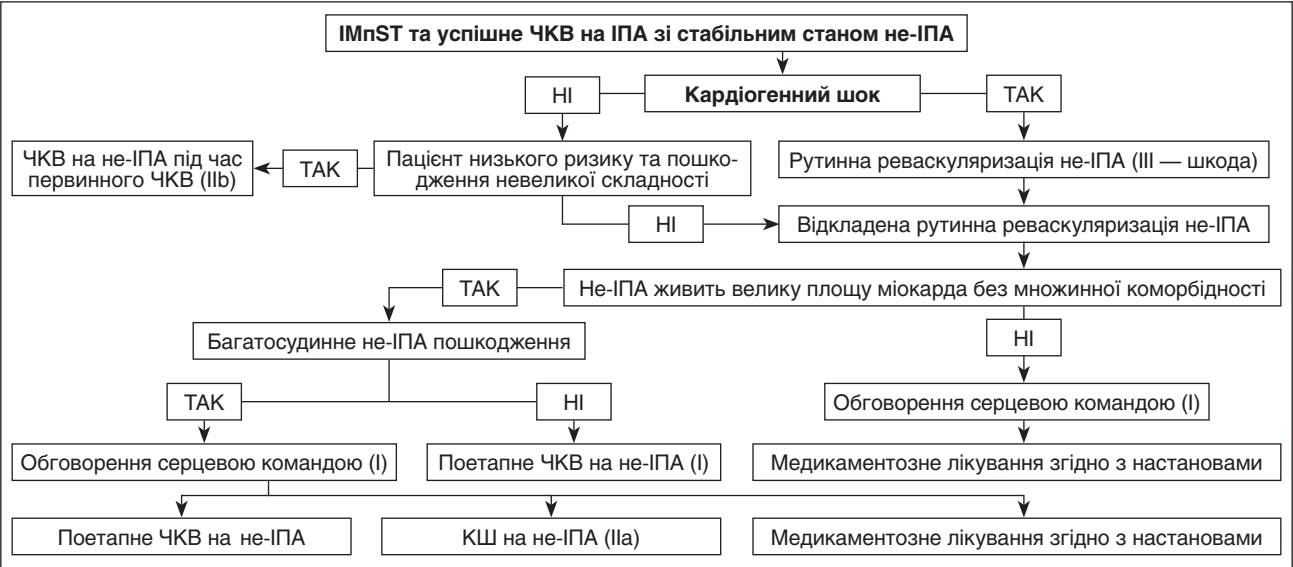
Показання щодо реваскуляризації при ІМ з підвищенням ST



Рекомендації щодо реваскуляризації не-ІПА при ІМ з підвищенням ST

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
В окремих гемодинамічно стабільних пацієнтів з ІМnST і багатосудинним ураженням після успішного первинного ЧКВ рекомендується поетапне ЧКВ на не-ІПА зі значним стенозом для зниження ризику смерті або ІМ	I	A
В окремих пацієнтів з ІМnST і складним багатосудинним захворюванням артерії після успішного первинного ЧКВ доцільно розглянути виконання планового КШ для зниження ризику серцево-судинних ускладнень	IIa	С-де
У окремих гемодинамічно стабільних пацієнтів з ІМnST і багатосудинним ураженням низького ступеня складності може бути розглянуте ЧКВ на не-ІПА під час первинного ЧКВ для зниження частоти серцево-судинних ускладнень	IIb	В-р
У пацієнтів з ІМnST, ускладненим кардіогенним шоком, рутинне виконання ЧКВ на не-ІПА під час первинного ЧКВ не рекомендоване через більш високий ризик смерті або ниркової недостатності	III (школа)	В-р

Рекомендації щодо реваскуляризації не-ІПА при ІМ з підвищенням ST



Рекомендації щодо реваскуляризації при ГКС без підвищення ST

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Пацієнтам із ГКСбпST, які мають підвищений ризик повторних ішемічних подій та є підходящими кандидатами на реваскуляризацію, показана інвазивна стратегія з наміром виконати реваскуляризацію для зменшення серцево-судинних ускладнень	I	A
Пацієнтам із ГКСбпST та кардіогенним шоком, які є підходящими кандидатами на реваскуляризацію, показана екстрена реваскуляризація для зниження ризику смерті	I	B-p
У пацієнтів із ГКСбпST з рефрактерною стенокардією, гемодинамічною або електричною нестабільністю показана негайна інвазивна стратегія з наміром виконати реваскуляризацію для поліпшення результатів	I	C-од
Для пацієнтів із ГКСбпST, які спочатку стабільні та мають високий ризик клінічних подій, доцільно розглянути ранню (протягом 24 годин), а не відкладену інвазивну стратегію для покращення результатів	Ila	B-p
Для пацієнтів із ГКСбпST, які спочатку стабільні та перебувають у групі середнього або низького ризику клінічних подій, доцільно розглянути інвазивну стратегію з наміром виконати реваскуляризацію перед випискою з лікарні для покращення результатів	Ila	B-p
Для пацієнтів із ГКСбпST, в яких не вдалося виконати ЧКВ і які мають тривалу ішемію, порушення гемодинаміки або загрозу оклюзії артерії зі значною площею міокарда, що є підходящими кандидатами на КШ, доцільно проведення екстреного КШ	Ila	B-нр
Пацієнтам із ГКСбпST з кардіогенним шоком не слід виконувати рутинне багатосудинне ЧКВ за наявності не-ICA	III	B-p

