

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 2, 2021

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 17, № 2, 2021

COVID-19: ЦИТОКІНОВИЙ ШТОРМ
Й АНТИЦИТОКІНОВА ТЕРАПІЯ

СИНДРОМ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)

ОСОБЛИВОСТІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
ВАГІТНИХ ТА ПОРОДІЛЬ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ
КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)

ОСОБЛИВОСТІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНИЙ КЕТОАЦИДОЗ
У ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ COVID-19

HYPERTONIC SALINE IRRIGATION OF RUPTURED
LIVER HYDATID CYST: A UNIQUE CASE REPORT
OF SUCCESSFUL TREATMENT OF SEVERE
IATROGENIC HYPERNATREMIA


ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРА:
ОСОБЛИВОСТІ
ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ
COVID-19**

2

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

За підтримки:



Комітету Верховної Ради України
з питань здоров'я нації, медичної
допомоги та медичного страхування



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



25–27 травня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Організатори:



Виставковий центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН



25

50



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



10 000

100



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

+38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії Національної академії медичних наук України»

За підтримки:

Харківської медичної академії післядипломної освіти

**Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги
Всеукраїнської громадської організації «Всеукраїнська Асоціація працівників невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»**



МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

EMERGENCY MEDICINE

Medicina neotložnyh sostoânij

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у серпні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 2, 2021

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



journals.urau.ua

МЕДИЦИНА

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Medicina neotložnyh sostoânij

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 2, 2021

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

Передплатний індекс 94563



Співзасновники:

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії
НАМН України», Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати

info@mif-ua.com

тел. +38 (044) 223-27-42

+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 № 2 від 08.02.2021

Українською, російською та англійською мовами

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

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 17,44

Тираж 12 000 прим. Зам. 2021-mns-113

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Тел./факс: +38 (044) 223-27-42, +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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

Ніконов В.В.

Науковий редактор

Бойко В.В. (Харків, Україна)

Редакційна колегія

Авдосьєв Ю.В. (Харків, Україна)

Більченко О.В. (Харків, Україна)

Воротинцев С.І. (Запоріжжя, Україна)

Георгіянц М.А. (Харків, Україна)

Голдовський Б.С. (Запоріжжя, Україна)

Долженко М.М. (Київ, Україна)

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Іванова Ю.В. (Харків, Україна)

Клигуненко О.М. (Дніпро, Україна)

Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)

Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)

Курділь Н.В. (Київ, Україна)

Курсов С.В. (Харків, Україна)

Лاخно І.В. (Харків, Україна)

Лоскутов О.А. (Київ, Україна)

Михайлузов Р.М. (Харків, Україна)

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

Павлов О.О. (Харків, Україна)

Підгірний Я.М. (Львів, Україна)

Постернак Г.І. (Рубіжне, Україна)

Ринденко В.Г. (Харків, Україна)

Сушков С.В. (Харків, Україна)

Тарабан І.А. (Харків, Україна)

Федак Б.С. (Харків, Україна)

Феськов О.Е. (Харків, Україна)

Целуйко В.Й. (Харків, Україна)

Шейман Б.С. (Київ, Україна)

Черній В.І. (Лиман, Україна)

Мионов Л.Л. (Мінськ, Білорусь)

Вашадзе Шорена (Батумі, Грузія)

Macas Andrius (Каунас, Литва)

Stefan De Hert (Гент, Бельгія)

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

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 7

Науковий огляд

Бондар М.В., Пилипенко М.М., Лоскутов О.А. (Київ, Україна)
COVID-19: цитокиновий шторм
й антицитокинова терапія 9

Купріненко Н.В. (Київ, Україна)
Можливості застосування
декскетопрофену при больовому синдромі
в онкологічних пацієнтів 17

*Заграничний Т.С., Недашківський С.М.,
Галушко О.А. (Київ, Україна)*
Клінічний перебіг та особливості
лікування хворих на ішемічний інсульт,
ускладнений розвитком гострого делірію 25

*Кучинська І.А., Савченко Б.О., Андрюхов А.Г.,
Іванченко А.М., Асташкіна Н.В., Гулеватий Є.О.,
Кацій У.Л. (Київ, Україна)*
Синдром поліорганної недостатності
в пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної
хвороби (COVID-19) 30

Лекція

Пилипенко М.М., Бондар М.В. (Київ, Україна)
Інтраопераційне анестезіологічне забезпечення,
післяопераційне знеболювання та після-
операційна профілактика нудоти і блювання
в разі гострої кишкової непрохідності
(клінічна лекція) 39

Матеріали конференцій

Онищук Людмила (Київ, Україна)
Порушення серцевого ритму: коли потрібен
антиаритмік та який саме? 45

Оригінальні дослідження

*Мальцева Л.О., Лісничка В.М., Кобеляцький Ю.Ю.,
Казімірова Н.А. (Дніпро, Україна)*
Вплив додаткової нейропротекції Гліатиліном
на перебіг септичного процесу і вираженість
енцефалопатії в структурі синдрому
поліорганної недостатності 49

Овсієнко Т.В., Бондар М.В., Лоскутов О.А. (Київ, Україна)
Вплив малоопіоїдної анестезії на частоту
виникнення післяопераційної нудоти
та блювання при проведенні лапароскопічних
операційних втручань на нирках 57

Мітюрєв Д.С. (Київ, Львів, Україна)
Виявлення прогностичних маркерів
при клінічному прийнятті рішень щодо
проведення масивних гемотрансфузій
у породіль з крововтратою 64

Contents

Editor's Page

Appeal of editor-in-chief 7

Scientific Review

*M.V. Bondar, M.M. Pylypenko, O.A. Loskutov
(Kyiv, Ukraine)*
COVID-19:
cytokine storm and anticytokine therapy 9

Kuprinenko N.V. (Kyiv, Ukraine)
Possibilities of dexketoprofen
administration for pain syndrome
in oncology 17

*T.S. Zahranynychnyi, S.M. Nedashkivsky,
O.A. Halushko (Kyiv, Ukraine)*
Clinical course and features of treatment
of patients with ischemic stroke
complicated by acute delirium 25

*I.A. Kuchynska, B.O. Savchenko, A.H. Andriukhov,
A.M. Ivanchenko, N.V. Astashkina, Ye.O. Hulevatyi,
U.L. Kashchii (Kyiv, Ukraine)*
Multiple-organ failure
in patients with severe coronavirus disease
(COVID-19) 30

Lecture

M.M. Pylypenko, M.V. Bondar (Kyiv, Ukraine)
Intraoperative anaesthesia, postoperative
analgesia and postoperative prevention
of nausea and vomiting in case
of acute bowel obstruction
(clinical lecture) 39

Proceedings of the Conference

Liudmyla Onyshchuk (Kyiv, Ukraine)
Cardiac arrhythmias: when do you need
an antiarrhythmic and what exactly? 45

Original Researches

*L.O. Maltseva, V.M. Lisnycha, Yu.Yu. Kobelatsky,
N.A. Kazimirova (Dnipro, Ukraine)*
Effect of additional neuroprotection with Gliatilin
on the course of the septic process and the severity
of encephalopathy in the structure of multiple organ
dysfunction syndrome 49

T.V. Ovsienko, M.V. Bondar, O.A. Loskutov (Kyiv, Ukraine)
Impact of low-opioid anesthesia
on the incidence of postoperative nausea
and vomiting during laparoscopic
kidney surgery 57

D.S. Mityurev (Kyiv, Lviv, Ukraine)
Identification of prognostic markers
in clinical decision making on massive blood
transfusions in parturient women
with blood loss 64

<i>Лоскутов О.А., Дружина А.Н., Ковтун Г.И., Хохлов А.В., Поступальский А.Н., Маруняк С.Р., Лоскутов Д.О., Тодуров Б.М. (Київ, Україна)</i> Использование экстракорпоральной мембранной оксигенации при реваascularизации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне кардиогенного шока.....	<i>O.A. Loskutov, O.M. Druzhyna, G.I. Kovtun, A.V. Khokhlov, O.M. Postupalsky, S.R. Marunyak, D.O. Loskutov, B.M. Todurov (Kyiv, Ukraine)</i> The use of extracorporeal membrane oxygenation during myocardial revascularization in patients with coronary heart disease and cardiogenic shock.....	70	70
<i>Матолінець Н.В., Самчук О.О., Глуховська С.І., Живіцька Х.З. (Львів, Україна)</i> Особливості інтенсивної терапії вагітних та породіль з тяжким перебігом коронавірусної хвороби (COVID-19).....	<i>N.V. Matolinets, O.O. Samchuk, S.I. Hlukhovska, K.Z. Zhyvitska (Lviv, Ukraine)</i> Peculiarities of intensive care for pregnant and postpartum women with severe course of coronavirus disease (COVID-19).....	78	78
<i>Болюк М.В., Галушко О.А. (Київ, Україна)</i> Особливості болювого синдрому при інфаркті міокарда у хворих на цукровий діабет.....	<i>M.V. Boliuk, O.A. Halushko (Kyiv, Ukraine)</i> The features of the pain syndrome in diabetic patients with myocardial infarction.....	87	87
<i>Сусак Я.М., Палиця Р.Я., Маркулан Л.Ю., Максименко М.В. (Київ, Україна)</i> Інфекція жовчновивідних шляхів при паліативному дрениванні у хворих з хілярною злоякісною жовтяницею.....	<i>Ya.M. Susak, R.Ya. Palitsa, L.Yu. Markulan, M.V. Maksymenko (Kyiv, Ukraine)</i> Infection of the biliary tract during palliative drainage in patients with hilar malignant jaundice.....	94	94
<i>Сиворакиша О.О., Чайковський І.А., Антонюк Я.А., Дзюба Д.О., Кривова О.А., Лоскутов О.А. (Київ, Україна)</i> Оцінка пошкодження міокарда під час стентування коронарних артерій за даними аналізу тонких змін електрокардіограми та варіабельності серцевого ритму.....	<i>O.O. Syvoraksha, I.A. Chaikovskiyi, Ya.A. Antoniuk, D.O. Dzyuba, O.A. Kryvova, O.A. Loskutov (Kyiv, Ukraine)</i> Assessment of myocardium impairment in coronary stenting according to the results of the analysis of electrocardiogram changes and heart rate variability.....	102	102
<i>Лоскутов О.А., Марков Ю.І., Краснов В.В. (Київ, Україна)</i> Роль зворотного зв'язку зі слухачами-анестезіологами в оцінці викладача.....	<i>O.A. Loskutov, Yu.I. Markov, V.V. Krasnov (Kyiv, Ukraine)</i> The role of feedback with listeners-anesthesiologists in the evaluation of the lecturer.....	110	110
<i>Курділь Н.В. (Київ, Україна)</i> Аналіз випадків смертельних отруєнь наркотичними та психотропними речовинами в Україні за результатами епідемічних, клінічних, судово-медичних і лабораторних досліджень (2015–2019 рр.).....	<i>N.V. Kurdil (Kyiv, Ukraine)</i> Analysis of cases of fatal poisoning by narcotic and psychotropic substances in Ukraine based on the results of the epidemic, clinical, forensic, and laboratory research (2015–2019).....	116	116
Лікарю, що практикує		Practicing Physician	
<i>Asiah Salem Rugaan, Naved Yousuf Hasan, Noha Ahmed Mohamed Ali, Masood Iqbal (Makkah, Saudi Arabia)</i> Зрошення гіпертонічним розчином розірваної ехінококової кісти печінки: унікальний випадок успішного лікування тяжкої ятрогенної гіпернатріємії.....	<i>Asiah Salem Rugaan, Naved Yousuf Hasan, Noha Ahmed Mohamed Ali, Masood Iqbal (Makkah, Saudi Arabia)</i> Hypertonic Saline Irrigation of Ruptured Liver Hydatid Cyst: A Unique Case Report of Successful Treatment of Severe Iatrogenic Hyponatremia.....	122	122
<i>Жежер А.О., Суліменко Є.М., Лоскутов О.А. (Київ, Україна)</i> Місце епідуральної аналгезії з проколом твердої мозкової оболонки як сучасного методу знеболювання пологів.....	<i>A.O. Zhezher, Ye.M. Sulimenko, O.A. Loskutov (Kyiv, Ukraine)</i> The place of dural puncture epidural as a modern method of pain relief in labor.....	127	127
<i>Лоскутов О.А., Бондар М.В., Дружина О.М., Маруняк С.Р., Колесников В.Г. (Київ, Україна)</i> Тепловий інсульт при тяжких спортивних перевантаженнях: клінічний випадок.....	<i>O.A. Loskutov, M.V. Bondar, A.M. Druzhyna, S.R. Maruniak, V.H. Kolesnykov (Kyiv, Ukraine)</i> Heat stroke in strenuous exercises: a clinical case.....	131	131
<i>Недашківський С.М., Галушко О.А., Дзюба Д.О. (Київ, Україна)</i> Ризики анестезіологічного забезпечення при лапароскопічних втручаннях на черевній порожнині.....	<i>S.M. Nedashkivskiyi, O.A. Halushko, D.O. Dzyuba (Kyiv, Ukraine)</i> Risks of anaesthesia in laparoscopic interventions in the abdominal cavity.....	137	137
<i>Галушко О.А., Кучинська І.А., Бабак С.І., Юрків В.В., Антонюк Л.В., Кушнір М.В. (Київ, Україна)</i> Особливості інтенсивної терапії у хворих на діабетичний кетоацидоз у період пандемії COVID-19.....	<i>O.A. Halushko, I.A. Kuchynska, S.I. Babak, V.V. Yurkiv, L.V. Antonyuk, M.V. Kushnyr (Kyiv, Ukraine)</i> Features of intensive care of patients with diabetic ketoacidosis during the pandemic COVID-19.....	144	144

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

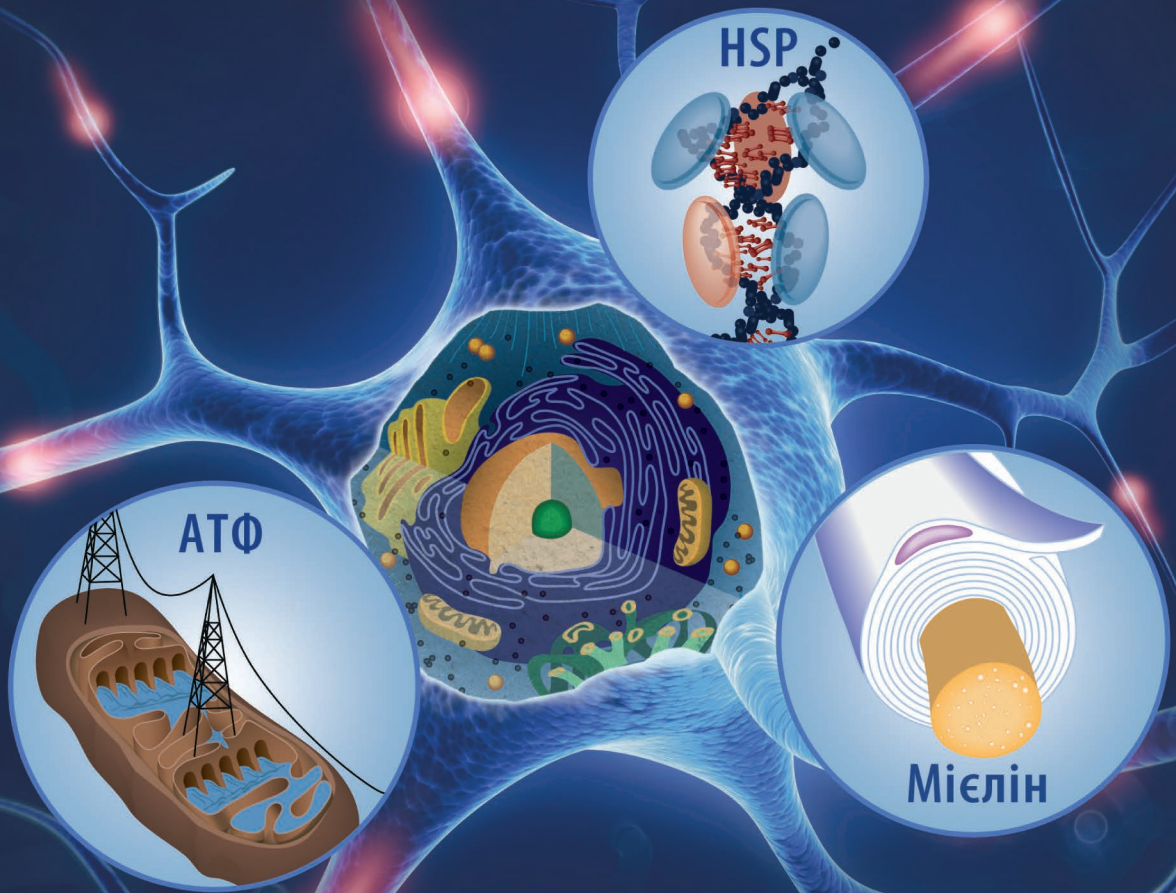
☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com
📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



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



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

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

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

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

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

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

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регистраційне посвідчення: № UA/75/601/01 від 17.01.2018

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230628>

Уважаемые коллеги!

По устоявшейся традиции во втором номере нашего журнала мы публикуем научно-практические статьи, подготовленные сотрудниками кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального университета здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, которую возглавляет профессор О.А. Лоскутов. Как всегда, материалы представляют определенный интерес не только для научных работников, но и для практических врачей.