Рекомендації щодо часу реваскуляризації ГКС без підвищення ST



Рекомендації щодо реваскуляризації при стабільній ІХС

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Дисфункція ЛШ і багатосудинне коронарне ураження		
Пацієнтам зі стабільною ІХС з тяжкою систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ФВЛШ < 35 %) та багатосудинним ураженням, які підходять для КШ, рекомендоване виконання КШ для поліпшення виживаності	I	B-p
Окремих пацієнтам зі стабільною ІХС та багатосудинним ураженням, які підходять для КШ, з легкою або помірною систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ФВЛШ 35–50 %), доцільно розглянути КШ (із включенням трансплантату лівої ВМА до ПНА) для поліпшення виживаності	Ila	B-нр
Стовбур ЛКА		
Пацієнтам зі стабільною ІХС та значним стенозом стовбура ЛКА рекомендоване КШ для збільшення виживаності	I	B-p
Для окремих пацієнтів зі стабільною ІХС і значним стенозом стовбура ЛКА, в яких ЧКВ може забезпечити реваскуляризацію, рівноцінну з КШ, доцільно виконання ЧКВ для поліпшення виживаності	Ila	B-нр
Багатосудинне коронарне ураження		
У пацієнтів зі стабільною ІХС із нормальною ФВЛШ та значущим стенозом трьох основних коронарних артерій (із проксимальним стенозом ПНА або без нього) та придатною для КШ анатомією доцільно розглянути виконання КШ для поліпшення виживаності	Ilb	B-p
У пацієнтів зі стабільною ІХС із нормальною ФВЛШ та значущим стенозом трьох основних коронарних артерій (із проксимальним стенозом ПНА або без нього) та придатною для ЧКВ коронарною анатомією корисність ЧКВ для поліпшення виживаності невизначена	Ilb	B-p

Рекомендації щодо реваскуляризації при стабільній ІХС (закінчення)

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Стеноз проксимальної частини ПНА		
У пацієнтів зі стабільною ІХС та нормальною ФВЛШ із значним стенозом проксимальної частини ПНА користь коронарної реваскуляризації для поліпшення виживаності невизначена	IIb	B-p
Одно- або двосудинне ураження без залучення проксимальної частини ПНА		
Пацієнтам зі стабільною ІХС з нормальною ФВЛШ та одно- або двосудинним ураженням без залучення проксимальної частини ПНА коронарна реваскуляризація для поліпшення виживаності не рекомендується	III (немає користі)	B-p
У пацієнтів зі стабільною ІХС з ураженням ≥ 1 коронарної артерії, що не є анатомічно або функціонально значущим ($< 70\%$ стенозу не в стовбурі ЛКА, FFR $> 0,80$), коронарна реваскуляризація не повинна виконуватися з первинною або єдиною метою поліпшення виживаності	III (шкода)	B-нр

Рекомендації щодо реваскуляризації для поліпшення симптомів

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
У пацієнтів із значущими коронарними стенозами, придатними для реваскуляризації, та рефрактерною стенокардією, що зберігається, незважаючи на медикаментозне лікування, реваскуляризація рекомендована для поліпшення симптомів	I	A
Пацієнтам із стенокардією, але без анатомічних або фізіологічних критеріїв для реваскуляризації не слід виконувати ані КШ, ані ЧКВ	III (шкода)	C-од

Рекомендації щодо реваскуляризації в пацієнтів із складним коронарним ураженням

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Пацієнтам, які потребують реваскуляризації щодо значущого стенозу стовбура ЛКА з високою технічною складністю, рекомендується обрати аортокоронарне шунтування замість ЧКВ для поліпшення виживаності	I	B-p
Пацієнтам, які потребують реваскуляризації з приводу багатосудинної ІХС зі складним або дифузним ураженням (наприклад, шкала SYNTAX > 33), доцільно обрати аортокоронарне шунтування замість ЧКВ для поліпшення виживаності	IIa	B-p

Пацієнти з діабетом

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Пацієнтам з діабетом і багатосудинною ішемічною хворобою серця з ураженням ПНА, які є підходящими кандидатами на КШ, рекомендоване виконання КШ (із включенням трансплантату лівої ВМА до ПНА), що має переваги порівняно з ЧКВ щодо зниження смертності та повторних реваскуляризацій	I	A
У пацієнтів з діабетом та показаннями до реваскуляризації з багатосудинною ішемічною хворобою серця, доступною для ЧКВ, що не підходять для хірургічного втручання, ЧКВ може бути корисним для поліпшення віддалених ішемічних результатів	IIa	B-нр
У пацієнтів з діабетом та стенозом стовбура ЛКА з ураженням низької або середньої складності інших ділянок коронарного русла можна розглянути ЧКВ як альтернативу КШ для поліпшення основних несприятливих серцево-судинних наслідків	IIb	B-p

Пацієнти з попереднім КШ

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Пацієнтам із попереднім КШ, які потребують повторної реваскуляризації, доцільно обрати ЧКВ замість КШ, якщо ЧКВ може бути виконано	IIa	B-нр
У пацієнтів із попереднім КШ та рефрактерною стенокардією на тлі визначеної настанови медикаментозної терапії та ураженням ПНА доцільно обрати КШ замість ЧКВ, якщо ВМА може використовуватися як шунт для ПНА	IIa	B-од
У пацієнтів із попереднім КШ та складним ураженням можна розглянути виконання КШ замість ЧКВ, якщо ВМА може використовуватися як шунт для ПНА	IIb	B-нр