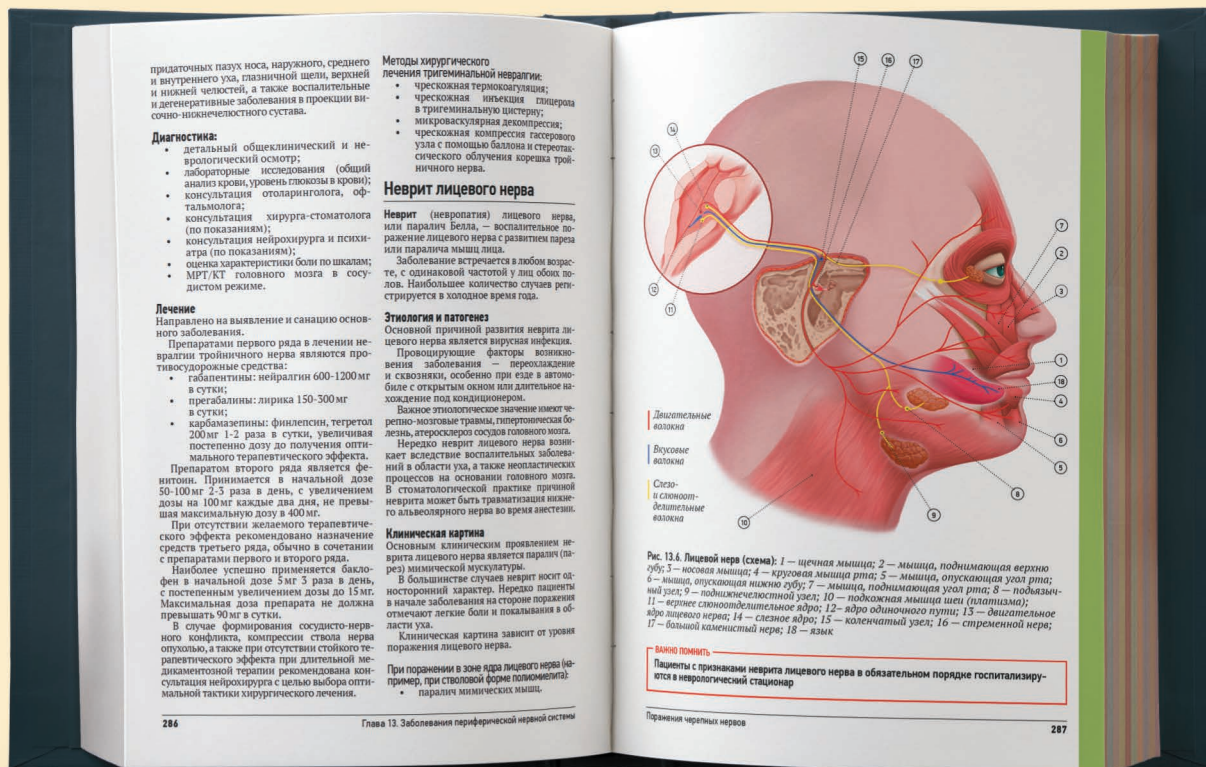
Кроме этих работ, в номере публикуются не менее интересные статьи и других авторов. Редакционный совет надеется, что предложенный вашему вниманию материал поможет в нашей непростой работе.

Ждем ваших откликов и пожеланий.

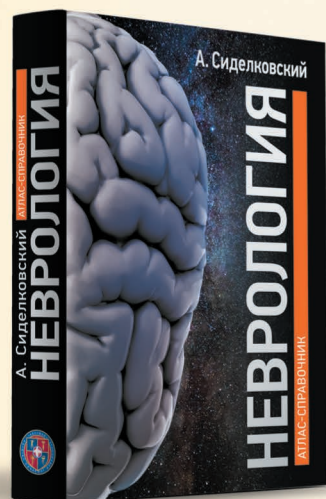
И, конечно же, мой любимый Ричард Бах, из книги «Карманный справочник Мессии»:

Поскольку ты един с той личностью,
Которой был
Секунду или неделю назад,
Поскольку ты един с той личностью,
Которой станешь
Через секунду или через неделю,
Поскольку ты един и с той личностью,
Которой был жизнь назад,
Ты — тот самый, кто живет в иной жизни,
Ты — тот самый, кем будешь в сотнях жизней,
Которые считаешь своим будущим...

Главный редактор проф. В.В. Никонов ■



У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



Із питань придбання книги
 «Неврологія: атлас-довідник»
 звертайтеся за тел.:
 (067) 675 71 04,
 (044) 223 27 42,
 (099) 095 24 94,
 (067) 325 10 26

Пропонований атлас-довідник містить короткі й водночас вичерпні відомості про основні нозологічні форми неврологічних розладів, симптоми й синдроми, наведені в лаконічному текстовому та яскравому ілюстративному форматі, який включає унікальні рисунки, фотографії, схеми й інфографіку, що полегшує сприйняття матеріалу.

Використовуючи сучасні діагностичні та лікувальні протоколи, фахівець зможе вибрати найбільш оптимальну тактику індивідуальної терапії з урахуванням вимог доказової медицини.

Особлива увага приділена анатомо-фізіологічним особливостям нервової системи, алгоритму проведення первинного огляду неврологічного хворого й інтерпретації отриманих результатів.

Значне місце займає опис пріонних захворювань нервової системи, психосоматичних розладів, синдрому хронічної втоми, ураження нервової системи при порушеннях обміну речовин і впливі фізичних факторів, а також екзогенних інтоксикацій і невідкладних станів у неврології.

Розкриті основи хрономедицини в неврології й методи сучасної нейрореабілітації.

У додатках фахівець може знайти часто використовувані в практичній діяльності діагностичні шкали, показники загальноклінічних досліджень, термінологічний словник та короткий російсько-англійський медичний розмовник.

Атлас-довідник буде корисний неврологам, нейрохірургам, психіатрам, лікарям загальної практики — сімейним лікарям, терапевтам, студентам старших курсів вищих медичних навчальних закладів, а також лікарям у процесі післядипломної освіти.

УДК 616.13-089:616-089.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230629>

Бондар М.В., Пилипенко М.М., Лоскутов О.А.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

COVID-19: цитокіновий шторм й антицитокінова терапія

Резюме. У цьому огляді детально описана одна із ключових ланок патогенезу COVID-19, а саме гіперпродукція прозапальних цитокінів, які відіграють ключову роль у формуванні гострого респіраторного дистрес-синдрому, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, синдрому поліорганної дисфункції, які зумовлюють порівняно високу летальність серед пацієнтів, інфікованих COVID-19. Наведені основні напрямки інтенсивної терапії для попередження й лікування цитокінового шторму та препарати антицитокінової терапії. Серед препаратів з антицитокіновими та протизапальними властивостями найбільша доказова база ефективності та безпечності у кортикостероїдів. Поміж найбільш перспективних препаратів, що потребують подальших клінічних досліджень, слід виділити ті, що пригнічують активність основного внутрішньоклітинного регулятора продукції прозапальних цитокінів, ядерного фактора транскрипції В імунокомпетентних клітин. До таких належать препарати куркуми, які зараз проходять завершальні фази передресстраційних досліджень.

Ключові слова: COVID-19; прозапальні цитокіни; протизапальні цитокіни; системна запальна реакція; цитокіновий шторм; гострий респіраторний дистрес-синдром; гіперкоагуляція; моноклеарні макрофаги; антицитокінова терапія; глюкокортикоїди; препарати куркуми; огляд

Вступ

Переважає більшість пацієнтів з COVID-19 мають гарний прогноз, але зустрічаються пацієнти з тяжким клінічним перебігом і навіть такі, у яких це захворювання закінчується смертю (летальність від 1 до 10 %) [1].

Більшість таких пацієнтів на початку захворювання не мають тяжких його проявів. Деякі із цих пацієнтів мали помірне підвищення температури, кашель і біль у м'язах. Стан цих пацієнтів погіршувався раптово під час розвитку захворювання або під час одужання. Швидко розвивались гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і синдром поліорганної дисфункції (СПОД), які були причиною смерті найближчим часом [2].

Однією із причин ГРДС і СПОД у разі COVID-19 серед багатьох інших вважається надмірна продукція прозапальних цитокінів, так званий цитокіно-

вий шторм. Це було встановлено клінічними дослідженнями. Тому ефективне пригнічення надмірної продукції прозапальних цитокінів вважається ефективним шляхом для попередження смертельно небезпечного ушкодження пацієнтів з COVID-19 і спасіння їх життя [3].

Механізм розвитку і роль цитокінового шторму в патогенезі COVID-19

Відомо, що цитокіни відіграють важливу роль в імунопатології вірусних інфекцій. Швидка і скоординована імунна відповідь є першою лінією оборони проти вірусної інфекції. Однак неадекватна надмірна імунна відповідь може бути причиною імунозумовленого пошкодження організму/органів людини [4].

За сучасними науковими уявленнями, інтервенція будь-якого патогенного чинника в організм, в тому числі і вірусної інфекції, супроводжується розвитком в

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

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

Для кореспонденції: Бондар Михайло Володимирович, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: bmv.anest@ukr.net

For correspondence: M. Bondar, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: bmv.anest@ukr.net

організмі хворого системної запальної відповіді (СЗВ), дія якої спрямована на усунення наслідків впливу етіологічного чинника, що пошкоджує, на усунення патологічних і патобіохімічних порушень, які виникли, на відновлення функцій органів, які постраждали, на одужання організму загалом. У разі адекватної СЗВ з часом настає одужання, а у разі неадекватного її перебігу з гіперпродукцією медіаторів запалення, з порушенням балансу між прозапальними і протизапальними медіаторами ця реакція організму може призвести до розвитку СПОД. СЗВ — це загальнобіологічна неспецифічна імунітологічна реакція організму людини у відповідь на дію ендогенного або екзогенного чинників, що пошкоджують. Клінічно і лабораторно неможливо відрізнити СЗВ, зумовлену системною інфекцією, онкопроцесом та іншими чинниками. Основними ланками СЗВ вважаються активовані клітини неспецифічного імунного захисту (нейтрофільні гранулоцити, моноцити, макрофаги), ендотеліальні клітини, тромбоцити, лімфоцити, цитокіни, білки гострої фази запалення, система комплементу, молекули адгезії, продукти обміну арахідонової кислоти, монооксид азоту та інші. СЗВ організму розпочинається з активації ендотеліоцитів, тромбоцитів, клітин неспецифічного імунного захисту.

Клітини неспецифічного імунного захисту продукують прозапальні та протизапальні медіатори. До прозапальних медіаторів належать: фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкін (IL)-1, -2, -6, -8, -15, компоненти комплементу C3a, C5a, еластаза нейтрофілів, вільні кисневі радикали, фактор активації тромбоцитів, кініні, інтерферони, монооксид азоту (NO), гістамін, простагландини, лейкотрієни, адгезивні молекули, рецепторний білок макрофагів і моноцитів CD14, ренін, ангіотензин, ендотелін-1, фактори згортання крові, інгібітор-1 активатора плазміногену, вазоактивні нейропептиди, ядерний фактор транскрипції каппа В (NF- κ B), фосфоліпаза A2, тирозинкіназа та інші. До протизапальних медіаторів відносяться: інтерлейкін-1ra, -4, -10, -13, ФНП- β та інші. Концепція СЗВ проминула період однозначних висновків і схем. На сьогодні виявлено понад 200 медіаторів запалення, ключовими з яких вважаються IL-6 і ФНП- α . З усіх цитокінів група інтерлейкінів має вирішальний вплив на метаболізм під час СЗВ, а основну регуляторну роль відіграє IL-6.

Інтерферони — це група низькомолекулярних глікопротеїнів, які продукуються макрофагами (Inf- α), фібробластами (Inf- β), В-лімфоцитами і активованими Т-хелперами (Inf- γ) у разі вірусної інфекції, а також після контакту з мітогенами і сенсibilізованими лімфоцитами після зв'язування їх з специфічним вірусним антигеном — CD3. Активність Inf- γ в 10–300 разів вища за активність Inf- α та Inf- β . Інтерферони індукують утворення в клітині інгібіторного білка, який гальмує трансляцію вірусної тРНК і розмноження вірусу в інших здорових клітинах. У випадку розвитку вірусного захворювання інтерферони, які утворюються, перешкоджають ураженню клітин вірусами інших типів (феномен інтерференції) [5].

В експерименті на культурі клітин було показано, що на ранніх стадіях розвитку COVID-19 спостерігається затримка продукції цитокінів епітеліальними клітинами дихальних шляхів, дендритними клітинами і макрофагами, що клінічно проявляється невираженими проявами вірусного запалення/інфекції на ранніх стадіях захворювання [6, 7].

Пізніше ці клітини секретують низькі рівні антивірусних факторів (інтерферонів) і високі рівні прозапальних цитокінів, таких як IL-1- β , IL-6, ФНП- α , і хемокінів — CCL-2, CCL-3, CCL-5 (активують хемотаксис макрофагів — вихід із судинного русла в тканини) [8, 9].

У разі COVID-19 вірусом інфікуються епітеліальні клітини дихальних шляхів, Т-хелпери-1, мононуклеарні макрофаги периферичної крові і дендритні клітини. Ці клітини інфікуються і починають продукувати прозапальні цитокіни і хемокіни.

У разі COVID-19 інфекції плазмостоїдні дендритні клітини (активовані В-лімфоцити), а не мононуклеарні макрофаги і дендритні клітини стимулюють продукцію високих рівнів інтерферонів. Продукція інтерферону- γ або інтерферону- α і - β є ключовим імунним захистом проти вірусної інфекції. На ранніх стадіях вірусної інфекції ключовою молекулою противірусного захисту є інтерферон- γ [10–13].

Потім різке підвищення цитокінів і хемокінів залучає в запальний процес багато запальних клітин, таких як нейтрофіли і моноцити, що призводить до надмірної інфільтрації цими клітинами легеневої тканини з розвитком легеневого ушкодження. Було також встановлено, що надмірна неконтрольована гіперпродукція прозапальних цитокінів і хемокінів відіграє значну роль в патогенезі SARS (тяжкого гострого респіраторного синдрому) і MERS (близькосхідного респіраторного синдрому). В експериментальних дослідженнях було встановлено, що надмірна прозапальна відповідь зумовлювала більше смертельних випадків у старих приматів, ніж концентрація вірусів в тканинах [14].

В експериментах було показано, що коронавірус з часом гальмує продукцію інтерферону- α і - β і залучає в запальний процес альвеолярні макрофаги (спеціалізовані моноцити, що мігрували в легені із периферичного кровотоку), які масивно інфільтрують легеневу тканину. Ці мононуклеарні макрофаги продукують прозапальні цитокіни — ФНП- α , IL-6, IL-1- β та індукцибельну NO-синтазу, що обтяжує перебіг захворювання. У тяжких хворих з COVID-19 плазматичний рівень цитокінів і хемокінів був більш високим. Підвищення плазматичного рівня цитокінів і хемокінів з високим класом нейтрофілів і моноцитів в легеневій тканині і периферичній крові свідчить про те, що ці клітини відіграють суттєву роль у формуванні легеневої патології. Подібний феномен спостерігався при SARS-інфекції [15–17].

Крім цього, мононуклеарні макрофаги розпочинають продукувати хемоатрактанти (хемокіни), які розташовуються на поверхні цих моноцитів. Зниження концентрації цих мононуклеарних макрофагів і ней-

тралізація ФНП- α супроводжувались попередженням смертельних випадків серед піддослідних мишей з SARS- і COV-інфекцією. Крім цього, інтерферон- α і - β і продукти розпаду прозапальних цитокінів стимулюють апоптоз Т-лімфоцитів-хелперів, що перешкоджає звільненню організму від вірусів. У свою чергу, розмноження вірусів і збереження прозапальної відповіді стимулюють апоптоз альвеолярного епітелію й ендотеліальних клітин судин легень. Інтерферон- α , - β і - γ індукує інфільтрацію легень альвеолярними макрофагами, що може бути причиною апоптозу альвеолярних епітеліоцитів. Апоптоз альвеолярного епітелію та ендотелоцитів судин альвеоло-капілярних мембран призводить до переміщення води в інтерстицій альвеоло-капілярної мембрани з розвитком її набряку і критичної гіпоксії всього організму. Таким чином, медіатори запалення відіграють ключову роль в патогенезі ГРДС, який виникає у разі SARS, MERS і COVID-19 і призводить до смерті пацієнтів. На сьогодні встановлено, що прозапальні цитокіни IL-6, IL-8, IL-1- β , гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, реактивні кисневі радикали, а також хемокіни, такі як CCL-2, CCL-5, γ -інтерферон-індукований протеїн-10 і CCL-3, відповідають за розвиток ГРДС. Прозапальний цитокіновий шторм викликає імунопатологічні зміни в легенях. У пацієнтів з COVID-19 були виявлені високий рівень IL-1- β , інтерферону- γ , γ -інтерферон-індукованого протеїну-10, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1. Ці прозапальні цитокіни можуть активувати Т-лімфоцити-хелпери 1-го типу. Крім цього, ці клітини активуються також в результаті специфічного клітинного імунітету (після поглинання ними вірусного антигену). На відміну від SARS пацієнти з COVID-19 ще мають високий рівень Т-лімфоцитів-хелперів 2-го типу, які секретують протизапальні цитокіни IL-4 та IL-10. Плазматична концентрація IL-2R і IL-6 у пацієнтів з COVID-19 напряму корелює з тяжкістю перебігу захворювання [18–20].

У пацієнтів, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), реєструвалися високі рівні гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора, γ -інтерферон-індукованого протеїну-10, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, макрофагального прозапального протеїну-1 і ФНП- α . Встановлено, що цитокіновий шторм напряму корелює з тяжкістю захворювання, прогресуванням ГРДС, поліорганною недостатністю, підвищенням печінкових і ниркових проб (може спостерігатись у пацієнтів без дихальної недостатності), високою смертністю. Таким чином, нова коронавірусна інфекція є причиною прозапального цитокінового шторму, який призводить до розвитку ГРДС і СПОД і є важливим фактором тяжкого перебігу COVID-19 і навіть смерті хворих. Тяжка коронавірусна пневмонія у 67 % випадків супроводжується розвитком ГРДС, а в 71 % потребувала проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Патологічні зміни при ГРДС проявляються ушкодженням легеневої та інтерстиційної тканини за рахунок інфільтрації неспецифічними запальними

клітинами. Локальний надлишок цитокінів вважається фактором, який визначає патологічні зміни і клінічні прояви ГРДС [21, 22].