Вагітні пацієнтки

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
У вагітних пацієнток з ІМнST, не спричиненим спонтанною дисекцією коронарної артерії, доцільне виконання первинного ЧКВ як найкращої стратегії реваскуляризації	IIa	B-од
У вагітних пацієнток з ГКСбпST доцільна інвазивна стратегія, якщо медикаментозна терапія є неефективною для лікування небезпечних для життя ускладнень	IIa	B-од

Реваскуляризація в пацієнтів із ХХН

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
У пацієнтів з ХХН, яким вводять контрастну речовину для коронарної ангіографії, слід вживати заходів для мінімізації ризику гострого пошкодження нирок, спричиненого введенням контрасту	I	C-од
Пацієнтам з ІМнST та ХХН рекомендуються коронарна ангіографія та реваскуляризація з адекватними заходами щодо зниження ризику гострого пошкодження нирок	I	C-де
У пацієнтів із групи високого ризику з ГКСбпST та ХХН доцільно виконати коронарну ангіографію та реваскуляризацію з відповідними заходами щодо зниження ризику гострого пошкодження нирок	IIa	B-нр
У пацієнтів із групи низького ризику з ГКСбпST та ХХН доцільно зважити ризик і користь виконання коронарної ангіографії та реваскуляризації	IIa	C-де
У безсимптомних пацієнтів зі стабільною ІХС та ХХН рутинна коронарна ангіографія та реваскуляризація не рекомендовані, якщо немає переконливих показань	III (немає користі)	B-р

Заходи щодо зменшення ризику ГПН у пацієнтів, яким виконується коронарна ангіографія та реваскуляризація:

- перед процедурою оцінити ризик розвитку ГПН, спричиненого введенням контрасту;
- призначити адекватну передпроцедурну гідратацію;
- записати об'єм контрастної речовини, що вводиться, і зведення до мінімуму її використання;
- попередньо призначити високу дозу статину;
- використовувати променеву артерію, якщо це можливо;
- не вводити N-ацетил-L-цистеїн для запобігання ГПН, викликаному контрастуванням;
- не проводити профілактичну замісну ниркову терапію;
- відстрочити виконання КШ у стабільних пацієнтів після коронарної ангіографії на > 24 години, якщо це клінічно можливо.

Реваскуляризація до планової некардіологічної операції

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
У пацієнтів без ураження стовбура ЛКА або з нескладним коронарним ураженням, яким планується некардіальна хірургічна операція, рутинна коронарна реваскуляризація не рекомендується для зменшення періопераційних серцево-судинних ускладнень	III (немає користі)	B-нр

Реваскуляризація для зменшення ризику шлуночкових аритмій

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Пацієнтам з фібриляцією шлуночків, поліморфною ШТ або зупинкою серця при значущій ІХС рекомендована значна реваскуляризація для поліпшення виживаності	I	B-нр
У пацієнтів з ІХС та підозрою на опосередковану рубцевими змінами стійку моно-морфну ШТ тільки для запобігання рецидиву ШТ реваскуляризація не рекомендується	III (немає користі)	B-од

Вибір типу стента

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
У пацієнтів, яким виконується ЧКВ, встановлення стентів, що виділяють ліки, має переваги перед голометалевими стентами для профілактики рестенозу, інфаркту міокарда або гострого тромбозу стента	I	A

Променивий або стегновий доступ при ЧКВ

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
У пацієнтів з ГКС, яким виконується ЧКВ, променивий доступ має переваги перед стегновим щодо зменшення ризику смерті, судинних ускладнень або кровотеч	I	A
Пацієнтам зі стабільною ІХС, яким виконується ЧКВ, рекомендований променивий доступ для зменшення ризику кровотеч із місця доступу та судинних ускладнень	I	A

Рестеноз стента

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
У пацієнтів, в яких розвивається клінічний рестеноз стента і для яких заплановане повторне ЧКВ, слід використовувати стент, що виділяє ліки, для поліпшення результатів при відповідних анатомічних особливостях і якщо пацієнт може отримувати подвійну антитромбоцитарну терапію	I	A
У пацієнтів із симптомним рецидивуючим дифузним рестенозом стента з показаннями до реваскуляризації доцільно розглянути виконання КШ, а не повторне ЧКВ для зменшення кількості рецидивів	IIa	C-де
У пацієнтів із рецидивуючим рестенозом стента можна розглянути можливість проведення брахітерапії для поліпшення симптомів	IIb	B-нр

Аспірин та інгібітори p2Y12 у пацієнтів, яким виконується реваскуляризація

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Пацієнтам, яким виконується ЧКВ, рекомендована навантажувальна доза аспірину з подальшим щоденним прийомом для зниження ішемічних подій	I	B-p
Пацієнтам з ГКС, яким виконується ЧКВ, рекомендований інгібітор p2Y12 у навантажувальній дозі з подальшим щоденним прийомом для зниження ішемічних подій	I	B-p
Пацієнтам зі стабільною ІХС, яким виконується ЧКВ, рекомендований клопідогрел у навантажувальній дозі з подальшим щоденним прийомом для зниження ішемічних подій	I	C-од
Пацієнтам, у яких виконується ЧКВ протягом 24 год після фібринолізу, рекомендована навантажувальна доза клопідогрелу 300 мг з подальшим щоденним прийомом для зменшення ішемічних подій	I	C-од
У пацієнтів з ГКС, яким виконується ЧКВ, доцільно використовувати тикагрелор або прасугрел (краще, ніж клопідогрел) для зменшення ішемічних подій, включаючи тромбоз стента	IIa	B-p
У пацієнтів < 75 років, яким виконується ЧКВ протягом 24 год після фібринолізу, тикагрелор може бути раціональною альтернативою клопідогрелу для зменшення ішемічних подій	IIb	B-p
У пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі, яким виконується ЧКВ, не слід використовувати прасугрел	III	B-p
У пацієнтів, яким виконується ЧКВ та які раніше не приймали інгібітор p2Y12, може бути розглянуто введення внутрішньовенного кангрелору для зниження перипроцедурних ішемічних подій	IIb	B-p
Пацієнтам, яким планується КШ і які вже приймають аспірин, рекомендовано продовжити приймати аспірин до операції для зменшення ішемічних подій	I	B-p
У пацієнтів, направлених на екстрену КШ, прийом клопідогрелу і тикагрелору повинен бути відмінений принаймні за 2 години до операції для зменшення геморагічних ускладнень	I	B-нр
Пацієнтам, яким планується КШ, рекомендована відміна інгібіторів IIb/IIIa короткої дії (ептифібатид і тирофібан) за 4 години або абциксімабу за 12 годин до операції для зменшення геморагічних ускладнень	I	B-нр
У пацієнтів, яким планується КШ та які отримують до операції інгібітор p2Y12, доцільним є припинення прийому клопідогрелу за 5 днів, тикагрелору за 3 дні, а прасугрелу за 7 днів до операції для зменшення частоти кровотеч і гемотрансфузій	IIa	B-нр
Пацієнтам, яким планується планове КШ та які ще не отримують аспірин, старт терапії аспірином (100–300 мг на добу) у короткому передопераційному періоді (< 24 год до КШ) не рекомендований	III (немає користі)	B-p

Використання інгібіторів IIb/IIIa

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
У пацієнтів з ГКС, яким виконується ЧКВ, з великим поширенням тромбозу, симптомами no-reflow або slow flow, доцільне використання інгібітору IIb/IIIa для поліпшення результату процедури	IIa	C-од
Пацієнтам зі стабільною ІХС, яким виконується ЧКВ, рутинне використання інгібітору IIb/IIIa не рекомендоване	III (немає користі)	B-p

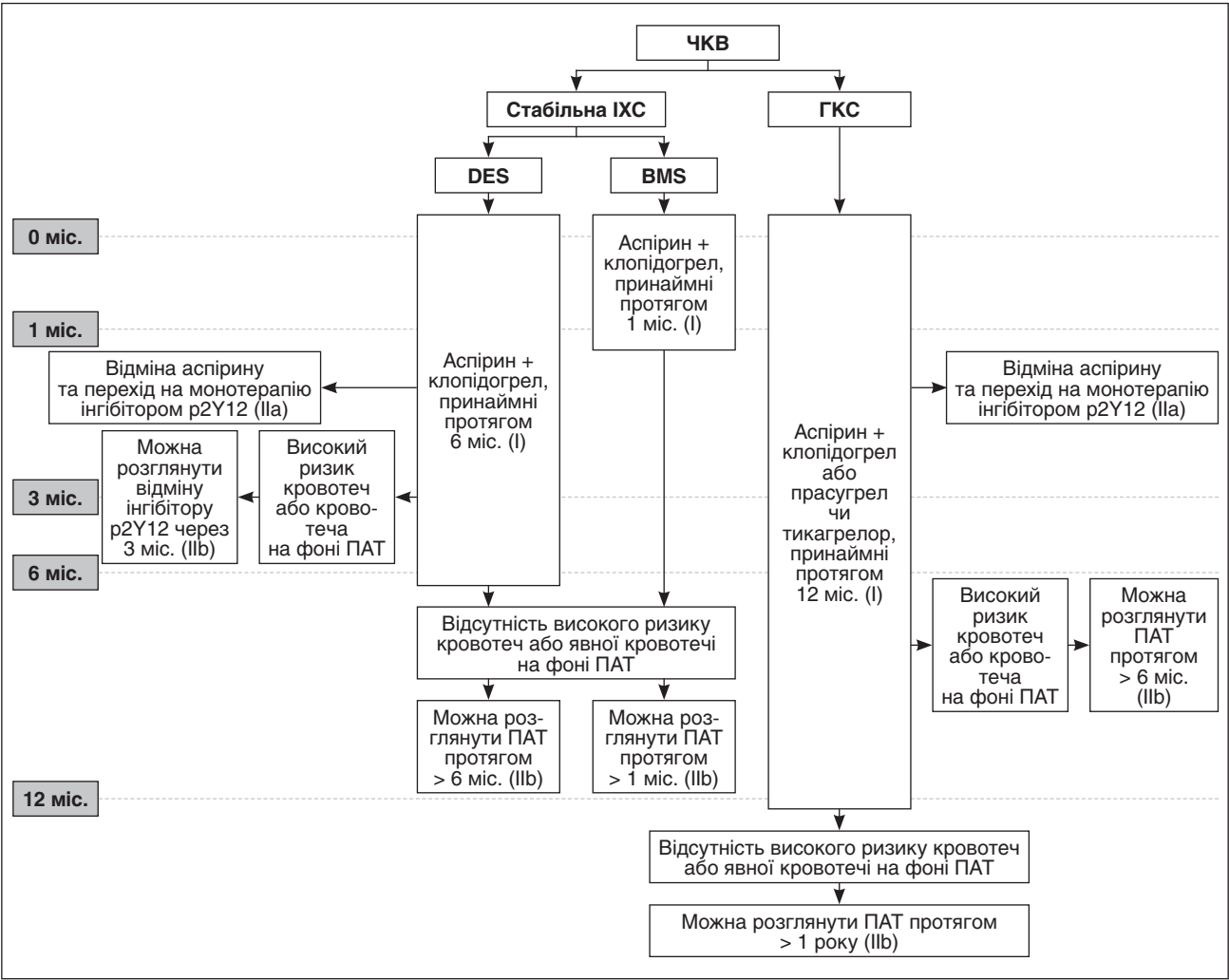
Подвійна антитромбоцитарна терапія після ЧКВ