Таким чином, SARS і COVID-19 у деяких інфікованих пацієнтів індукує розвиток надлишкової і тривалої цитокінової і хемокінової відповіді, що отримало назву цитокінового шторму. Цитокіновий шторм є причиною розвитку ГРДС і СПОД, що призводить до порушення фізіологічних функцій і смерті. Ключовим моментом для успішного лікування пацієнтів з COVID-19 і зниження летальності може бути тимчасове застосування препаратів для контролю цитокінового шторму на ранніх стадіях захворювання за рахунок застосування імуномодуляторів і антагоністів цитокінів, що зменшує інфільтрацію легень альвеолярними (мононуклеарними) макрофагами.

Отже, запобігання виникненню й усунення гіперпродукції прозапальних цитокінів вважається основою патогенетичного лікування хворих з тяжким перебігом COVID-19.

Лікувальні стратегії, спрямовані на зменшення цитокінового шторму: перспективи й обмеження

Застосування інтерферону- λ не дало покращення результатів порівняно з плацебо.

Кортикостероїдна терапія широко застосовувалась у 2003 році у хворих з коронавірусним SARS. Дослідники нерідко спостерігали, що відбувалося швидке покращення стану: знижувалась температура, зменшувалась інфільтрація легеневої тканини, покращувалась оксигенація, була тенденція до зниження летальності і ліжко-дня. Вторинне інфікування спостерігалось рідко [23]. Однак в подальшому дослідження показали, що застосування глюкокортикоїдної терапії у хворих з SARS-CoV-інфекцією давали вже не такі позитивні результати. Раннє лікування глюкокортикоїдами підвищувало плазматичну концентрацію вірусів у пацієнтів, які не знаходились у ВІТ, і, як результат, спостерігали погіршення перебігу захворювання [24].

Лікування глюкокортикоїдами пацієнтів з COVID-19 знову поставило перед клініцистами конкретні питання: час призначення, дози (особливо важливо для тяжких пацієнтів), імуносупресивна дія, підвищення концентрації вірусів в крові. Тому глюкокортикоїди головним чином використовуються у пацієнтів з цитокіновим штормом. Раннє застосування глюкокортикоїдів може знижувати частоту розвитку ГРДС і СПОД. Серед глюкокортикоїдів найбільша доказова база щодо ефективності при COVID-19 у дексаметазону [25].

Досліджений вплив застосування кортикостероїдів порівняно з плацебо на 28-добову летальність. На основі проведеного аналізу 7 рандомізованих клінічних досліджень, які включали 1703 вкрай тяжких хворих COVID-19 із 12 країн, із яких група плацебо становила 1025 хворих, а 678 хворих були розподілені на 3 дослідні групи, відповідно до різновиду глюкокортикоїдного препарату: дексаметазону, гідрокортизону, метилпред-

нізолону. Режими призначення глюкокортикоїдних препаратів у деяких випадках суттєво відрізнялися між собою. Так, дексаметазон застосовували за такими схемами:

- 20 мг на добу в/в протягом 5 діб, потім 10 мг на добу протягом 5 діб (DEXA — COVID-19, CoDex);

- 6 мг/день перорально або в/в (Recovery).

Гідрокортизон застосовували:

- 200 мг/добу в/в у вигляді безперервної інфузії протягом 8–14 діб (4–7 діб), потім 100 мг/добу протягом 2–4 діб, 50 мг протягом 2–3 діб (CAPE COVID);

- 200 мг/добу в/в у вигляді безперервної інфузії або 50 мг в/в болюсно протягом більше 7 діб (COVID Steroid);

- 50 мг 4 рази на добу в/в протягом 7 діб (REMAP-CAP).

Метилпреднізолон застосовували по 40 мг кожні 12 год протягом 5 днів та більше (Steroid-SARI).

У разі застосування дексаметазону із 1282 пацієнтів померло 527 — летальність 41,1 %, у разі застосування гідрокортизону із 374 пацієнтів померло 94 — летальність 25,1 %, у разі застосування метилпреднізолону із 47 пацієнтів (одне дослідження) померло 26 — летальність 55,3 %. Був зроблений висновок, що застосування глюкокортикоїдів супроводжується зниженням 28-денної летальності порівняно з групою плацебо.

Серйозні побічні ефекти зареєстровані у 64 із 354 пацієнтів, які отримували кортикостероїди, і у 80 із 342 пацієнтів групи плацебо, відповідно 18,1 і 23,4 %. У разі застосування метилпреднізолону серед ускладнень спостерігали вторинні бактеріальні інфекції, баротравму, тяжку гіперглікемію, гастроінтестинальну кровотечу, яка потребувала гемотрансфузії, сповільнення одужання. У випадках застосування гідрокортизону реєстрували повторні епізоди септичного шоку, інвазію грибкової інфекції, клінічно значимі інтестинальні кровотечі, анафілаксію. У разі застосування дексаметазону були зафіксовані побічні ефекти: серцеві аритмії, вторинні інфекції, необхідність у використанні інсуліну, тромбоемболія легеневої артерії.

У Великій Британії в дослідженні REACT у 6425 пацієнтів з COVID-19 застосовували дексаметазон у дозі 6 мг/добу. Спостерігали зниження летальності у пацієнтів з середньою тяжкістю перебігу в середньому на 2,8 % (22,9 проти 25,7 % у групі плацебо). Найбільше зниження летальності зафіксовано у пацієнтів, які перебували на інвазивній ШВЛ, — 29,3 проти 41,4 % у групі плацебо [26].

В іншому дослідженні було продемонстровано, що застосування дексаметазону статистично вірогідно знижує тривалість ШВЛ [27].

У пацієнтів в критичному стані з COVID-19 і ГРДС застосування низьких доз гідрокортизону порівняно з плацебо не супроводжувалось суттєвим зниженням летальності і тривалості респіраторної підтримки. Пацієнти отримували гідрокортизон в дозі 200 мг/добу у вигляді безперервної в/в інфузії протягом 7 днів, потім по 100 мг/добу протягом 4 днів і 50 мг/день протягом 3 днів, усього 14 днів. Якщо на 4-ту добу спостерігали

покращення респіраторних показників і загально-го стану, то проводили скорочений курс глюкокортикоїдної терапії — 200 мг/добу протягом 4 днів, потім 100 мг/добу протягом 2 днів і 50 мг/добу протягом 2 днів, усього 8 днів [28].

Лікування фіксованими дозами гідрокортизону — 200 мг/добу в/в у вигляді подовженої інфузії або по 50 мг × 4 рази/добу протягом 7 днів — покращує стан хворих на 21-й день [29–31].

Високі дози глюкокортикоїдів можуть подовжувати коронавірусну інфекцію за рахунок імуносупресії.

Таким чином, проблема застосування глюкокортикоїдів у разі COVID-19 залишається остаточно не вирішеною. На нашу думку, глюкокортикоїди повинні застосовуватись на самих ранніх етапах розвитку COVID-19 з метою попередження розвитку цитокінового шторму, а на пізніх етапах на перший план виступає попередження й лікування коагулопатії і судинних тромбозів.

Антагоніст ІЛ-6. Найбільш дослідженим є лікувальний препарат Tocilizumab, і деякі автори рекомендують в дозі 400 мг в/в крапельно, попередньо розчинений в 100 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Препарат вводять протягом 1 години, а повторну дозу — через 12 год [32, 33].

Chloroquine (хлорохін) — може інгібувати продукцію і вивільнення ФНП- α і ІЛ-6, а також пригнічувати цитокіновий шторм. На початку пандемії хлорохін досить широко застосовували для лікування коронавірусної пневмонії (найчастіше в дозі 500 мг 2 рази на добу, протягом 7 днів). Проте результати наступних досліджень показали відсутність лікувального ефекту від застосування гідроксихлорохіну у госпітальних пацієнтів з середнім і тяжким перебігом COVID-19 [34].

Було також встановлено, що високі дози гідроксихлорохіну не можуть бути рекомендовані пацієнтам з COVID-19, які перебувають в критичному стані, тому що дози гідроксихлорохіну — 600 мг × 2 рази/добу протягом 10 діб (високі дози) і 450 мг × 2 рази/добу першу добу і потім 450 мг × 1 раз/добу протягом 4 діб (низькі дози) — виявились потенційно токсичними. Особливо небезпечними є випадки, коли цей препарат застосовується разом із азитроміцином та оселтамівіром. Автори вказують, що ці висновки не можуть бути поширені на пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19 [35].

У разі короткого терміну застосування гідроксихлорохіну він може подовжувати інтервал QT та викликати аритмію. Це особливо важливо для пацієнтів похилого віку з патологією серця і високим ризиком COVID-19, тому що в цій групі нерідко спостерігали летальні випадки. У пацієнтів, які отримували гідроксихлорохін, спостерігали лихоманку і респіраторні симптоми: тахіпное, тахікардію, гіпоксію, артеріальну гіпотензію. В одному з досліджень було продемонстровано, що на 13-й день померло 6 із 40 хворих, які отримували низькі дози, і 7 із 37 хворих, які отримували високі дози хлорохіну. У 2 пацієнтів групи високих доз препарату виникли шлуночкові тахікардії. Також померли 5 пацієнтів (60 %) групи високих доз,

які мали патологію серця. Був зроблений висновок, що високі дози хлорохіну і гідроксихлорохіну, особливо в комбінації з азитроміцином і, можливо, осельтамівіром, супроводжуються підвищенням летальності у пацієнтів з COVID-19 [36].

Лікування гідроксихлорохіном порівняно з плацебо не викликає клінічного покращення стану хворих на 14-й день захворювання COVID-19. Тому не рекомендують застосовувати гідроксихлорохін для лікування госпіталізованих дорослих хворих на COVID-19 [37].

Ulinastatin — це препарат, що є природною протизапальною речовиною людського організму — неспецифічний мультимодальний інгібітор серинових протеаз, інгібує трипсин, плазмін, еластазу нейтрофілів, хімотрипсин та стабілізує лізосомальні ферменти і клітинні мембрани. Розглядається як потенціальна альтернатива глюкокортикоїдам. Ulinastatin значно знижує вираженість системної запальної реакції, захищає ендотелій судин шляхом пригнічення продукції прозапальних медіаторів. Його іноді використовують в клінічній практиці для лікування панкреатиту, гострої судинної недостатності, асептичного некрозу голівки стегнової кістки. Ulinastatin пригнічує продукцію ФНП- α , ІЛ-6, інтерферону- γ і підвищує продукцію протизапального цитокіну ІЛ-10, але не пригнічує імунітет. Для попередження й лікування цитокінового шторму рекомендується використання високих доз вітаміну С і Ulinastatin в дозі від 600 тис. до 1 млн ОД за добу. З метою протекції ендотелію і попередження тромбування мікросудин показане застосування нефракціонованого гепарину. За умови концентрації продуктів деградації фібриногену вище 10 мг/мл або D-димеру вище 5 мг/мл нефракціонований гепарин призначається в дозах від 3 до 15 МО/кг/год [38]. За даними декількох досліджень, використання Ulinastatin виявилось ефективним для лікування ГРДС у разі COVID-19 [39]. Використання Ulinastatin у високих дозах виявилось безпечним і надавало позитивний ефект під час лікування хворих з COVID-19 [40].

По відношенню до в/в **імуноглобуліну** зроблений висновок про необхідність подальших досліджень ефективності для лікування COVID-19.

У формуванні цитокінового шторму у разі COVID-19 беруть участь ІЛ-1, ІЛ-1- β , ІЛ-18, ІЛ-33. Для лікування цитокінового шторму при сепсисі використовується **антагоніст ІЛ-1- β Anakinra**. Вважається, що для обґрунтування доцільності використання цього препарату для лікування COV-інфекції необхідно продовжити експериментальні і клінічні дослідження.

Доказів ефективності та безпечності використання **блокаторів ФНП- α** для лікування COVID-19 недостатньо, і ці препарати не рекомендують для рутинного використання.

Інтерферони пригнічують реплікацію вірусів, але водночас вони можуть ще й загострювати захворювання за рахунок мобілізації із судинного русла й активації мононуклеарних макрофагів, а також інших імунокомпетентних клітин. У результаті їх застосування може

посилюватися інфільтрація легеневої тканини альвеолярними макрофагами. Слід зазначити, що на пізніх стадіях COVID-19 іноді рекомендують застосування **інгібіторів інтерферонів**.

Таким чином, проблема попередження виникнення і лікування цитокінового шторму у разі COV-інфекції залишається далеко не вирішеною. Той факт, що цитокінний шторм розвивається не в усіх хворих з COVID-19, може вказувати на те, що цей компонент патогенезу може бути генетично детермінованим. Ключовим прозапальним фактором вважають ядерний фактор транскрипції **В** — NF- κ B, який експресується в активованих В-клітинах (плазмоцитах) і стимулює продукцію прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-1- β , ІЛ-6, що призводить до поширення запалення на інші клітини і, таким чином, сприяє загостренню процесу запалення. Існують медикаментозні препарати, що пригнічують NF- κ B і, таким чином, здійснюють протизапальну дію.

У зв'язку з цим нашу увагу привернули препарати куркуміну (куркумін, теракурмін, теракурмін форте), які широко використовуються для зменшення запалення у випадках панкреатиту, цукрового діабету, остеоартриту, гіперметаболічного синдрому, ожиріння та інших захворювань у вигляді харчових добавок. У другій половині 2020 року була опублікована перша стаття, присвячена результатам застосування куркуміну при COVID-19 у вигляді емульсії для місцевого застосування для попередження інфікування слизових оболонок коронавірусом. Харчова добавка куркумін в комбінації з вітаміном С і цинком здійснювала імуномодулюючу і захисну дію проти COVID-19 у багатьох пацієнтів, госпіталізованих з приводу коронавірусної інфекції в багатьох містах Індії. У цій статті куркумін розглядається як потенційно інгібіторний агент, що блокує взаємодію протеїну S коронавірусу з рецепторами ангіотензинконвертуючого гормону-2 — місця інфікування клітин людини, і змінює/модулює прозапальний ефект, який виникає в результаті активації ангіотензин-2-рецепторів 1-го типу, і, таким чином, редукує прояви респіраторного дистрес-синдрому у разі COVID-19 [41].

Механізм протизапальної дії куркуміну був визначений у багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях. Так, було встановлено, що куркумін інгібує ліпополісахарид-індуковану експресію ІЛ-6 і ФНП- α в альвеолярних макрофагах. Більше того, інгібіторний ефект куркуміну був продемонстрований на такі прозапальні фактори, як ФНП- α , циклооксигеназа-2, ІЛ-6, у Нер G2-клітинах [42].

Куркумін редукує плазматичний рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1- β , ІЛ-6, ФНП- α у щурів з аденін-індукованими хронічними захворюваннями нирок [43].

Було також встановлено, що харчова добавка куркумін знижує плазматичну концентрацію ФНП- α , ІЛ-6, моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 при експериментальному цукровому діабеті [44].

Дослідження на людях підтвердили протизапальні властивості куркуміну. Лікування куркуміном значно покращувало ендотеліальну функцію, знижу-

вало оксидативний стрес і концентрацію маркерів запалення ІЛ-6, ФНП- α , ендотеліну-1 у пацієнтів з цукровим діабетом II типу. У деяких дослідженнях було продемонстровано, що терапевтичний ефект куркуміну зумовлений протизапальною, антиоксидантною, імуномодулюючою дією, противірусною, протибактеріальною, протигрибковою, а також протираковою дією. Деякі автори вказують на те, що цей препарат має потенціал проти інших злоякісних захворювань.

На сьогодні куркумін успішно використовують в програмах лікування різних захворювань, а саме:

— онкологічних — раку шкіри, підшлункової залози, молочної залози, колоректального раку, раку шийки матки, нирки, лейкемії;

— хронічних захворювань — серцевої недостатності, гіпертрофії серця, атеросклерозу, захворювань нирок, інфаркту міокарда, цукрового діабету, захворювань печінки, метаболічного синдрому; а також для покращення метаболізму ацетальдегіду, гепатопротекції;

— нейродегенеративних — хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, епілепсії;

— запальних захворювань — запалення кишечника, виразкової хвороби шлунка, алергії, артриту, ревматизму, виразкового коліту, панкреатиту;

— інших захворювань — остеопорозу, депресії, м'язової слабкості, псоріазу;

— вірусних захворювань — HIV, малярії.

Такий широкий спектр захворювань, при яких проявляє позитивний лікувальний ефект куркумін, зумовлений тим, що всі вищеперераховані захворювання супроводжуються розвитком в організмі хворих системної запальної відповіді з гіперпродукцією прозапальних цитокінів. Оскільки куркумін блокує ядерний фактор транскрипції В (NF- κ B), він пригнічує продукцію прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-1- β , циклооксигенази-2, РgE₂, його застосування супроводжується протизапальним ефектом.

Препарат куркуми, який має підвищену біодоступність, був синтезований в Японії під назвою «теракурмін». Управління з контролю якості харчових продуктів і лікувальних препаратів США (FDA) затвердило напрямки нових досліджень ефективності теракурміну в США — це легке порушення когнітивних функцій, прогресуючі злоякісні захворювання, шизофренія.

Новий препарат теракурмін плюс з супервисокою біодоступністю був розроблений японською компанією THERAVELLES для Європи відповідно до вимог європейських регламентів [45].

Враховуючи вищевикладене, виглядає теоретично обґрунтованим і доцільним проведення клінічних досліджень ефективності препаратів куркуми для попередження і лікування цитокінового шторму у випадках COVID-19.

Висновки

1. Цитокіновий шторм відіграє провідну роль в патогенезі тяжкого перебігу COVID-19, зокрема в ушкодженні легень.

2. Активація ядерного фактора транскрипції В (NF- κ B) та його експресія в активованих плазмочитах є ключовим фактором, що стимулює гіперпродукцію прозапальних цитокінів.

3. Застосування кортикостероїдів є найбільш перспективною та дієвою стратегією пригнічення надмірного виділення прозапальних цитокінів, воно ефективно саме при тяжкому перебігу COVID-19.

4. Ulinastatin може розглядатися як потенціальна альтернатива глюкокортикоїдам.

5. Серед найбільш обнадійливих препаратів, що проходять завершальні фази передреєстраційних досліджень, можна виділити куркумін, інгібітор ядерного фактора транскрипції В імунокомпетентних клітин.

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

Список літератури

1. Qing Ye, Bili Wang, Jian Hua Mau. Pathogenesis and Treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *Journal of Infection*. 2020. 80. 607-613.

2. Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association An update on the Epidemiological characteristics of novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *Clin. J. Epidemiol.* 2020. 4.

3. Chousterman B.G. et al. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Seminars Immunopatholog.* 2017. 39(5). 517-28.

4. Channapanavar R. et al. Disregulate Type 1 Interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-Cov infected Mice. *Cell. Host. Microbe.* 2016. 19(2). 181-93. *PubMed PMID:* 26867177.

5. Карл Дреслер. Иммунология (словарь): пер. с нем. К.: Вища школа, 1988. 224 с.

6. Davidson S. et al. Disease-promoting effects of Type 1 Interferons in viral, bacterial and coinfection. *J. Interf. Cytokine Res.* 2015. 35(4). 352-64. *PubMed PMID:* 25714109.

7. Shaw A.C. et al. Are-dependent dysregulation of innate immunity. *Nature Rev. Immunolog.* 2013. 13(12). 875-87. *PubMed PMID:* 24157572.

8. Law H.K.W. et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood.* 2005. 106(7). 2366-74. *PubMed PMID:* 15860669.

9. Cheung C.Y. et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J. Virol.* 2005. 79(12). 7819-26. *PubMed PMID:* 15919935.

10. Tynell J. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus shaws poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J. Gen. Virol.* 2016. 97(2). 344-55. *PubMed PMID:* 266022089.

11. Zhou J. et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implication to pathogenesis. *J. Infect. Diseases.* 2014. 209(9). 1331-42. *PubMed PMID:* 24065148.

12. Scheuplein V.A. et al. High secretion of interferons by human plasmacytoid dendritic cells upon recognition of Middle East respira-

tory syndrome coronavirus. *J. Virol.* 2015. 89(7). 3859-69. PubMed PMID: 25609809.

13. Lau S.K.P. et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implication for pathogenesis and treatment. *J. Gen. Virol.* 2013. 94(Pt. 12). 2679-99. PubMed PMID: 24077366.

14. Smits S.L. et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathogens.* 2010. 6(2). 100075. PubMed PMID: 20140198.

15. Ng D.L., Al Hossani et al. Clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural findings of a fatal case Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am. J. Pathol.* 2016. 186(3). 652-8. PubMed PMID: 26857507.

16. Chien J.Y. et al. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirol. (Carlton, Vic).* 2006. 11(6). 715-22. PubMed PMID: 17052299.

17. Wong C.K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exper. Immunol.* 2004. 136(1). 95-103. PubMed PMID: 15030519.

18. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. 395(10223). 497-506.

19. Marchingo J.M. et al. Quantitative analysis of how MicroRNAs control T-cell proteomes and metabolic pathway during T-cell activation. *eLife.* 2020. 9. 53725.

20. Chen L. et al. Analysis of clinic features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.* 2020. 43.

21. Yang K. et al. Clinical course and outcomes of critical ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered retrospective observational study. *Lancet Respirat. Med.* 2020. 2213-600. PubMed PMID: 32105632.

22. Force TADT Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition. *JAMA.* 2012. 307(23). 2526-33.

23. Ho J.C. et al. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2003. 168(2). 1449-56. PubMed PMID: 12947028.

24. Auyeung T.W. et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J. Infect.* 2005. 51(2). 98-102. PubMed PMID: 16038758.

25. Villar J., Ferrando C., Martinez D. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2020. 8. 267-276.

26. The WHO Rapid Evidence for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically ill Patients With COVID-19. *A Metaanalysis. JAMA.* 2020 OCT 6. 324(13). 1330-1341. Doi: 10.1001/Jama.2020.17033.

27. Bruno M. Tomazini, Israel S. Maia, Cavalcanti A.B. et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. *The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA.* 2020. 324(13). 1307-1316. Doi: 10.1001/Jama.2020.17021.

28. Dequin P.F., Heming N., Meziani F. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically ill Patients With COVID-19. *JAMA.* 2020. 324(13). 1298-1306. doi: 10.1001/Jama.2020.

29. The Writing Committee for the REMAP-CAP investigators Effect of Hydrocortisone of Mortality and Organ Support in Patients with Severe COVID-19. *The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomised Clinical Trial. JAMA.* 2020 Oct 6. 324(13). 1317-1329. doi: 10.1001/Jama.2020.

30. Zhao J.P. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.* 2020.

31. Zhao J.P. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of randomized controlled trial. *Chin. Med. J.* 2020.

32. Tleyjeh I.M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.036>.

33. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. 383(24). 2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.

34. Michael S. Saag et al. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. *The Infusion of Politics Into Science. JAMA.* 2020. 324(21). 2161-2162.

35. Borda M.G.S., Almada F.F., Sampaio V.S. et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-Cov-2) Infection. *A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open.* 2020. 3(423).

36. Fihn S.D., Perencevich E., Bradley S.M. Caution Needed on the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open.* 2020. 3(423). e209035.

37. Self Wesley H., Sember M.W., Lether L.M. et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19. *A Randomized Clinical. Trial. JAMA.* 2020. 324(21). 2165-2176. doi: 10.1001/Jama.2020.

38. Wen-tao Meng, Long Qing, Chum-Zen Li et al. Ulinastatin: A Potential Alternative to Glucocorticoid in the Treatment of Severe Decompression Sickness *Frontiers in Physiology.* March 2020(11). Article 273.

39. Xiangjun Zang, Zhaozhong Zhy, Wei Liu et al. Ulinastatin treatment for acute respiratory distress syndrome in China: meta-analysis of randomized controlled trial. *BMC Pulmonary Medicine.* 2019. 19. 196.

40. Hai Huang, Ping-Fang Hu, Liang-Liang Sun et al. Treatment of COVID-19 Patients With High Dose of Ulinastatin. *Changzheng Hospital.* <https://orcid.org/0000-0002-7137-112X>.

41. Manoharan Y., Haridas V., Vasanthakumar K.C. et al. Curcumin: a Wonder Drug as a Preventive Measure for COVID-19 Management. *Indian J. Clin. Biochem.* 2020 Jul. 35(3). 373-375.

42. Geng et al. Curcumin attenuates BPA-induced insulin resistance in Hep G2 cells through suppression of JNK/p38 pathways. *Toxicol. Lett.* 2017. 272. 75-83.

43. Varna S.R. et al. Imiquimod-induced Psoriasis-like inflammation in differentiated Human keratinocytes: its evaluation using curcumin. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. 813. 33-41.

44. Devi Y.S. et al. Inhibition of IL-6 signaling pathway by curcumin in uterine decidual cells. *Plos ONE.* 2015. 10. e0125627.

45. Panahi Y. et al. A randomized controlled trial on the anti-inflammatory effects of curcumin in patients with chronic sulphur mustard-induced cutaneous complications. *Ann. Clin. Biochem.* 2012. 49. 580-588.

Отримано/Received 22.01.2021

Рецензовано/Revised 02.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2021 ■

M.V. Bondar, M.M. Pylypenko, O.A. Loskutov
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

COVID-19: cytokine storm and anticytokine therapy

Abstract. This review describes in detail one of the key links in the pathogenesis of COVID-19 — the overproduction of pro-inflammatory cytokines that play a key role in the formation of acute respiratory distress syndrome, disseminated intravascular coagulation, multiple organ dysfunction syndromes, and causes high mortality among patients infected with COVID-19. The article deals with the basic directions of intensive therapy for the prevention of development as well as the treatment of cytokine storm and drugs for anti-cytokine therapy. Among drugs with anti-cytokine and anti-inflammatory properties, corticosteroids have the highest evidence base for efficacy and safety. The most

promising drugs that require further clinical studies are those that inhibit the activity of the main intracellular regulator of the production of proinflammatory cytokines, the nuclear transcription factor kappa B of immunocompetent cells. These include turmeric-based preparations, which are now at the final stages of the pre-registration studies.

Keywords: COVID-19; pro-inflammatory cytokines; anti-inflammatory cytokines; systemic inflammatory response; cytokine storm; acute respiratory distress syndrome; hypercoagulation; mononuclear macrophages; anti-cytokine therapy; glucocorticoids; turmeric-based drugs; review

Можливості застосування декскетопрофену при больовому синдромі в онкологічних пацієнтів

Резюме. Біль є важливою проблемою при веденні онкологічних хворих. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, основними засобами, що застосовуються при болю в онкологічних хворих, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), слабкі і сильні опіоїди. Також застосовуються ад'юванти, що потенціюють аналгетичний ефект НПЗП і опіоїдів, коригують небажані реакції на них. Ефективність НПЗП в онкологічних пацієнтів обумовлена не тільки аналгетичним ефектом, але й впливом на процеси запалення в місцях формування й росту пухлини, а також у метастатичних вогнищах. Декскетопрофену трометамол (ДКПТ) — ефективний і безпечний НПЗП, що являє собою водорозчинну сіль правообертального стереоізомеру кетопрофену. Препарат має добру жиророзчинність і розчинність у воді. За рахунок цього ДКПТ може швидко всмоктуватися, створювати терапевтичні концентрації в плазмі крові, долати гематоенцефалічний бар'єр. Він має виражену й швидку аналгетичну дію при різних захворюваннях, що пов'язано як з центральними аналгетичними механізмами, так і з протизапальною дією в периферичних тканинах. Доведено ефективність ДКПТ при болях у кістках, пов'язаних з онкологічним процесом. Наявність розчину для внутрішньовенного введення й швидка дія при прийомі всередину дозволяють застосовувати препарат при проривному болю. Препарат значно посилює дію слабких і сильних опіоїдів при комбінованій терапії, що дає можливість використовувати опіоїдні аналгетики в менших дозах.

Ключові слова: онкологія; біль; аналгезія; нестероїдні протизапальні препарати; декскетопрофен; Дексалгін

Вступ

Число хворих на злоякісні новоутворення (ЗНО) в країнах світу постійно збільшується. За даними ВООЗ, у 2008 році було зареєстровано 25 млн хворих зі злоякісними новоутвореннями, з них 12,7 млн нових випадків захворювання, і 7,6 млн смертей [1].

За прогнозом експертів ВООЗ, у 2050 році у світі налічуватиметься вже 75 млн осіб із ЗНО, а число смертельних випадків від онкологічних захворювань становитиме 13–17 млн щорічно реєстрованих випадків [2]. Біль — це, без сумніву, дуже важлива проблема в онкології. Біль є дуже частим і тяжким симптомом ЗНО. Міжнародна асоціація з вивчення болю (IASP) дає таке його визначення: «Біль — неприємне сенсорне або емоційне переживання, що обумовлене фактичним або потенційним пошкодженням тканин або описується в термінах, як при пошкодженні тканин» [3]. Особливо тяжким станом є інтенсивний хронічний біль, який із часом стає самостійною хворобою. Хронічний біль може виникати на різних стадіях онкологічного процесу. При ЗНО біль може бути викликаний великим числом причин: ускладненнями процесу пухлинного росту, паранеопластичним синдромом, наслідками оперативного втручання, променевої і хіміотерапії. Наприклад, у 10–20 % пацієнтів, прооперованих у зв'язку з виявленням злоякісної пухлини, розвиваються післяопераційні рубці, спайки, через які може вини-

кати біль. Відомо, що через 3 місяці після проведення мастектомії може з'явитися дуже сильний біль. Його поява пов'язана з тим, що відбувається регенерація перерізаных при операції структур нервової тканини, у результаті виникають невриноми, які і є джерелом формування больового імпульсу. Аналогічний механізм формування фантомних болів після ампутації кінцівок. Тривалий, інтенсивний хронічний біль не має біологічної доцільності й призводить до психічної дезадаптації, порушення гомеостатичних процесів в організмі хворого [4, 5].

Однією з причин інтенсивного болю при онкологічних захворюваннях є метастази в кістки. Їх часто виявляють при раку молочної залози, передміхурової залози, нирки, легені. При раку молочної залози метастази в кістки діагностуються в 70–80 % хворих з поширеними формами захворювання, при цьому найбільше часто вражаються поперекові (59 %) і грудні (57 %) відділи хребта, кістки таза (49 %) [6–8].

Це пояснюється наявністю венозно-вертебрально-го сплетення, куди надходить кров з молочної залози й порожнини таза. Це сплетіння характеризується відсутністю клапанів, базальних мембран у судинах кісткового мозку, низьким внутрішньосудинним тиском, що створює сприятливі умови для екстравазації пухлинних клітин [9]. Метастази також локалізуються в ребрах, кістках черепа.

Згідно з даними літератури, метастазування в кістки рідко перебігає безсимптомно [10]. Навпаки, біль, викликаний метастатичним пошкодженням кісток скелета, заподіює тяжкі страждання більшості пацієнтів з поширеними формами ЗНО [7, 11]. Біль з'являється практично відразу в момент порушення нормального процесу остеогенезу при розвитку дисбалансу функції остеокластів і остеобластів. При цьому кістки втрачають механічну стійкість, стають схильними до остеолізу, патологічних переломів. З'являються мікропереломи, що не візуалізуються при рентгенографії і викликають біль, що особливо посилюється при перепадах барометричного тиску. Пухлина продукує біологічно активні речовини, які викликають і підтримують перифокальне запалення, що виникає навколо метастазів, підсилюють набряк і компресію нервових волокон. У розвитку болю в кістках беруть участь біологічно активні пептиди, простагландини E1 і E2, що вивільняються при остеолізі у великих кількостях. Вони активно впливають на больові (ноцицептивні) периферичні рецептори. Підвищення внутрішньокісткового тиску зростаючим метастазом також викликає розтягнення тканин і провокує механічну стимуляцію больових рецепторів [10]. Тривалість життя хворих з ізольованими метастазами в кістки може бути досить великою [9]. Так, середня тривалість життя пацієнта з раком молочної залози при ізольованому ураженні кісткової системи становить 26 місяців, а при комбінованому ураженні кісток і вісцеральних органів — 21 місяць. Отже, пацієнти страждають від сильного болю досить тривалий час, і зазвичай інтенсивність болю при метастазах у кістки з плином часу наростає. Біль може виникати як при русі, так і в спокої, більше ніж половина пацієнтів оцінюють інтенсивність болю як дуже сильну [12]. Тому лікування болю в онкологічних пацієнтів є дуже важливим завданням і вимагає застосування сучасних підходів, у рамках яких повинні використовуватися ефективні й безпечні препарати.

Місце НПЗП у лікуванні болю в онкологічних пацієнтів

Основний принцип вибору знеболювальних препаратів в онкологічних хворих — це зіставлення інтенсивності болю, що є в пацієнта, і ступеня вираженості потенційного анальгетичного ефекту лікарського засобу. Такий підхід отримав назву «анальгетичні сходи ВООЗ». Він був сформульований у 1988 р. [13]. У клінічній практиці оцінка болю за інтенсивністю проводиться за допомогою різних шкал і опитувальників. Найбільш широко застосовуються візуально-аналогова шкала (ВАШ) і нумерологічна шкала. Вони досить схожі. Біль, який пацієнт оцінює від 0 до 3 балів (або від 0 до 30 мм за ВАШ), — це слабкий біль, який можна успішно лікувати нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) або парацетамолом. Від 3 до 6 балів (від 31 до 60 мм за ВАШ) — помірний за вираженістю біль. Для його купірування зазвичай необхідне застосування разом із НПЗП опіоїдних анальгетиків.

При болі помірної інтенсивності до лікування додають або слабкі опіоїди (трамадол), або низькі дози

сильних опіоїдів (морфін, оксикодон, трансдермальний фентаніл). При інтенсивному болі, що оцінюється від 6 до 10 балів (від 61 до 100 мм за ВАШ), застосовують поєднання НПЗП або парацетамолу з високими дозами сильних опіоїдів. Призначення НПЗП разом з опіоїдами забезпечує сприятливий синергізм анальгетичних ефектів, що пов'язано з різними взаємодоповнюючими механізмами дії на процеси розвитку й сприйняття болю. Важливо, що цей синергізм фармакодинамічної дії дозволяє зменшити дозу опіоїдів у рамках комбінованого застосування без зниження необхідного анальгетичного ефекту, що зменшує ризики від його застосування [14–17].

У рамках комбінованої терапії до НПЗП і опіоїдів можуть бути додані ад'ювантні засоби, до них належать психотропні, антигістамінні, глюкокортикоїди, проросні, спазмолітики та інші фармакологічні препарати. Дія ад'ювантних препаратів направлена на посилення терапевтичного ефекту НПЗП і опіоїдів, послаблення, корекцію їх небажаних ефектів.

Якщо біль має змішаний патогенетичний характер, тобто поєднується ноцицептивний і нейропатичний біль, то обов'язково застосовуються антиконвульсанти (габапентин, прегабалін, карбамазепін), місцеві анестетики (лідокаїн), трициклічні антидепресанти (амітриптилін). Серед препаратів для лікування ноцицептивного болю НПЗП зарекомендували себе як ефективні анальгетики при болях, спричинених ЗНО, у тому числі в пацієнтів з метастазами в кістки. За рахунок поєднання центральної анальгетичної і вираженої протизапальної дії в місці пошкодження вони ефективно впливають як на слабкий, так і на помірний за інтенсивністю біль, особливо коли руйнування тканин пухлинними клітинами супроводжується сильним запаленням. Формування навколо пухлини або метастатичного вогнища перифокального запалення робить призначення НПЗП не тільки симптоматичним, а й патогенетичним лікуванням. Крім того, деякі дослідники не виключають, що НПЗП чинять інгібуючий вплив на розвиток самих пухлинних клітин. У низці робіт було показано, що застосування НПЗП знижує ризик метастазування [18–20].