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
В окремих пацієнтів, яким виконано ЧКВ, є доцільною подвійна антитромбоцитарна терапія на короткий період (1–3 місяці) з подальшим переходом на монотерапію інгібітором р2Y12 для зменшення ризику кровотеч	IIa	A

Антитромбоцитарна терапія після КШ

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Пацієнтам, яким виконано КШ, слід розпочати прийом аспірину (100–325 мг на добу) у перші 6 годин після операції та продовжувати невизначено довго для зменшення ризику закриття шунта та несприятливих серцево-судинних подій	I	A
В окремих пацієнтів, які перенесли КШ, може бути доцільною подвійна антитромбоцитарна терапія з аспірином і тикагрелором або клопідогрелом протягом 1 року порівняно з монотерапією аспірином для поліпшення прохідності венозного шунта	IIb	B-p

Подвійна антитромбоцитарна терапія після ЧКВ



Примітки: ПАТ — подвійна антитромбоцитарна терапія; DES — стент, що виділяє ліки; BMS — голOMETАЛЕВІЙ стент.

Бета-блокатор при стабільній ІХС

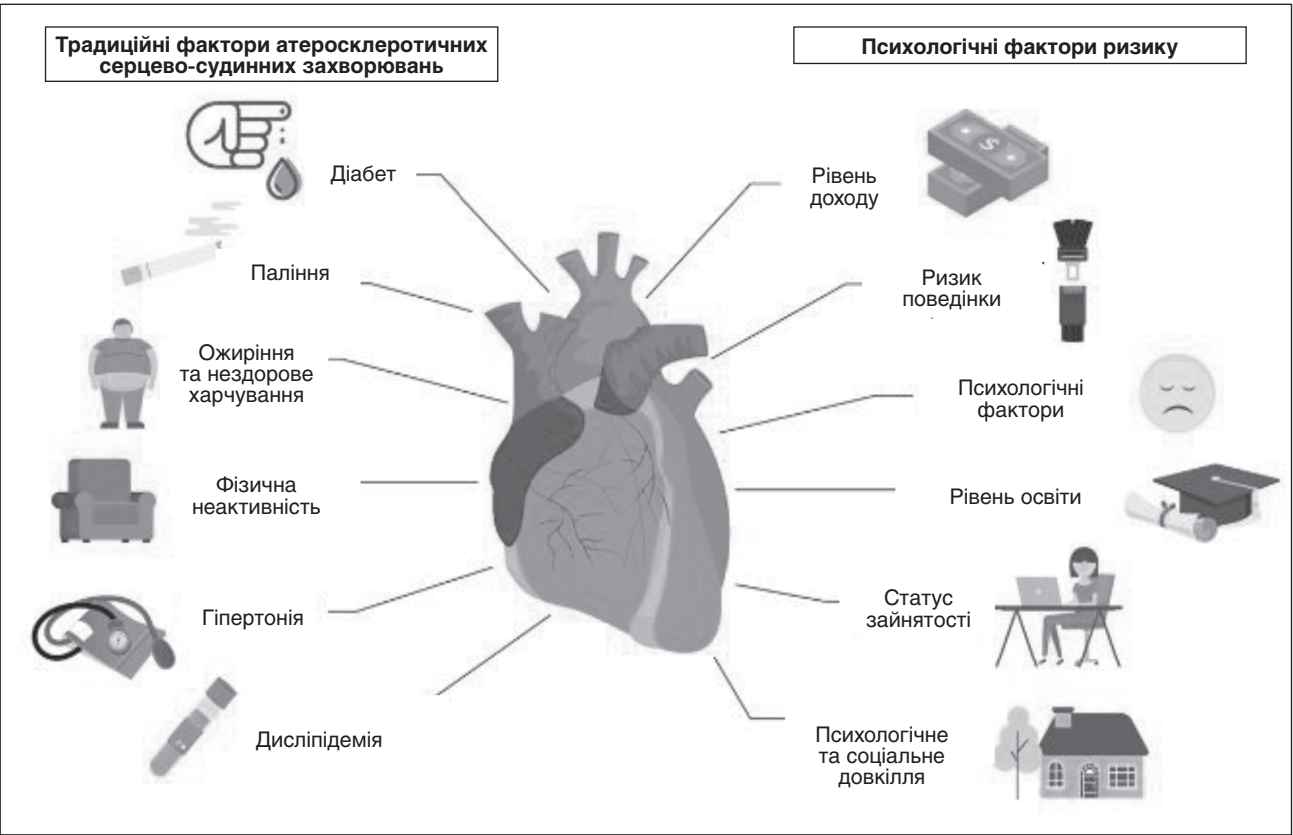
Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
У пацієнтів зі стабільною ІХС та нормальною ФВЛШ після повної реваскуляризації рутинне застосування бета-блокатора не має користі щодо зменшення частоти серцево-судинних подій	III (немає користі)	C-од

Антитромбоцитарна терапія після КШ

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Пацієнтам після КШ рекомендується лікування бета-блокатором, що має розпочатися якомога раніше, для зменшення частоти виникнення або клінічних наслідків післяопераційної фібриляції передсердь	I	B-p

Антиагреганти в пацієнтів з ФП після ЧКВ

Рекомендація	Клас	Рівень доказовості
Пацієнтам з ФП, які приймають антикоагулянт та яким виконано ЧКВ, рекомендовано скасувати прийом аспірину після 1–4 тижнів і продовжити прийом інгібітору р2Y12 на додаток до НОАК (ривароксабан, дабігатран, апіксабан або едоксабан) або варфарину для зменшення ризику кровотечі	I	B-p
Пацієнтам з ФП, які приймають антикоагулянт, яким виконане ЧКВ та які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію або монотерапію інгібітором р2Y12, доцільно обрати НОАК, а не варфарин для зменшення ризику кровотеч	Ila	B-p



Гостре легеневе серце при гострому респіраторному дистрес-синдромі: 10 головних речей, які вам потрібно знати

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) нікуди не подінеться, і зараз він значно поширений через COVID-19. Недостатність правого шлуночка (ПШ) через ГРДС часто недооцінюється — майже чверть ваших пацієнтів із ГРДС можуть мати її. Що ви збираєтеся робити, зіткнувшись із гострим легеневим серцем (ГЛС) при ГРДС?

При ГРДС легеневий судинний опір (ЛСО/PVR) і, отже, постнавантаження ПШ підвищуються, що може призвести до недостатності ПШ.

ПШ працює в умовах низьких тисків і низького постнавантаження, це означає, що зростання ЛСО погано переноситься ним.

Об'єм легень робить значний внесок у ЛСО. Чим ближче до функціональної залишкової ємності (FRC), тим краще. При ГРДС як перерозтягнення, так і погано рекрутовані альвеоли можуть віддалити пацієнта від FRC.

Гостре легеневе серце — це правощлуночкова недостатність через різке підвищення ЛСО. ГРДС і тромбоемболія легеневої артерії — це найпоширеніші причини. Найчастіше його діагностують при трансторакальній або чотирьохпорожнинній ехокардіографії (ЧСЕхоКГ), також можна використовувати інвазивну гемодинаміку (наприклад, катетеризацію легеневої артерії).

При ехокардіографії (ЕхоКГ) ГЛС визначається як відношення кінцевої діастолічної площі ПШ до кінцевої діастолічної площі лівого шлуночка ($RVEDA : LVEDA$) $> 0,6$ із септальною дискінезією. Часто буває складно отримати адекватні уявлення за допомогою ЕхоКГ, і тоді необхідна ЧСЕхоКГ. Крім того, вимірювання систолічної функції ПШ, такі як TAPSE або S' , легше отримати за допомогою ЕхоКГ, що може допомогти виявити дисфункцію ПШ.

Специфічних критеріїв катетеризації легеневої артерії при ГЛС унаслідок ГРДС немає. Можна було б очікувати виявлення ознак прекапілярної легеневої гіпертензії (підвищений тиск легеневої артерії, підвищений центральний венозний тиск і низький/нормальний тиск заклинювання легеневої артерії) зі зниженим вимірним або розрахованим серцевим викидом.

Багато патофізіологічних сил роблять внесок у розвиток ГЛС при ГРДС, і багато ятрогенних дій можуть погіршити ГЛС.

Газообмін і ацидемія незалежно впливають на ГЛС.

Показово, що навіть за наявності нульових факторів ризику поширеність ГЛС становить 20 %!

Якщо гіперкапнія є проблемою, виникає спокуса збільшити хвилинну вентиляцію шляхом збільшення дихального об'єму, що зазвичай рекомендується при ГРДС. Натомість спробуйте оптимізувати частоту дихання, співвідношення I : E та усунути джерела вентиляції мертвого простору.

Протективна легенева вентиляція — це ПШ-протективна вентиляція: негативний баланс рідини, вентиляція в прон-позиції і безпечний driving pressures — це фізіологічно обґрунтовані способи лікування або профілактики ГЛС.

Перерозтягнення альвеол не лише погіршує ЛСО, але й може погіршити газообмін, збільшуючи мертвий простір!

Способи порятунку, які слід враховувати в лікуванні гострого легеневого серця: знайте стратегію виходу!