Місцю НПЗП і парацетамолу в лікуванні болю в онкологічних пацієнтів присвячена велика кількість робіт і оглядів. В огляді Mercadante [21] розглянуті 13 рандомізованих контрольованих досліджень. Дослідження були відібрані в електронних базах даних при розгляді періоду із січня 2001 по грудень 2011 р. У п'яти дослідженнях вивчався парацетамол. Інші дослідження оцінювали ефективність метамізолу, кеторолаку, декскетопрофену, кетопрофену в лікуванні болю при раку, переважно в поєднанні з опіоїдними анальгетиками. Авторами був зроблений висновок, що НПЗП доцільно призначати пацієнтам, які отримують опіоїди, при цьому ретельно оцінюючи їх користь і вплив на опіоїдну терапію в окремих пацієнтів. У разі сприятливої відповіді на застосування препаратів можливе їх тривале застосування в пацієнтів.

У систематичному огляді літератури, виконаному M. Nabal et al. [22], були проаналізовані 12 статей, що описують клінічні дослідження, відібрані з бази

даних MedLine, EMBASE і Cochrane Central register of controlled trials. У дослідженнях було продемонстровано посилення аналгетичного ефекту при застосуванні НПЗП разом з опіоїдами і можливість зниження дози опіоїдів при такій комбінації. Парацетамол був лише незначно ефективний в одному з п'яти клінічних досліджень. Автори огляду дійшли висновку, що проаналізовані дані клінічних досліджень підтримують положення про те, що додавання НПЗП до опіоїдів на III сходині аналгетичних сходів ВООЗ може поліпшити аналгезію і знизити потребу в дозі опіоїдів. При цьому автори вважали, що немає достатніх доказів на користь застосування парацетамолу в комбінації з опіоїдами на III сходині знеболювання аналгетичних сходів ВООЗ.

В опублікованому у 2017 р. кохрейнівському огляді були проаналізовані 11 досліджень пероральних НПЗП у дорослих з онкологічним болем [23]. Дослідження включали 949 учасників. Було констатовано, що при застосуванні будь-якого НПЗП можна зменшити біль різної інтенсивності, що викликається раком.

В огляді німецьких авторів, опублікованому в 2018 р. [24], був здійснений пошук контрольованих досліджень щодо застосування НПЗП у дорослих паліативних пацієнтів з болем онкологічного генезу. Пошук проводився в центральному реєстрі контрольованих досліджень Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL, MEDLINE, PsycINFO і EMBASE. Останні з проаналізованих статей були опубліковані в лютому 2018 р. Систематичний пошук у цих базах дозволив відібрати для аналізу 43 дослідження НПЗП при раковому болю (n = 2925 пацієнтів). Автори навели істотні докази задовільного знеболювання при раку препаратами з групи НПЗП порівняно з плацебо. Не було отримано жодних доказів переваги будь-якого з НПЗП над іншим представником групи. Були отримані докази зменшення болю в пацієнтів при застосуванні НПЗП у звичайному діапазоні доз. Ефект НПЗП за вираженістю був аналогічний аналгетичному ефекту при застосуванні морфіну в дозі до 15 мг або інших опіоїдів в еквівалентній 15 мг морфіну дозі. Комбінація НПЗП і опіоїдів показала посилення аналгетичного ефекту без зниження рівня переносимості лікування. Дані про поєднання НПЗП зі слабкими опіоїдами були не дуже великі. За результатами аналізу був зроблений висновок, що нестероїдні протизапальні засоби можуть бути рекомендовані для лікування онкологічного болю як самостійно, так і в комбінації із сильними опіоїдами. Застосування парацетамолу в паліативних пацієнтів не рекомендується, тому що за результатами аналізу не було виявлено переконливих доказів значного знеболювання парацетамолом або його комбінацією із сильними опіоїдами. Констатована недостатність доказів ефективності лікування болю НПЗП при конкретних формах раку.

Клініко-фармакологічні особливості декскетопрофену трометамолу

Одним з найбільш відомих представників НПЗП, що часто призначається за різними показаннями, включно з болем в онкологічних пацієнтів, є кетопрофен. Цей препарат має поєднання сприятливих фар-

макодинамічних і фармакокінетичних властивостей. Він демонструє виражену аналгетичну й протизапальну активність, відзначається високою біодоступністю, швидким досягненням пікової концентрації в крові як після прийому всередину, так і після парентерального введення. Препарат здатний легко проникати в тканини й порожнини, долати тканинні бар'єри, включно з гематоенцефалічним бар'єром. За досить тривалий час, що минув з моменту його створення, кетопрофен став широко застосовуватися для лікування як гострого, так і хронічного болю різної етіології [25, 26].

На жаль, кетопрофен, як і інші неселективні щодо інгібування циклооксигенази (ЦОГ) НПЗП, може викликати небажані реакції, зокрема з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [27, 28]. Тому була зроблена спроба оптимізації ефективності й переносимості кетопрофену, що мала в своїй основі розуміння особливостей його хімічної будови. Субстанцією «звичайного» кетопрофену є рацемат, тобто рівномірна суміш енантіомерів — «дзеркальних» правообертальних (S+) і лівообертальних (R-) стереоізомерів молекул діючої речовини. Енантіомерами (оптичними ізомерами) є пари оптичних речовин-антиподів, що характеризуються протилежними за знаком та однаковими за величиною обертаннями в площині поляризації світла при ідентичності всіх інших фізичних і хімічних властивостей (за винятком реакцій з іншими оптично активними речовинами і фізичних властивостей в оптично активному середовищі). Представники групи нестероїдних протизапальних засобів, похідних арилпропіонових кислот, до яких належить кетопрофен, містять асиметричний атом вуглецю. Речовини, пов'язані із цим атомом, можуть формувати дві різні конфігурації однієї молекули (енантіомери). При цьому тільки правообертальний стереоізомер (S+) кетопрофену має фармакологічну (аналгетичну, протизапальну) активність, визначаючи блокаду ферменту ЦОГ-2, що бере участь в утворенні простагландинів у вогнищі ушкодження тканин. Синтез цих простагландинів викликає формування ноцицептивного болю й розвиток процесів ексудативного запалення в місці ушкодження тканин. Лівообертальний стереоізомер (R-) практично не має фармакологічної активності, але при цьому його метаболіти відповідальні за розвиток небажаних ефектів кетопрофену. Хімічна ідентифікація правообертального стереоізомеру кетопрофену й встановлення його ролі в розвитку фармакологічного ефекту дозволили створити новий лікарський препарат — декскетопрофену трометамол (ДКПТ), що являє собою водорозчинну сіль правообертального стереоізомеру кетопрофену. Препарат був розроблений компанією «Менаріні» (Італія), на ринку він присутній під торговим найменуванням Дексалгін.

Дексалгін — це оригінальний, референтний ДКПТ. Саме Дексалгін використовується як еталон порівняння при фармакокінетичних дослідженнях, що мають на меті реєстрацію генериків ДКПТ. Лікарська форма Дексалгіну для прийому всередину дозволена до використання в європейських країнах з лютого 1998 р., а його ін'єкційна форма — із жовтня 2002 р. У даний

час ДКПТ зареєстрований і дозволений для клінічного застосування в багатьох країнах світу. Препарат продається в країнах ЄС, Східної Європи та Азії, а також у Центральній і Південній Америці.

Виконане поєднання декскетопрофену (ДКП) з трометамолом, створення трометамолової солі ДКП поліпшило його фізико-хімічні властивості, фармакокінетику при застосуванні препарату в лікарській формі для прийому всередину (таблетки, гранули). Відомо, що на всмоктування препарату в шлунково-кишковому тракті впливає низка факторів: стабільність у кислому середовищі шлунка, стійкість до ферментів шлункового соку, наявність їжі в шлунку на момент прийому, швидкість перистальтики шлунково-кишкового тракту, розчинність у ліпідах. Дуже важливе поєднання розчинності препарату в ліпідах і розчинення в рідині травного просвіту. ДКП — препарат з високою ліпофільністю. У свою чергу, сіль трометамолу забезпечує швидку розчинність у воді. ДКП у вигляді солі трометамолу в 100 разів більше розчинний у воді, ніж вільна кислотна форма ДКП [29]. Ці хімічні властивості визначають швидке й більш повне всмоктування ДКПТ у різних відділах шлунково-кишкового тракту (шлунок, кишечник). При всмоктування, крім процесу трансмембранної пасивної дифузії, в абсорбцію препарату залучені й механізми активного транспорту через мембрани ентероцитів. Таким чином забезпечуються більш повна й швидка абсорбція препарату в шлунково-кишковому тракті, досягнення терапевтичної концентрації в плазмі крові й розвиток фармакологічної дії [30–33]. Максимальна концентрація в плазмі крові після перорального прийому ДКПТ відзначається через 15–45 хв, що швидше, ніж при прийомі всередину звичайного кетопрофену. Терапевтична доза ДКПТ удвічі менша, ніж у звичайного кетопрофену.

Крім того, завдяки своїм хімічним властивостям ДКПТ є одним з небагатьох НПЗП, які можна вводити внутрішньовенно. ДКПТ має виражену знеболювальну, протизапальну й жарознижувальну дію [30–32]. У плазмі крові молекула трометамолу в складі ДКПТ швидко гідролізується. Це дозволяє ДКП відновлювати свою ліпофільність і забезпечує його добре проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. По потраплення в центральну нервову систему (ЦНС) визначає ефективну реалізацію механізмів анагетичної активності препарату в головному й спинному мозку [33]. Добре вивчено центральну протибольову дію ДКПТ, у тому числі при лікуванні онкологічних пацієнтів, що обумовлена здатністю препарату швидко проникати через гематоенцефалічний бар'єр завдяки вираженій жиророзчинності. Як і в інших нестероїдних протизапальних засобів, анагетична дія ДКПТ пов'язана з пригніченням синтезу простагландинів і низки інших нейроактивних речовин, які відіграють ключову роль у формуванні больового імпульсу і в периферичних тканинах, і в ЦНС. При застосуванні ДКПТ відбувається вірогідне зниження концентрації низки найважливіших прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6, що добре корелює з клінічним ефектом препарату [34].

ДКПТ випускається в декількох лікарських формах (для прийому всередину, у розчині для ін'єкцій), що дозволяє використовувати його в різних клінічних ситуаціях. Препарат найбільш вивчений при лікуванні гострого болю, але може застосовуватися і для потенціювання анагетичної терапії хронічного болю різного генезу. Ефективність ДКПТ підтверджена в численних рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). Їх результати дають чіткі докази високої ефективності ДКПТ і швидкого настання лікувальної дії при болі різного походження [31]. Анагетичний потенціал ДКПТ підтверджує метааналіз 7 РКД, у яких ефективність одноразового прийому цих ліків у дозі 12,5 і 25 мг порівнювалася з плацебо (сумарно 681 і 289 пацієнтів). Вираженість знеболювальної дії оцінювалася за показником number needed to treat (NNT). Цей показник оцінює кількість хворих, яких необхідно пролікувати препаратом до отримання відмінності від плацебо за анагетичним ефектом більше ніж на 50 %. Чим менше абсолютне значення індексу NNT (в ідеалі він повинен становити 1), тим вища ефективність препарату. Даний показник у ДКПТ становив 3,2 через 4 години після прийому і 3,6 через 6 годин після прийому. Виконаний метааналіз продемонстрував, що за знеболювальним ефектом ДКПТ не поступався іншим представникам групи НПЗП [35].

За результатами ще одного метааналізу 5 РКД була продемонстрована тенденція щодо залежного від дози ефекту ДКПТ. Так, NNT для ДКПТ у дозі 12,5 мг випадках становить 3,5; у дозі 25 мг — 3,0; а в дозі 50 мг — 2,1 [36].

У дослідженні *Metsher et al.* ДКПТ у дозі 25 мг 3 рази на день порівнювали з трамадолом 50 мг 3 рази на день у 192 хворих, які зазнають вираженого болю (ВАШ > 50 мм) у нижній частині спини. Усі хворі як додатковий анагетик отримували парацетамол до 2 г/добу. До четвертого дня дослідження ДКПТ продемонстрував вірогідно більший клінічний ефект (на 22,9 %). При цьому додатковий прийом парацетамолу в групі пацієнтів, які приймали ДКПТ, перестав бути необхідним уже після першого дня лікування. У групі пацієнтів, які приймали трамадол, використання парацетамолу потрібне в середньому 3 дні ($p = 0,011$) [37].

Є переконливі дані, що ДКПТ був ефективний в амбулаторній практиці при терапії болю помірної і середньої інтенсивності в онкологічних пацієнтів з метастазами в кістки скелета або з первинною злоякісною пухлиною, що вражає кісткову тканину. У дослідженні *Rodriguez* [38] ДКПТ показав добру знеболювальну дію при болі в даній групі онкологічних пацієнтів. У цьому багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому паралельному дослідженні порівнювалася анагетична ефективність ДКПТ і кеторолаку в 115 онкологічних пацієнтів з болями, викликаними метастазами пухлини в кістки.

У дослідження включалися пацієнти з інтенсивністю болю понад 40 мм за ВАШ. Для оцінки болю й знеболювального ефекту ДКПТ і кеторолаку крім ВАШ використовувався індекс оцінки болю. Анаг-

гетичну дію ДКПТ оцінювалося при прийомі добової дози препарату. Препарат порівняння кеторолак призначали всередину по 10 мг 4 рази на добу. У кінці періоду лікування середні значення інтенсивності болю за ВАШ в обох групах були подібними (32 ± 24 мм для ДКПТ і 40 ± 30 мм для кеторолаку; $p = 0,12$). Серед пацієнтів, які приймали ДКПТ, було більше тих, хто під час дослідження відзначив зниження інтенсивності болю щодо вихідного рівня на величину, що була більшою або дорівнювала 20 мм за ВАШ (75 % пацієнтів, які приймали ДКПТ, і 65 % пацієнтів, які приймали кеторолак). Близько половини пацієнтів в обох групах у кінці лікування мали інтенсивність болю менше ніж 30 мм за ВАШ (55 % для ДКПТ і 47 % для кеторолаку). Показники індексів оцінки болю в групі ДКПТ порівняно з кеторолаком були кращими ($8,5 \pm 2,3$ мм проти $9,7 \pm 2,9$ мм відповідно; $p = 0,04$). Різниці за потребою в додаткових засобах для полегшення болю між групами не було.

Отже, в проведеному дослідженні препарати продемонстрували вірогідно подібну знеболювальну дію з тенденцією до більш вираженого анальгетичного ефекту до сьомого дня лікування в ДКПТ. В оцінці загальної ефективності вищий відсоток пацієнтів і лікарів оцінили ДКПТ як «досить ефективний» або «дуже ефективний» препарат порівняно з кеторолаком. Відсоток пацієнтів, які були виключені з дослідження з будь-якої причини, у тому числі через недостатній терапевтичний ефект або небажані явища, був нижчим у групі ДКПТ, ніж у групі кеторолаку. Небажані ефекти при використанні кеторолаку виникали частіше, ніж при використанні ДКПТ: у 24 і 16 % пацієнтів відповідно. Серйозні небажані реакції мали місце в 3,5 % пацієнтів з обох груп, але був тільки один випадок шлунково-кишкової кровотечі, пов'язаний із застосуванням кеторолаку.

За результатами дослідження було зроблено висновки, що ДКПТ дає добрий анальгетичний ефект при лікуванні інтенсивного болю, зумовленого метастазами в кістки. Вираженість цього ефекту можна порівняти з вираженістю ефекту кеторолаку в дозі 40 мг на добу всередину при кращому профілі переносимості ДКПТ. Біль при метастазах в кістки включений у показання до застосування для ін'єкційної форми ДКПТ. З огляду на можливість внутрішньовенного призначення ДКПТ може бути застосований при проривному болю в онкологічних пацієнтів, яким проводиться планове лікування опіоїдними препаратами [17], або при нападі гострого болю, що розвинувся в пацієнтів, які не отримують постійного знеболювального лікування.

Проривний біль (breakthrough pain) — це транзиторне посилення болю, що виникає на тлі відносно стабільного й адекватно контрольованого препаратами постійного, фонових болю. У російських клінічних рекомендаціях «Хронічний больовий синдром (ХБС) у дорослих пацієнтів, які потребують паліативної медичної допомоги» [5] йому дається таке визначення: «Проривний біль — тимчасове різке спонтанне або епізодичне посилення болю, що виникає на тлі при-

йому препаратів у пролонгованих лікарських формах. Зазвичай проявляється раптовим, дуже інтенсивним і коротким за часом нападом болю». Проривним є біль на фоні медикаментозного знеболювання, що проводиться постійно. Проривний біль при раку поділяють на два типи: спонтанний, що виникає без видимих причин, і інцидентний, обумовлений відомою причиною. Інцидентний біль розподілили на передбачуваний (очікуваний, прогнозований) і непередбачуваний (раптовий). Напад проривного болю в 20–40 % випадків пов'язаний з руховою активністю, що особливо характерно для хворих з кістковими метастазами. Середній час піку проривного болю — 3–5 хв, середня тривалість — 30–60 хв. Пацієнт може зазнавати до 3–4 епізодів проривного болю на день.

При гострому болю різного генезу або проривному болю в онкологічних пацієнтів ДКПТ можна вводити внутрішньовенно струминно або внутрішньовенно краплинно в дозі 50 мг (2,0 мл; 25 мг/мл) з інтервалом у 6–12 год. Максимальна добова доза препарату становить 150 мг. При необхідності повторні введення ДКПТ в ін'єкційній формі можуть здійснюватися протягом двох діб. Показано, що формула препарату фізико-хімічно стабільна в поєднанні з ін'єкційними розчинами морфіну, трамадолу, метамізолу, лідокаїну, гепарину й метоклопраміду, які також вводять пацієнтам з гострим інтенсивним болем, тобто він не вступає з ними у фармацевтичну взаємодію [39].

Лікування ДКПТ може проводитися препаратом в ентеральній формі. Пероральна форма містить 25 мг ДКПТ і починає діяти протягом 15 (гранули) — 30 хв (таблетки) після прийому всередину. Ефект триває 4–6 год. Максимальна концентрація при прийомі таблетованої форми досягається в середньому через 30 хв. Максимальна добова доза становить не більше ніж 75 мг. Лікування може тривати до 5 днів. Наявність ін'єкційної та ентеральної форм ДКПТ дозволяє при необхідності проводити ступінчасту анальгетичну терапію. У цьому випадку лікування починають з внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення препарату, а потім його продовжують препаратом в ентеральній формі.