Інгаляційні легеневі вазодилатори не показали користі, крім покращання оксигенації при ГРДС, але є фізіологічно можливим методом лікування ГЛС для зниження ЛСО.

Інотропи (зокрема, добутамін і мілринон) можна розглядати при недостатності ПШ, пов'язаної з ГЛС, але докази цього мізерні.

Нарешті, екстракорпоральні методи життєзабезпечення (ECLS) можуть розглядатись у дуже тяжких випадках. Вено-венозна екстракорпоральна мембранна оксигенація була б першим міркуванням, хоча механічна підтримка ПШ також може бути необхідна.

Якщо ваш пацієнт сильно хворий на ГРДС і ГЛС, розгляньте ці варіанти лікування, залучіть команду ECLS!

Знову виникла гіпотензія в пацієнта з ГРДС? Подумайте про ГЛС!

Більшість випадків ГРДС є результатом пневмонії і/або сепсису, тому природно припустити, що розвиток шоку безпосередньо пов'язаний з основним захворюванням (тобто септичний шок).

Однак недостатність ПШ слід розглядати як етіологію шоку, оскільки лікування може відрізнятись. Повторна гемодинамічна оцінка — це ключ до діагнозу!

Підсумуємо:

- функція ПШ безпосередньо залежить від функції легень;
- гіпоксемія, гіперкарбія та ацидемія підвищують ЛСО;
- при ГЛС дисфункція ПШ обумовлена гострим підвищенням ЛСО;
- ГЛС, імовірно, все ще недооцінюється;
- пацієнт з ГРДС стає «септичним»? Подумайте про ГЛС;
- установіть діагноз! ЕхоКГ/ЧСЕхоКГ, інвазивний моніторинг;
- профілактичні стратегії включають ПШ-протективну вентиляцію, лікування застійних явищ і ранній розгляд екстракорпоральних методів лікування.

Оригінал статті:

<https://criticalcarenow.com/acute-cor-pulmonale-in-ards-top-10-things-you-need-to-know> ■

Анемія запалення, або Чи варто давати залізо пацієнту у ВРІТ

Анемія запалення — це стан, подібний до залізодефіцитної анемії, що характеризується низьким рівнем заліза в сироватці крові (гіпоферемія), але він відрізняється від залізодефіцитної анемії тим, що запаси заліза зберігаються в макрофагах кісткового мозку, а також у макрофагах селезінки й печінки.

Наприклад, у критичних пацієнтів анемія запалення може розвинути дуже швидко, через 1 тиждень перебування у відділенні інтенсивної терапії. У таких пацієнтів прогресування анемії запалення часто прискорюється супутньою крововтратою (ятрогенною або пов'язаною з основним захворюванням) або гемолізом, процесами, що демаскують ефект запалення на еритропоетичну систему та її нездатність посилити еритропоез у відповідь на втрату еритроцитів.

Анемія запалення і залізодефіцитна анемія є двома найпоширенішими анеміями в усьому світі.

Патогенез

Гіпоферемія розвивається протягом перших кількох годин після інфікування або інших запальних явищ. Зниження рівня заліза в плазмі й насичення залізом трансферину сприяє запобіганню утворенню заліза, не зв'язаного з трансферинном, — виду заліза, що в даний час визнаний потужним стимулом патогенності грамнегативних бактерій (та інших мікроорганізмів).

Жорсткий контроль заліза під час запалення особливо важливий для захисту організму. Високі рівні гепсидину, що стимулюється інтерлейкіном-6, пригнічують

експорт клітинного заліза в плазму, тим самим знижуючи як всмоктування заліза в кишечнику, так і вивільнення заліза з макрофагів, що переробляють еритроцити, у селезінці й печінці. Макрофаги й гепатоцити, два типи клітин, які накопичують залізо, виділяють велику кількість феритину за допомогою неklasичних секреторних механізмів. Гіпоферемія, пов'язана з підвищеним рівнем феритину й гепсидину в плазмі, характерна для анемії запалення, тоді як для залізодефіцитної анемії характерна гіпоферемія, пов'язана з низьким рівнем феритину й гепсидину в плазмі.

Відбувається зміщення продукції в кістковому мозку в бік синтезу мієлоїдних попередників (співвідношення мієлоїдних і еритроїдних попередників $> 4 : 1$).

Час життя еритроцитів укорочується до 90 днів (у нормі еритроцити живуть 120 днів).

Диференціальна діагностика. Високий феритин і низький трансферин свідчать про анемію запалення.

Лікування. Лікування основних інфекційних або запальних процесів.

Висновки. Анемія запалення — це значно поширений синдром, пов'язаний із системним запаленням. Анемія запалення легко діагностується як нормоцитарна, нормохромна анемія, пов'язана з низькою насиченістю трансферинном, але високим рівнем феритину в сироватці крові.

Оригінал статті:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1804281> ■

Пресепсин як ранній маркер сепсису у відділенні невідкладної допомоги: наративний огляд

Діагностика й лікування сепсису завжди були проблемою для лікаря, особливо в умовах інтенсивної терапії, таких як відділення невідкладної допомоги, і зараз сепсис залишається однією з основних причин смерті.

Хоча традиційне визначення сепсису, засноване на критеріях синдрому системної запальної відповіді (SIRS), змінилося у 2016 році, замінено новими критеріями SEPSIS-3, заснованими на оцінці органної недостатності, раннє виявлення й подальша рання відповідна терапія залишаються основною метою лікування сепсису.