Отримано дані, що комбіноване застосування ДКПТ з опіоїдними анальгетиками значно (до 30–45 %) знижує потребу в препаратах цієї групи, що істотно підвищує безпеку терапії. Це було відзначено в систематичному огляді застосування ДКПТ (3381 пацієнт) при гострому і хронічному болю [40]. З урахуванням потенціювання анальгетичного ефекту при спільному застосуванні опіоїдів і НПЗП був розроблений і створений комбінований препарат, до складу якого увійшли ДКПТ і трамадол. Ідея створення препарату заснована на принципі мультимодальної анальгезії. Комбіновані препарати доповнюють один одного за механізмами знеболювальної дії (вплив на синтез простагландинів, активація опіоїдних рецепторів, інгібування зворотного захвату серотоніну й норадреналіну). Взаємодоповнюючими у ДКПТ і трамадолу є фармакокінетичні профілі. Комбінований препарат містить ДКПТ у дозі 25 мг і трамадол у

дозі 75 мг. Він зареєстрований поки тільки за кордоном під назвою Skudexa. Ефективність і безпека комбінованого препарату, що містить ДКПТ і трамадол, отримали позитивну оцінку в низці клінічних досліджень при болю, пов'язаному з різними захворюваннями [41, 42].

Відомо, що в даний час стратифікація вибору НПЗП переважно пов'язана з потенційними ризиками розвитку небажаних реакцій у пацієнтів з боку шлунково-кишкового тракту й серцево-судинної системи. Тому встановлена частота розвитку небажаних реакцій при застосуванні препарату цієї групи є важливим чинником його вибору для лікування хворого. Про рівень безпеки застосування ДКПТ можна судити за епідеміологічним дослідженням, у якому оцінювався ризик розвитку ускладнень з боку ШКТ при використанні препарату в реальній клінічній практиці. У роботі J. Laporte et al. [43] був виконаний аналіз 2813 епізодів кровотеч із шлунково-кишкового тракту, діагностованих у пацієнтів у 18 госпіталях Іспанії та Італії в 1998–2001 рр. Контрольну групу становили 7193 пацієнти, відповідних за статтю й віком. Ризик розвитку кровотеч (співвідношення шансів (СШ)) на тлі прийому ДКПТ становив 4,9. Це було нижче, ніж при використанні пацієнтами мелоксикаму (5,7), ацетилсаліцилової кислоти (8,0) і особливо кеторолаку (24,7). Більшість випадків кровотеч, що виникли на тлі прийому ДКПТ, розвинулися при застосуванні його в добовій дозі, що перевищує 50 мг. У хворих, які отримували ДКПТ у дозі менше за 50 мг, ризик розвитку кровотеч був істотно меншим (2,3).

Великою роботою, у якій вивчалася безпека ДКПТ, стало наглядове постмаркетингове дослідження X. Carne et al. [44]. Дослідники оцінили частоту ускладнень у 7337 хворих при використанні різних НПЗП: ДКПТ (n = 5429), диклофенаку (n = 485), ібупрофену (n = 479), парацетамолу (n = 459), метамізолу (n = 207), ацеклофенаку (n = 103), напроксену (n = 74), піроксикаму (n = 69) і дексібупрофену (n = 32). За результатами дослідження парацетамол, метамізол і ДКПТ показали найкращу переносимість. Поширеність небажаних реакцій становила 2,7 % у парацетамолу й метамізолу і 3,6 % у ДКПТ. Так, порівняно з парацетамолом ризик розвитку ускладнень шлунково-кишкового тракту (СШ) при використанні ДКПТ становив 1,30 (0,77–2,19), ібупрофену — 1,57 (0,79–3,13), напроксену — 2,31 (0,64–8,27), піроксикаму — 2,63 (0,85–8,15), диклофенаку — 3,37 (1,87–6,06).

У систематичному огляді, що вивчав застосування ДКПТ при гострому й хронічному болю різної етіології, було відзначено, що в жодному з проаналізованих 35 клінічних досліджень, у які були включені 6380 пацієнтів, при застосуванні ДКПТ не було зафіксовано таких серйозних небажаних явищ, як шлунково-кишкова кровотеча, інфаркт міокарда, або смерті пацієнта [35].

Висновки

Лікування інтенсивного болю, у тому числі онкологічного генезу, є важливою і складною проблемою. НПЗП є невід'ємною частиною її вирішення.

Препарати цієї групи завдяки своїй патогенетичній дії ефективно допомагають при ноцицептивному болю, що практично завжди асоціюється із запаленням. Безсумнівно, ДКПТ — це цінний фармакологічний інструмент із групи НПЗП у сучасному арсеналі препаратів для лікування болю. Унікальна хімічна структура визначає фармакокінетичні параметри препарату, що дозволяють швидко й ефективно проникати через ентєральний і гематоенцефалічний бар'єри. Швидке накопичення препарату в плазмі крові й структурах ЦНС призводить до вираженого й швидкого аналгетичного ефекту при різній патології. В онкологічних пацієнтів ДКПТ може з успіхом використовуватися як засіб, що потенціює дію опіоїдних анальгетиків, має опіоїдзберігаючу дію, знижує ризики від їх використання. При внутрішньовенному введенні можливе використання препарату для купірування проривного болю в онкологічних хворих і болю, викликаного метастазами пухлини в кістки. Маючи високу ефективність, препарат одночасно має добрий профіль безпеки, що розширює можливість його застосування в поліморбідних пацієнтів. Усі ці якості притаманні Дексалгіну — оригінальному декскетопрофену, доступному для широкого клінічного застосування в багатьох країнах, у тому числі в Україні.

Список літератури

1. Сарманаева Р.Р., Абузарова Г.Р., Бычкова Н.В., Алексеева Г.С. Лечение вариативного болевого синдрома при лучевой терапии костных метастазов рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2019. (19). 165–168. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-165-168.
2. Stewart B.W., Kleihues P. (eds.). *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, 2003. 351 p. <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2003>.
3. Merskey H., Bugduk N. (eds.) *Classification of Chronic Pain Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain*. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press, 1994. 222 p. https://trove.nla.gov.au/work/30047874?q&sort=holdings+desc&_id=1590579576900&versionId=265471327.
4. Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. *Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. Злокачественные опухоли*. 2018. 8(3s2). 617–635. <https://rosoncower.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-47.pdf>.
5. Абузарова Г.Р., Арутюнов Г.П., Данилов А.Б., Данилов А.Б., Куняева Т.А., Молчанов И.В., Невзорова Д.В., Проценко Д.Н., Пчелинцев М.В. *Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи: клинические рекомендации*. 2016. 60 с. <https://docplayer.ru/44227265-Klinicheskie-klinicheskie-rekomendacii-hronicheskij-bolevoi-sindrom-hbs-u-vzroslyh-pacientov-nuzhdayushchihya-v-palliativnoy-medicinskoj-pomoshchi.html>.
6. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. *Метастатическое поражение костей при солидных опухолях и возможности использования клондроната (Бонифос) в клинической онкологии (обзор литературы)*. СПб., 1995. 47 с.

7. Li B.T., Wong M.H., Pavlakis N. *Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice*. *J. Clin. Med.* 2014. 3(1). 1-24. doi: 10.3390/jcm3010001.
8. Wong M., Pavlakis N. *Optimal management of bone metastases in breast cancer patients*. *Breast Cancer (Dove Med. Press)*. 2011. 3. 35-60. doi: 10.2147/BCTT.S6655.
9. Xiang J., Hurchla M.A., Fontana F., Su X., Amend S.R., Esser A.K. et al. *CXCR4 Protein Epitope Mimetic Antagonist POL5551 Disrupts Metastasis and Enhances Chemotherapy Effect in Triple-Negative Breast Cancer*. *Mol. Cancer Ther.* 2015. 14(11). 2473-2485. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0252.
10. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В., Криворотько П.В., Коларькова В.В., Семиглазов В.Ф. *Качество жизни — важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013. (1–2). 17-22. doi: 10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-17-22.
11. Reale C., Turkiewicz A.M., Reale C.A. *Analgesic treatment of pain associated with bone metastases*. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001. 37(1). 1-11. doi: 10.1016/S1040-8428(99)00066-9.
12. Большакова С.А., Хмелевский Е.В., Добровольская Н.Ю., Бычков Ю.М. *Изменение болевого синдрома при проведении лучевой терапии и введении бисфосфонатов у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы*. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2012. 4(12). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/bolsh_v12.htm.
13. Stjernsward J. *WHO cancer pain relief programme*. *Cancer Surv.* 1988. 7(1). 195-208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2454740/>
14. Malmberg A.B., Yaksh T.L. *Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction*. *Anesthesiology*. 1993. 79(2). 270- 281. doi: 10.1097/00000542-199308000-00012.
15. Fletcher D., Benoist J.M., Gautron M., Guilbaud G. *Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats*. *Anesthesiology*. 1997. 87(2). 317- 326. doi: 10.1097/00000542-199708000-00019.
16. Ahmad I., Ahmed M.M., Ahsraf M.F., Naeem A., Tasleem A., Ahmed M., Farooqi M.S. *Pain Management in Metastatic Bone Disease: A Literature Review*. *Cureus*. 2018. 10(9). e3286. doi: 10.7759/cureus.3286.
17. Абузарова Г.Р. *Боль в онкологии. Грани проблемы*. *Медицинский совет*. 2018. (10). 98-100. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-97-100.
18. Falk S., Dickenson A.H. *Pain and nociception: mechanisms of cancer- induced bone pain*. *J. Clin. Oncol.* 2014. 32(16). 1647-1654. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7219.
19. Baron J.A. *Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer*. *Prog. Exp. Tumor Res.* 2003. 37. 1-24. doi: 10.1159/000071364.
20. Xuan-zhang Huang, Peng Gao, Jing-xu Sun, Yong-xi Song, Cheng-che Tsai, Jing Liu et al. *Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs after but not before diagnosis are associated with improved breast cancer survival: a meta-analysis*. *Cancer Causes Control*. 2015. 26(4). 589-600. doi: 10.1007/s10552-015-0539-y.
21. Mercadante S., Giarratano A. *The Long and Winding Road of NonSteroidal Antinflammatory Drugs and Paracetamol in Cancer Pain Management: A Critical Review*. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013. 87(2). 140-145. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.001.
22. Nabal M., Librada S., Redondo M.J., Pigni A., Brunelli C., Caraceni A. *The Role of Paracetamol and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Addition to WHO Step III Opioids in the Control of Pain in Advanced Cancer. A Systematic Review of the Literature*. *Palliat. Med.* 2012. 26(4). 305-312. doi: 10.1177/0269216311428528.
23. Derry S., Wiffen P.J., Moore R., McNicol E.D., Bell R.F., Carr D.B. et al. *Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. (7). CD012638. doi: 10.1002/14651858.CD012638.pub2.
24. Sch chen R.H., Mcke M., Marinova M., Kravchenko D., Hauser W., Radbruch L., Conrad R. *Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine*. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018. 9(7). 1235-1254. doi: 10.1002/jcsm.12352.
25. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M., Colombo M., Fischer F., D'Imporzano M. *Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? Reumatismo*. 2010. 62(3). 172-188. doi: 10.4081/reumatismo.2010.172.
26. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M. *Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and metaanalysis*. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013. 31(5). 731-738. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/23711416/>
27. Henry D., Lim L., Garcia Rodriguez L., Gutthann S.P., Carson J.L., Griffin M. et al. *Variability in risk of gastrointestinal complications with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis*. *BMJ*. 1996. 312(7046). 1563-1566. doi: 10.1136/bmj.312.7046.1563.
28. Lanan A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M., Gomollon F., Feu F., Gonzalez-Perez A. et al. *Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations*. *Gut*. 2006. 55. 1731-1738. doi: 10.1136/gut.2005.080754.
29. Evans A.M. *Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992. 42(3). 237-256. doi: 10.1007/BF00266343.
30. Barbanoj M., Antonijoan R., Gich I. *Clinical pharmacokinetics of dextketoprofen*. *Clin. Pharmacokinet.* 2001. 40(4). 245-262. doi: 10.2165/00003088-200140040-00002.
31. Rodriguez M.J., Arbos R.M., Amaro S.R. *Dextketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a pain-killer*. *Expert Rev. Neurother.* 2008. 8(11). 1625-1640. doi: 10.1586/14737175.8.11.1625.
32. Walczak J.S. *Analgesic properties of dextketoprofen trometamol*. *Pain Manag.* 2011. 1(5). 409-416. doi: 10.2217/pmt.11.42.
33. Mauleon D., Artigas R., Garcia M.L., Carganico G. *Preclinical and clinical development of dextketoprofen*. *Drugs*. 1996. 52. 24-46. doi: 10.2165/00003495-199600525-00005.
34. Iohom G., Walsh M., Higgins G., Shorten G. *Effect of peri-operative administration of dextketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty*. *Br. J. Anaesth.* 2002. 88(4). 520- 526. doi: 10.1093/bja/88.4.520.
35. Barden J., Derry S., McQuay H.J., Moore R.A. *Single dose oral ketoprofen and dextketoprofen for acute postoperative pain in adults*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. (4). CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub2.
36. Moore R.A., Barden J. *Systematic review of dextketoprofen in acute and chronic pain*. *BMC Clin. Pharmacol.* 2008. 8. 11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.

37. Metscher B., Kübler U., Jahnke-Kracht H. *Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr. Med. Orig.* 2001. 118(4). 147-151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11217678/>

38. Rodriguez M., Contreras D., Galvez R., Castro A., Camba M.A., Busquets C., Herrera J. *Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. Pain.* 2003. 104(1-2). 103-110. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00470-0.

39. Borrás L., Gómez M., Sala J., Zapata A., Remei A., Martín B. et al. *Physicochemical compatibility of dexketoprofen trometamol injectable solution with pharmaceutical products of frequent combined use in the clinical setting. Bas. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006. 99(S1). 56. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.11742>

40. Moore R.A., Barden J. *Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. BMC Clin. Pharmacol.* 2008. 8. 11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.

41. Moore R.A., Gay-Escoda C., Figueiredo R., Tóth-Bagi Z., Dietrich T., Milleri S. et al. *Dexketoprofen/tramadol: randomised*

double blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. J. Headache Pain. 2015. 16. 60. doi: 10.1186/s10194-015-0541-5.

42. Varrassi G., Coaccioli S., Hanna M., Macheras G., Montero A., Perrot S. *Expert Consensus on Clinical Use of an Orally Administered Dexketoprofen Plus Tramadol Fixed-Dose Combination in Moderate-To-Severe Acute Pain: A Delphi Study. Adv. Ther.* 2019. 36(11). 3174-3185. doi: 10.1007/s12325-019-01096-0.

43. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. *Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Safety.* 2004. 27(6). 411-420. doi: 10.2165/00002018-200427060-00005.

44. Carne X., Rios J., Torres F. *Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2009. 31(8). 533-540. doi: 10.1358/mf.2009.31.8.1419070.

Підготувала Наталія Купріненко ■

Kuprinenko N.

Possibilities of dexketoprofen administration for pain syndrome in oncology

Abstract. Pain is an important problem in oncology patients. Depending on its intensity, for pain treatment, analgesics of different pharmacological classes are used. According to WHO recommendations, for nociceptive pain treatment in oncology patients, non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), mild and potent opioids are the essential medications. If in pain formation along with the nociceptive pain component, a neuropathic one is present, antiepilepsy drugs, tricyclic antidepressants, local anesthetics are added. Apart from these medicines, adjuvants are used. These agents potentiate the analgesic endpoint of NSAIDs and opioids, correct their adverse effects. Often, intensive pain development is driven by bone metastases, which form in oncologic processes of different primary localization. Herewith, patients could suffer from constant as well as from paroxysmal, breakthrough pain. The efficacy of NSAIDs in oncology patients is due not only to analgesic effect but also to their action on inflammatory processes in areas of tumor for-

mation and growth as well as in metastatic foci. Dexketoprofen trometamol is an effective and safe NSAID, a water-soluble salt of a dexketoprofen dextrorotatory stereoisomer. The preparation has a good lipid and water solubility. Thus, dexketoprofen trometamol can rapidly absorb, create therapeutic concentrations in blood serum, and penetrate through brain-blood barrier. It produces a significant and fast analgesic action in different diseases, which is related both to central analgesic mechanisms and to anti-inflammatory effect in peripheral tissues. Dexketoprofen trometamol efficacy is proven in bone pain related to oncological disease. The availability of intravenous solution and the prompt action at oral administration allow using the medicine for breakthrough pain. The medication significantly potentiates the action of mild and potent opioids at combined therapy, which allows to use opioid analgesics in lower doses.

Keywords: oncology; pain; analgesia; non-steroidal anti-inflammatory drugs; dexketoprofen; Dexalgin

Купріненко Н.

Возможности применения декскетопрофена при болевом синдроме у онкологических пациентов

Резюме. Боль является важной проблемой при ведении онкологических больных. Согласно рекомендациям ВОЗ, основными средствами, применяемыми при боли у онкологических больных, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), слабые и сильные опиоиды. Также применяются адьюванты, которые потенцируют анальгетический эффект НПВП и опиоидов, корректируют их нежелательные реакции. Эффективность НПВП у онкологических пациентов обусловлена не только анальгетическим эффектом, но и воздействием на процессы воспаления в местах формирования и роста опухоли, а также в метастатических очагах. Декскетопрофена трометамол (ДКПТ) — эффективный и безопасный НПВП, представляющий собой водорастворимую соль праворащающего стереоизомера кетопрофена. Препарат обладает хорошей жирорастворимостью и растворимостью в воде. За счет этого ДКПТ может

быстро всасываться, создавать терапевтические концентрации в плазме крови, преодолевать гематоэнцефалический барьер. Он оказывает выраженное и быстрое анальгетическое действие при различных заболеваниях, что связано как с центральными анальгетическими механизмами, так и с противовоспалительным действием в периферических тканях. Доказана эффективность ДКПТ при болях в костях, связанных с онкологическим процессом. Наличие раствора для внутривенного введения и быстрое действие при приеме внутрь позволяют применять препарат при прорывной боли. Препарат значительно потенцирует действие слабых и сильных опиоидов при комбинированной терапии, что дает возможность использовать опиоидные анальгетики в меньших дозах.

Ключевые слова: онкология; боль; анальгезия; нестероидные противовоспалительные препараты; декскетопрофен; Дексалгин

Клінічний перебіг та особливості лікування хворих на ішемічний інсульт, ускладнений розвитком гострого делірію

Резюме. Делірій — це тяжкий, багатofакторний психоневрологічний розлад, який спричиняють деякі речовини, а також фактори та медіатори, що руйнують нейрони кори головного мозку. Делірій частіше розвивається після внутрішньомозкового крововиливу, великого за об'ємом гострого ішемічного інсульту та інсульту лівобічної локалізації. Причини розвитку делірію після інсульту недостатньо досліджені. Не існує єдиної думки щодо кращих втручань для профілактики та для лікування гострого делірію після інсульту. У статті проведено аналіз літературних даних щодо клінічного перебігу та лікування гострого ішемічного інсульту, ускладненого делірієм, висвітлені сучасні підходи до проведення інтенсивної терапії.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт; ускладнення; делірій; інтенсивна терапія

Вступ

Делірій (від лат. delirium — «марення») — потьмарення свідомості з порушенням орієнтації у зовнішньому просторі, зоровими галюцинаціями, ілюзіями й руховим неспокоєм [1]. Делірій — це тяжкий, багатofакторний психоневрологічний розлад, який спричиняють деякі лікарські або хімічні речовини, а також окремі захворювання та медіаторні порушення, при яких руйнуються нейрони кори головного мозку. Дані щодо частоти делірію коливаються від 10 до 87 % [2–6]. Делірій уражує 10–20 % усіх госпіталізованих дорослих та 30–40 % госпіталізованих хворих похилого віку і до 80 % пацієнтів відділень інтенсивної терапії (ВІТ) [2]. У спеціалізованих відділеннях в перші дні після інсульту делірій діагностується у 43 % пацієнтів [4]. Особливо часто делірій розвивається у пацієнтів, які знаходяться в тяжкому стані у ВІТ і яким проводиться штучна вентиляція легень (ШВЛ). Частка хворих, у яких на фоні ШВЛ розвивається делірій, становить 87 % [3].

Делірій поділяють на гіперактивний, гіпоактивний та змішаний за клінічною симптоматикою.

Гіперактивний делірій проявляється переважно «позитивними» симптомами, такими як агітація або агресивність. Гіперактивний делірій характеризується підвищеною руховою активністю зі збудженою поведінкою.

Гіпоактивний делірій («тихе» марення) проявляється в «негативних» симптомах (нездатність спілкуватися, неможливість фокусувати увагу або реагувати на зовнішні стимули). Гіпоактивний делірій характеризується зниженою руховою поведінкою та млявістю [7]. Хоча гіперактивний делірій має найкращий прогноз, гіпоактивний делірій є найпоширенішою формою делірію у пацієнтів літнього віку [8].

Пацієнти, у яких розвивається делірій, мають високу смертність, триваліше перебування в стаціонарі, більш високий рівень ускладнень та підвищений ризик деменції [7]. В свою чергу, гострий ішемічний інсульт (ГІІ) відомий як фактор ризику розвитку делірію [9].

Мета цієї статті — провести аналіз та систематизувати дані літератури, які висвітлюють особливості клінічного перебігу та інтенсивної терапії делірію, що розвивається у хворих з гострим ушкодженням головного мозку.

Матеріали та методи

Для виконання поставленого завдання було проведено бібліографічне дослідження чотирьох груп джерел: 1) посібники і монографії за останні 20 років (з 2000 року); 2) міжнародні керівництва і рекомендації за останні 10 років (з 2010 року); 3) повнотекстові статті й абстракти в інтернет-системі Medline за останні 7 років

(з 2013 року); 4) публікації у вітчизняних часописах за темою дослідження за останні 7 років (з 2013 року). Загалом було прореферовано та проаналізовано 138 публікацій.

Результати

Незважаючи на те, що делірій має численні потенціуючі фактори (включаючи гострий інсульт), клінічна картина в цілому схожа, що говорить про загальний механізм патогенезу делірію. Відомо, що делірій пов'язаний із загальним уповільненням електричної активності мозку, що відображається на електроенцефалограмі (ЕЕГ), виникає при поширеній кортикальній дисфункції, що, імовірно, пояснює широкий спектр симптомів, які виникають у пацієнтів.

Патогенез делірію взагалі залишається невідомим [10]. Вважається, що в патогенез ГП залучено порушення функціонування декількох нейромедіаторних систем, зокрема медіації ацетилхоліну та дофаміну, а також серотоніну, норадреналіну та гамма-аміномасляної кислоти. Велике значення має функціональний дефіцит ацетилхоліну (АХ) [11]. АХ бере участь у кількох симптомокомплексах, що виникають при делірії: збудження, порушення уваги, марення, зорові галюцинації, рухова активність і зниження пам'яті [12]. Докази участі АХ в розвитку делірію є достатніми. Антихолінергічні препарати можуть викликати делірій в окремих, особливо чутливих, пацієнтів [10, 12]. Пригнічення холінергази може посилити антихолінергічний делірій, спричинений наркотичними препаратами [13].

Пацієнти з деменцією тілець Леві мають низку симптомів, характерних для хворих на делірій: тяжке когнітивне порушення, коливання вираженості симптомів, зорові галюцинації та уповільнення ЕЕГ [14]. Ці симптоми можуть також реагувати на пригнічення холінергази [15]. Був розроблений алгоритм діагностичних дій, що вимірює антихолінергічну активність у сироватці крові (ААС), та була виявлена асоціація між рівнями ААС і виникненням делірію в госпіталізованих пацієнтів [16]. Нарешті, було показано на тваринних моделях, що антихолінергічні препарати викликають зміни ЕЕГ, характерні для делірію [17].

Що стосується інших нейромедіаторних систем, дофамін також задіяний у розвитку делірію [11]. Нейротрансмісія дофаміну та АХ тісно взаємодіють, і дисбаланс між ними може лежати в основі синдромів делірію. Є дані про те, що надлишок дофаміну може викликати

делірій і що антагоністи дофаміну, особливо нейролептики, змінюють симптоми делірію [17, 18]. Глюкокортикоїди також потенційно впливають на делірій; повідомлялося про делірій при синдромі Кушинга [19].

Незважаючи на те, що делірій є частим ускладненням у пацієнтів з гострим інсультом, патофізіологія делірію в умовах інсульту недостатньо вивчена. Немає даних про те, як гостра ішемія або крововилив впливає на рівень нейромедіаторів у мозку. Однак препарати, які потенціюють дію АХ, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку делірію у хворих на гострий інсульт [20]. Нещодавно за допомогою однофазної емісійної комп'ютерної томографії у пацієнтів з делірієм було продемонстровано гіперперфузію в лобній, тім'яній і потиличній частках [21]. Не виключено, що гіперперфузія, окрім гострої травми мозку, може відігравати важливу роль у виникненні делірію після інсульту. Крім того, в одному дослідженні було встановлено зв'язок між делірієм та гіперкортизолізмом в умовах гострого інсульту [22].

Особливості клінічного перебігу делірію після інсульту

Фактори, що провокують делірій, численні, хоча і загальновідомі [23, 24]. Однак дослідження в цьому напрямку були зосереджені на провокуючих факторах, тобто характеристиках, які можуть зробити людину більш вразливою до делірію в присутності даного сприяючого фактора. Ми підсумували відомості різних джерел [23–28] про основні фактори, що сприяють розвитку делірію при гострому інсульті, і навели їх у табл. 1. Взагалі, чим більше супутніх, сприяючих розвитку делірію, факторів спостерігається у хворого, тим більша вірогідність його виникнення навіть при невеликих за розміром ураженнях мозку [25].

Особливістю виникнення делірію після гострого інсульту є раптовий початок картини сплутаності свідомості з флюктуючим перебігом. Інсульт за визначенням — це гостра судинна подія, часто із зміною психічного стану внаслідок гострого ураження кори великих півкуль мозку. Це може бути помилково прийнято за делірій.

Також після інсульту можуть спостерігатися коливання психічного стану, наприклад, через підвищення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), що може бути прийняте за делірій.

Ще однією особливістю є відсутність можливості зосередитись, неувважність до оточуючих людей і подій,

Таблиця 1. Основні фактори, що сприяють розвитку делірію при гострому інсульті [26]

Загальні фактори	Супутня патологія	Особливості лікування
Похилий вік Чоловіча стать Деменція Лівобічна локалізація інсульту Внутрішньомозковий крововилив Порушення зору Фізична слабкість	Тяжке соматичне захворювання Ендокринопатії Гостра інфекція Психіатричні захворювання, зокрема депресія Зловживання алкоголем Поліфармація	Синдром відміни (алкоголь, наркотичні засоби) Токсична дія ліків Неправильне харчування Порушення функції нирок Неусунута дегідратація та електролітні порушення Ацидоз/алкалоз Велика тривалість госпіталізації

що може бути тяжко встановити у пацієнтів з інсультом із неглектом або афазією (дисфазією). Украй складно також оцінити характерні для делірію прояви неорганізованого мислення, особливо якщо у хворого наявна дисфазія.

Змінений рівень свідомості є звичайним як для інсульту, так і для делірію після інсульту і є вторинним щодо гострого ушкодження мозку. Проте деліріозні порушення рівня свідомості рідко бувають глибокими на відміну від тяжкого перебігу інсульту, коли можуть розвиватися коматозні стани [30].

У даний час немає прогностичної моделі, яка ідентифікувала б пацієнтів, у яких підвищений ризик розвитку делірію після гострого інсульту. На додаток до звичайних сприяючих факторів, настання делірію після інсульту, ймовірно, буде залежати від декількох факторів, властивих саме ГП. Зокрема, це: ділянка мозку, що постраждала від інсульту, ступінь тяжкості інсульту, тип інсульту, розмір пенумбри та вираженість набряку мозку після інсульту, на додаток до розвитку медичних ускладнень після інсульту, наприклад аспірації. Конкретні типи ГП можуть скоріше викликати делірій, ніж інші. Gustafson et al. ще в 1991 році встановили, що лівобічний інсульт є незалежним фактором ризику розвитку делірію [22]. Пізніше Saeigo et al. (2004) відзначили, що делірій частіше виникає при гемісферних інсультах та після внутрішньомозкових крововиливів [27]. Sheng et al. (2006) встановили, що у пацієнтів, які перенесли кардіоемболічний інсульт або тотальний інфаркт у зоні передньої циркуляції (total anterior circulation infarction), більше «шансів» на розвиток делірію [28].

Крім того, клінічний досвід свідчить про те, що делірій може бути пов'язаний із специфічними ураженнями, наприклад, у ядрах таламуса та хвостатого ядра [12]. Хоча конкретні типи інсульту, швидше за все, асоціюються з початком делірію, це може бути частково пояснено підвищеним ризиком виникнення ускладнень, наприклад інфекцій, при цих типах інсульту, що, в свою чергу, може спричинити делірій. По суті, великі інсульти можуть швидше спричинити делірій, але вони також частіше викликають ускладнення, які самі по собі можуть спричинити делірій. Первинна та вторинна причина для виникнення делірію може відрізнятися у кожному конкретному випадку.

Для діагностики делірію після інсульту розроблено кілька скринінгових шкал для використання в загальних умовах лікарні, зокрема міні-експертиза психічного стану (The Mini Mental State Examination — MMSE), метод оцінки сплутаності свідомості (Confusion Assessment Method — CAM), шкала оцінки делірію (Delirium Rating Scale — DRS). Більш докладно про використання цих шкал дивись у наших попередніх публікаціях [26].

Лікування делірію у пацієнтів після гострого інсульту

На сьогодні було проведено небагато досліджень, які оцінювали б результати лікування делірію у хворих на гострий інсульт.

Так, корисний огляд важливих аспектів лікування делірію міститься у вказівках Королівського медичного коледжу [31]. Найважливішою дією є лікування основної причини — це може бути інсульт або ускладнення після інсульту, наприклад інфекція. Хворого слід розмістити в сприятливому тихому середовищі, а седацію слід застосовувати обмежено.

Невідкладна терапія делірію передбачає насамперед лікування основного захворювання та патогенетичне лікування супутніх метаболічних і водно-електролітних розладів [29]. Гіперактивну та змішану форму можна лікувати методом седації. Щодо препаратів вибору в рекомендаціях вказано пропофол та дексмететомідин, оскільки вони дозволяють часто робити переоцінку неврологічного статусу в зв'язку з короткою тривалістю дії та є найбільш контрольованими [32, 33].

До переваг пропофолу у цієї когорти пацієнтів відносять:

- дозозалежне зниження церебрального метаболізму (нейропротекція);
- зниження внутрішньочерепного тиску;
- швидкий початок дії та швидке пробудження;
- протисудомний ефект.

Серед недоліків пропофолу відзначають можливість розвитку синдрому тривалої інфузії пропофолу та кардіосупресивний ефект [34]. Рекомендована доза для тривалої інфузії — 0,3–1,5 мг/кг/год.

Дексмететомідин є високоселективним агоністом α_2 -адренорецепторів, який забезпечує седативний ефект, аналгезію і анксиолізис. Вважається, що ефект дексмететомідину керований і передбачуваний, він дозволяє знижувати дози наркотичних анальгетиків і седативних препаратів. Нещодавній (2020) систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень та когортних досліджень з метааналізами, який охопив загалом 1249 пацієнтів, продемонстрував, що седативний ефект дексмететомідину був пов'язаний з більш низькою частотою делірію порівняно із застосуванням пропофолу (відносний ризик 0,70; 95% довірчий інтервал 0,52–0,95; $P = 0,02$). В той же час седація дексмететомідином не знижувала тривалість перебування в стаціонарі, ВІТ або тривалість ШВЛ порівняно з седацією пропофолом [32]. Порівняно з пропофолом дексмететомідин пов'язаний з більшим зниженням випадків делірію, а також з меншою кількістю побічних ефектів та ускладнень.

До переваг дексмететомідину відносять:

- відсутність впливу на дихальний центр;
- фізіологічний сон;
- швидке й легке пробудження (можливість оцінки неврологічного статусу);
- помірний анальгетичний ефект.

Основним побічним ефектом дексмететомідину є брадикардія, через яку в низці випадків не вдається досягнути цільового рівня седації і препарат доводиться замінити на інший [34]. Також слід зауважити, що препарат не знижує ВЧТ і церебральний метаболізм. Тому з метою лікування делірію на фоні інсульту з підвищеним ВЧТ перевагу слід віддавати пропофолу [34].

Рекомендована доза дексмететомідину для тривалої інфузії — 0,2–1,4 мкг/кг/год.

Галоперидол, який широко застосовувався раніше для седатії при делірії, в тому числі після інсульту, є і досі препаратом вибору, якщо потрібна швидка й виражена седативна реакція, хоча докази для цього є слабкими [31].

Дослідження показали, що заходи, направлені на зменшення різноманітних факторів ризику делірію, можуть значно зменшити частоту його розвитку. До цих заходів відносяться рання активізація хворого, запобігання дегідратації, покращення функції зору і слуху за допомогою відповідних засобів, регулярне спілкування, яке допомагає хворому орієнтуватись у реальному оточуючому середовищі [26].

Надзвичайно важливим є запобігання ускладненням, що виникають внаслідок розвитку інсульту (наприклад, пролежнів або неадекватного обмеженого харчування). Цілком можливо, що багатокомпонентна програма втручання, яка передбачає навчання персоналу відділу інсульту, могла б знизити частоту делірію після інсульту та покращити лікування встановленого делірію.

Висновки

1. Делірій є поширеним ускладненням після інсульту і незалежно пов'язаний зі збільшенням смертності та захворюваності, проте етіологія його залишається до кінця не з'ясованою.

2. Не існує єдиної думки щодо даних про втручання як в лікуванні, так і в профілактиці делірію після гострого інсульту.

3. З метою седатії у хворих на гострий делірій на фоні перенесеного гострого інсульту доцільно використовувати дексмететомідин, ефект якого у цих пацієнтів керований і передбачуваний, що дозволяє знижувати дози наркотичних анальгетиків і седативних препаратів.

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

Список літератури

1. Українсько-латинсько-англійський медичний енциклопедичний словник. Укл.: Л.І. Петрук, І.М. Головка. К.: ВСВ «Медицина», 2015. 968 с.

2. Ely E.W., Shintani A., Truman B., Speroff T., Gordon S.M., Harrell F.E. Jr, Inouye S.K., Bernard G.R., Dittus R.S. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004 Apr 14. 291(14). 1753-62.

3. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., Ely E.W., Gélinas C., Davies J.F., Davidson J.E., Devlin J.W., Kress J.P., Joffe A.M., Coursin D.B., Herr D.L., Tung A., Robinson B.R., Fontaine D.K., Ramsay M.A., Riker R.R., Sessler C.N., Pun B., Skrobik Y., Jaeschke R.; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2013 Jan. 41(1). 263-306.

4. Ely Ew., Margolin R., Francis J. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Evaluation of delirium in critically ill patients:

validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2001 Jul. 29(7). 1370-9.

5. Irene Mansutti, Luisa Saiani, Alvise Palese. Detecting delirium in patients with acute stroke: a systematic review of test accuracy. *BMC Neurology*. 2019. 19. 310.

6. Mansutti I., Saiani L., Palese A. Delirium in patients with ischaemic and haemorrhagic stroke: findings from a scoping review. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2019 Aug. 18(6). 435-448. doi: 10.1177/1474515119846226.

7. McManus J., Pathansali R., Stewart R., Macdonald A., Jackson S. Delirium post-stroke. *Age Ageing*. 2007 Nov. 36(6). 613-8.

8. Potter J., George J. Guideline Development Group. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clin. Med. (Lond.)*. 2006 May-Jun. 6(3). 303-8.