На жаль, у даний час не вистачає надійної системи для ранньої діагностики сепсису, тому що звичайні діагностичні інструменти, такі як культуральні методи, займають багато часу й часто обтяжені хибнонегативними результатами, у той час як молекулярні методи вимагають спеціального обладнання й пов'язані зі значними витратами.

У цьому контексті біомаркери, такі як С-реактивний білок і прокальцитонін (PCT), є дуже корисними

інструментами для розрізнення нормальних і патологічних станів, визначення тяжкості захворювання, керування лікуванням, моніторингу терапевтичних реакцій і визначення прогнозу.

Серед нових біомаркерів сепсису пресепсин (P-SEP) є найбільш перспективним.

Декілька досліджень показали, що рівні P-SEP у плазмі збільшуються під час бактеріального сепсису й знижуються у відповідь на відповідну терапію, причому значення чутливості й специфічності можна порівняти зі значеннями PCT. Було показано, що при неонатальному сепсисі P-SEP порівняно з PCT ефективніший у діагностиці й керуванні терапією.

Оскільки при сепсисі рівні P-SEP у плазмі збільшуються раніше, ніж у PCT, а існуючі методи дозволяють вимірювати рівні P-SEP у плазмі протягом 17 хв, P-SEP є біомаркером сепсису, що особливо підходить для відділення невідкладної допомоги й інтенсивної терапії.

Оригінал статті:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440976> ■

Довгострокова виживаність після комбінованої епідуральної/загальної анестезії проти загальної анестезії: подальший аналіз рандомізованого контрольованого дослідження

Вступ. Експериментальні й обсерваційні дослідження дають підстави вважати, що комбінована епідуральна/загальна анестезія може покращувати довгострокове виживання після онкологічних операцій шляхом зниження вживання анестетиків та опіоїдів, що веде до менш вираженої запальної відповіді на хірургічну агресію. У цьому дослідженні була перевірена гіпотеза про те, що комбінована епідуральна/загальна анестезія покращує довгострокове виживання в пацієнтів похилого й старечого віку.

Методи. У цій роботі подані результати тривалого спостереження за пацієнтами, включеними до раніше проведеного дослідження в п'яти госпіталях. Пацієнти віком від 60 до 90 років, яким були проведені планові великі хірургічні торакальні й абдомінальні втручання некардіохірургічного профілю, випадковим чином були розподілені на групи, в одній з яких проводилася комбінована епідуральна/загальна анестезія з післяопераційною епідуральною аналгезією, а в другій — загальна анестезія з післяопераційною внутрішньовенною аналгезією. Первинним результатом дослідження стало загальне післяопераційне виживання. Вторинним результатом стала специфічна для новоутворень, безрецидивна й вільна від подій (англ. event-free) виживаність.

Результати. Серед 1802 пацієнтів, які були включені й рандомізовані в дослідження, 1712 були включені до наступного аналізу. 92 % пацієнтів оперативні втручання було проведено з приводу злоякісних новоутворень.

Середня тривалість спостереження становила 66 місяців (міжквартильний діапазон 61–80). Серед пацієнтів з комбінованою анестезією померло 355 з 853 (42 %) порівняно з 326 з 859 (38 %), які померли після загальної анестезії (скориговане співвідношення ризиків (ССР) 1,07; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,92–1,24; $P = 0,408$). Специфічна для новоутворень виживаність між групами практично не відрізнялася: комбінована епідуральна/загальна анестезія — 327 з 853 (38 %), загальна анестезія — 292 з 859 (34 %) (ССР 1,09; 95% ДІ 0,93–1,28; $P = 0,290$). Безрецидивна виживаність для групи комбінованої анестезії становила 401 з 853 (47 %), а для групи загальної анестезії — 389 з 859 (45 %) (ССР 0,97; 95% ДІ 0,84–1,12; $P = 0,692$). Event-free виживаність для групи комбінованої анестезії становила 466 з 853 (55 %), для групи загальної анестезії — 450 з 859 (52 %) (ССР 0,99; 95% ДІ 0,86–1,12; $P = 0,815$).

Висновки. У пацієнтів похилого й старечого віку, які зазнали великих торакальних та абдомінальних оперативних втручань, комбінована епідуральна/загальна анестезія не покращує загальну або специфічну для злоякісних новоутворень довгострокову летальність. Епідуральна аналгезія не покращує виживання без рецидивів. Отже, розумним буде вибір із цих двох підходів, заснований на вподобаннях клініциста і/або пацієнта.

Оригінал статті:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34195784> ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <https://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату A4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <https://emergency.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання

змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <https://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей

повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИНЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно випливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноску і посилання на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <https://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується двома мовами (українською та англійською) після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Вказувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <https://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI,

стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед компіляцією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <https://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <https://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового записування і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою програми Advego plagiat або інших сервісів. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції: medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора
(Ніконов Вадим Володимирович):
nikonov.vad@gmail.com,

або відповідального секретаря
(Феськов Олександр Ернстович):
alexeskov1963@gmail.com

або через форму надсилання рукопису на сайті
<https://emergency.zaslavsky.com.ua>
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор
(пункт «Зареєструватися»).



«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



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

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

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

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26