9. Ferro J.M., Caeiro L., Verdelho A. Delirium in acute stroke. *Curr. Opin. Neurol.* 2002. 15. 51-55.

10. White S. The neuropathogenesis of delirium. *Rev. Clin. Gerontol.* 2002. 12. 62-7.

11. Trzepacz P.T. Is there a common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin. Clin. Neuropsychiatry*. 2000. 5. 132-48.

12. Lindsley J., Rockwood K., Macdonald A. Delirium in Old Age, Chapter 4. Oxford: Oxford University Press, 2002.

13. Han L., McCusker J., Cole M. et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch. Intern. Med.* 2001. 161. 1099-55.

14. Sanford A.M. Lewy Body Dementia. *Clin. Geriatr. Med.* 2018 Nov. 34(4). 603-615. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.007.

15. Kaufer D.I., Catt K.E., Lopez O.L. et al. Dementia with Lewy bodies: response of delirium-like features to donepezil. *Neurology*. 1998. 51. 1512-13.

16. Flacker M.L., Cummings V., Mach J.R. Jr et al. The association of low serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical inpatients. *Am. J. Psychiatry*. 1998. 6. 31-41.

17. Itil T., Fink M. Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavioural correlations. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1966. 143. 492-507.

18. Ramirez-Bermúdez J., Perez-Neri I., Montes S., Nente F., Ramirez-Abascal M., Carrillo-Mezo R. et al. Dopaminergic Hyperactivity in Neurological Patients with Delirium. *Arch. Med. Res.* 2020 Feb 1. 50(8). 477-483. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.11.002.

19. Neufeld K.J., Yue J., Robinson T.N., Inouye S.K., Needham D.M. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016 Apr. 64(4). 705-14. doi: 10.1111/jgs.14076.

20. Caeiro L., Ferro J.M., Claro M.I. et al. Delirium in acute stroke: a preliminary study of the role of anticholinergic medications. *Eur. J. Neurol.* 2004. 11. 699-704.

21. Fong T.G., Bogardus S.T., Daftary A. et al. Cerebral changes in older patients using 99m Tc HMPAO SPECT. *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.* 2006. 61. 1294-9.

22. Gustafson Y., Olsson T., Asplund K. et al. Acute confusional state (delirium) soon after stroke is associated with Hypercortisolism. *Cerebrovasc. Dis.* 1993. 3. 33-8.

23. Mitasova A., Kostalova M., Bednarik J. et al. Poststroke delirium incidence and outcomes: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit. Care Med.* 2012 Feb. 40(2). 484-90.

24. Ryan D.J., O'Regan N.A., Caoimh R.Ó., Clare J., O'Connor M., Leonard M. et al. Delirium in an adult acute hospital population: predictors, prevalence and detection. *BMJ Open*. 2013 Jan 7. 3(1). e001772. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001772.
25. Young J., Inouye S. Delirium in older people. *BMJ*. 2007. 334. 842-6.
26. Галушко О.А., Трищинська М.А., Заграничний Т.С. Делірій у хворих на гострий інсульт: особливості діагностики й лікування. *Медицина невідкладних станів*. 2020. 3. 19-24.
27. Caeiro L., Ferro J., Albuquerque R. et al. Delirium in the first days of acute stroke. *J. Neurol*. 2004. 251. 171-8.
28. Sheng A.Z., Shen Q., Cordato D. et al. Delirium within three days of stroke in a cohort of elderly patients. *JAGS*. 2006. 54. 1192-8.
29. Поліщук М.Є., Галушко О.А., Гуменюк М.І., Трищинська М.А. Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії. К.: Книга-плюс, 2020. 304 с.
30. Potter J., George J. Guideline Development Group. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clin. Med. (Lond.)*. 2006. May-Jun. 6(3). 303-8.
31. Галушко О.А. Особливості виникнення та перебігу електrolітних порушень в гострий період інсульту у хворих на цукровий діабет. *Медицина неотложных состояний*. 2017. 1(80). 87-92.
32. Pereira J.V., Sanjanwala R.M., Mohammed M.K., Le M.L., Arora R.C. Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2020 Feb. 37(2). 121-131. doi: 10.1097/EJA.0000000000001131.
33. Zaubler T.S., Murphy K., Rizzuto L., Santos R., Skotzko C., Giordano J. et al. Quality improvement and cost savings with multi-component delirium interventions: replication of the Hospital Elder Life Program in a community hospital. *Psychosomatics*. 2013 May-Jun. 54(3). 219-26. doi: 10.1016/j.psyt.2013.01.010.
34. Савин И.А., Фокин М.С., Лубнин А.Ю. Рекомендации по интенсивной терапии у пациентов с нейрохирургической патологией (пособие для врачей). М.: ООО «ИПК «Индиго», 2006. 224 с.

Отримано/Received 11.01.2021

Рецензовано/Revised 26.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.02.2021 ■

T.S. Zahranynnyi, S.M. Nedashkivsky, O.A. Halushko
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Clinical course and features of treatment of patients with ischemic stroke complicated by acute delirium

Abstract. Delirium is a severe, multifactorial psycho-neurological disorder caused by certain substances, as well as factors and mediators that destroy neurons in the cerebral cortex. Delirium is more likely to develop after intracerebral hemorrhage, large-scale acute ischemic stroke, and left-sided stroke. The causes of delirium after stroke are insufficiently studied. There is no consensus on the best

interventions for the prevention and treatment of acute delirium after stroke. The article analyzes the literature data on the clinical course and treatment of acute ischemic stroke complicated by delirium, highlights modern approaches to intensive care.

Keywords: acute ischemic stroke; complications; delirium; intensive care

УДК 616-002-008.953-092

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230632>Кучинська І.А.^{1,2}, Савченко Б.О.^{2,3}, Андрюхов А.Г.², Іванченко А.М.², Асташкіна Н.В.², Гулеватий Є.О.², Кащій У.Л.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Синдром поліорганної недостатності в пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби (COVID-19)

Резюме. У статті аналізуються механізми розвитку та клінічні прояви поліорганної дисфункції та синдрому поліорганної недостатності, що часто супроводжують тяжкий перебіг коронавірусного захворювання. Більше того, оскільки порушення роботи декількох органів під час тяжкого перебігу COVID-19 може бути спричинене «цитокіновим штормом», підвищенням рівня медіаторів запалення, дисфункцією ендотелію, порушенням згортання крові й інфільтрацією запальних клітин, необхідні подальші дослідження для виявлення точних механізмів патогенезу. Оскільки залучення кількох органів до патологічного процесу захворювання під час коронавірусної інфекції є важливою і надскладною медичною, розумовою, тактичною, фізичною, емоційною та економічною задачею як для клініцистів, так і для пацієнтів та їх родини, розширення знань про патологічний процес може допомогти поліпшити результати та зменшити рівень захворюваності та смертності. Наведено окремі результати власного досвіду лікування тяжких випадків коронавірусної хвороби.

Ключові слова: COVID-19; SARS-CoV-2; поліорганна дисфункція; синдром поліорганної недостатності; цитокіновий дисбаланс; інтенсивна терапія; огляд

Спалах гострого респіраторного синдрому, спровокованого коронавірусом (SARS-CoV-2) у грудні 2019 року в місті Ухань (Китай), призвів до світової пандемії (COVID-19). Хоча симптоми коронавірусної інфекції здебільшого мають характер легкого респіраторно-вірусного захворювання й обмежуються такими проявами, як збільшення температури, втрата нюху та смаку, головний біль, інколи кишкові розлади, відомо, що тяжкий перебіг COVID-19 доволі часто супроводжується розвитком синдрому системної запальної відповіді (SIRS — systemic inflammatory response syndrome), синдрому поліорганної дисфункції (MODS — multiple organ dysfunction syndrome) і синдрому поліорганної недостатності (MOF — multiple organ failure, основний), особливо на пізніх строках тяжкого перебігу хвороби (Liu та співавт., 2020) [1]. Зрозумілим стає той

факт, що залучення в процес перебігу захворювання інших органів і систем подовжує тривалість перебування пацієнтів у лікувальному закладі і збільшує летальність. У наведеній статті ми мали на меті дослідити частоту та вираженість органної дисфункції в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, а також визначити потенційні механізми поліорганної недостатності, спровокованої SARS-CoV-2.

Відомо, що проявами поліорганної дисфункції можуть бути гостра легенева недостатність у поєднанні з однією з таких патологій: гострим пошкодженням печінки, гострим пошкодженням нирок (ГПН), серцево-судинними захворюваннями, а також широким спектром гематологічних відхилень (коагулопатій) та неврологічних розладів. Найважливішим тригером розвитку тяжкого перебігу COVID-19 є прямиий і не-

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

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

Для кореспонденції: Кучинська Інна Анатоліївна, кандидат медичних наук, лікар-анестезіолог Універсальної клініки «Оберіг», доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; факс: +38 (044) 440-02-48; e-mail: ikuchynska82@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 549-55-51.

For correspondence: Inna Kuchynska, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; fax: +38 (044) 440-02-48; e-mail: ikuchynska82@gmail.com; phone: +38 (067) 549-55-51.

прямий вплив SARS-CoV-2 на організм людини, й однією з теорій є вплив саме через рецептори ангіотензинконвертуючого ферменту 2 (АГР-2), що наявні в легенях, серці, нирках, яєчках, печінці, лімфоцитах, клітинах нервової системи тощо. Проте на сьогодні дані про виявлення РНК у клітинах зазначених органів надзвичайно контрверсійні. Більше того, порушення роботи органів може бути спричинене дисбалансом цитокінів («цитокіновий шторм»), результатом підвищеного рівня медіаторів запалення, дисфункцією ендотелію, порушенням згортання крові й інфільтрацією запальних клітин в органи [2].

Патогенез SIRS/MODS/MOF

В одному з досліджень (Vaud та співавт., 2020) тяжкий перебіг COVID-19 спостерігався в 15,7 % пацієнтів серед госпіталізованих, 5 % із цих пацієнтів були переведені у відділення інтенсивної терапії, 2,3 % були заінтубовані, а летальність становила 1,4 % [2]. За даними Lei та співавт. (2020), у пацієнтів із легким перебігом спостерігалися гіпертермія, сухий кашель, міалгія, слабкість, а погіршення перебігу коронавірусної інфекції відмічалось в пацієнтів старшого віку зі супутніми серцево-судинними захворюваннями, патологією нирок, цукровим діабетом (ЦД), високим артеріальним тиском, ожирінням і хронічними респі-

раторними захворюваннями [3, 4]. Через тиждень після початку захворювання COVID-19 може прогресувати в тяжкий перебіг із гіпоксемією та задишкою та швидко перерости в гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) [5].

За період із листопада 2020 по січень 2021 року обстежені та проліковані 394 пацієнти з коронавірусною хворобою, середній вік хворих жіночої статі — 70,1 року (52–91), чоловічої статі — 53,5 року (52–71). Основні дані стосовно розвитку в пацієнтів супутньої органної дисфункції наведені в табл. 1.

COVID-19 і легеневі прояви — основні патофізіологічні аспекти

Пневмонія є найбільш частим та серйозним симптомом COVID-19, виникнення якої супроводжується сухим кашлем, підвищенням температури тіла, вкороченням вдиху, болем у грудній клітці, задишкою, слабкістю і білатеральними дифузними інтерстиціальними інфільтратами, що діагностуються під час виконання комп'ютерної томографії (КТ). Проте такі зміни не завжди є специфічними саме для COVID-19 порівняно з іншими респіраторно-вірусними захворюваннями (Mukherjee та співавт., 2020; Yi та співавт., 2020) [6, 7]. Після маніфестації захворювання, за даними різних авторів, ГРДС розвивається в 17–65 % випадків, по-

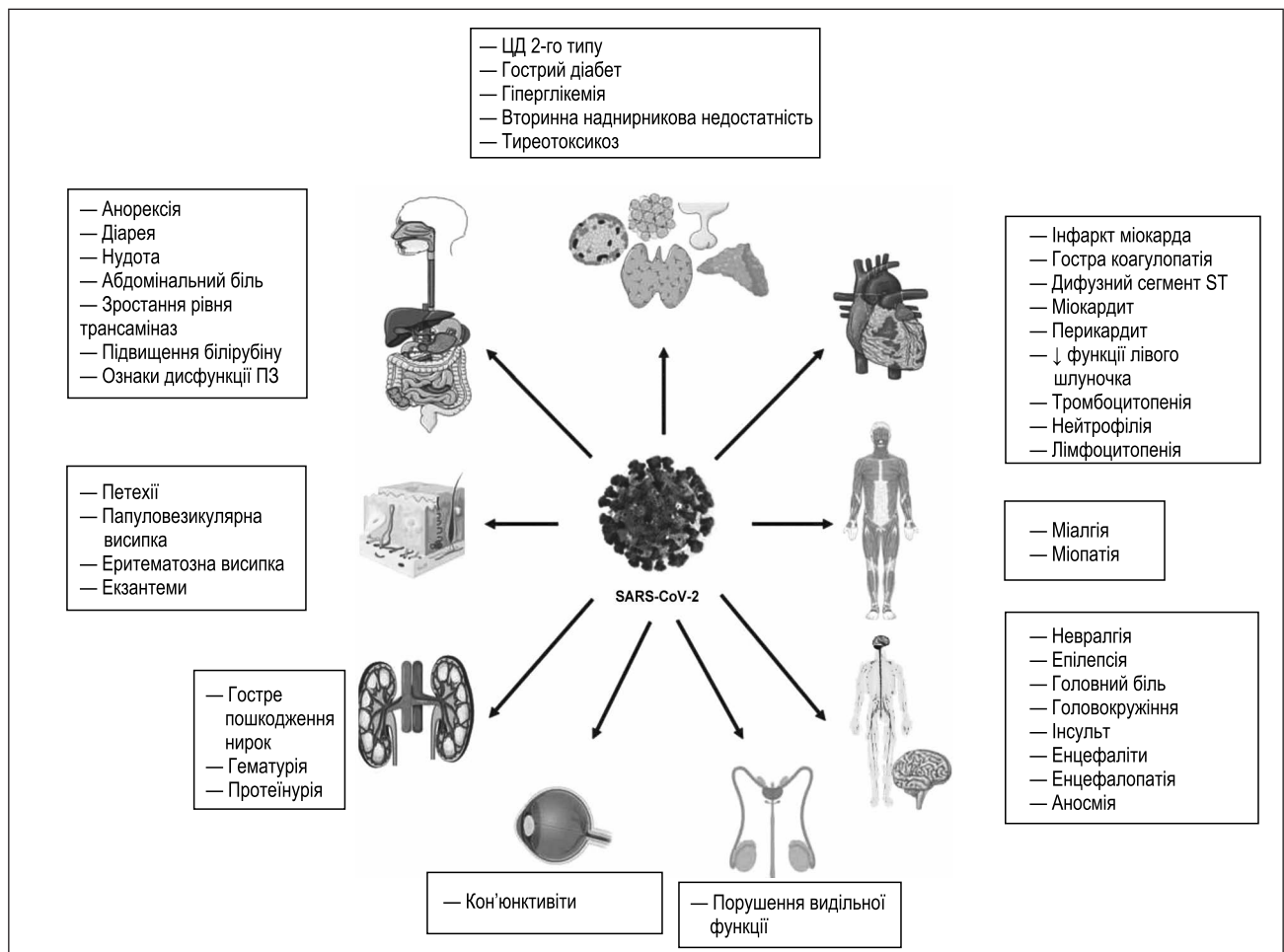


Рисунок 1. Основні прояви поліорганної недостатності в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19

гірше перебіг захворювання і часто призводить до розвитку синдрому поліорганної недостатності та супроводжується високим відсотком летальності (Chen та співавт., 2020) [8]. За даними Wu та співавт. (2020), ГРДС частіше був діагностований у пацієнтів старшої вікової групи (> 65 років) із супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ) та ЦД [9].

Інфекція SARS-CoV-2 може пошкоджувати легені прямим і непрямим впливом. Хоча АГР-2 має захисні властивості проти прогресування гострого пошкодження легень (Imai та співавт., 2005), він є функціональним рецептором для проникнення SARS-CoV та SARS-CoV-2 (Hamming та співавт., 2004) [10]. Приєднання вірусу до АГР-2 та інвазія до клітин-хазяїнів можуть безпосередньо їх інфікувати та посилити прояв запальної реакції, а отже, призвести до загибелі клітин та легеневих ускладнень. АГР-2 — це білок на поверхні клітин, розташованих у верхніх дихальних шляхах (келихоподібні та миготливі епітеліальні клітини), епітелії нижніх дихальних шляхів (альвеолярний тип II) та легеневих судин, таких як гладкі м'язи артерій, а також ендотеліальних клітин вен та артерій. Висока концентрація АГР-2 виявлена саме на поверхні альвеолоцитів легень 2-го типу. Доведено, що інгібування АГР-2 відіграє вирішальну роль у контролі патологічних змін у легенях, індукованих інфекцією SARS-CoV-2, що

призводить до гострого пошкодження легень та тяжкої пневмонії (Pugs та співавт., 2007) [11]. На моделі мишей S-білок SARS-CoV зв'язується з АГР-2 і призводить до набряку легень та зниження їх функції за рахунок зростання проникності легеневих судин, індукованої активацією АГР-2 (Imai та співавт., 2005) [12]. Оскільки ангіотензин-2 (АГ-2) — це ключовий регулятор артеріального тиску й об'єму позаклітинної рідини, очевидно, що інфекція SARS-CoV-2 призводить до інтерстиціального запалення та пошкодження альвеол. Патологічні особливості розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому також пов'язані з активацією шляхів впливу АГ-2, що перешкоджає відповіді адаптаційному імунітету через стимуляцію макрофагів та інших імунних клітин, а також із підвищеними концентраціями інтерлейкіну (ІЛ) 6, фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) як основних запальних цитокінів (Yamamoto та співавт., 2011) [13]. Активовані дендритні клітини та макрофаги посилюють фагоцитоз інфікованих апоптотичними вірусами клітин епітелію. Підвищені рівні прозапальних медіаторів, наприклад інтерферону-гамма (IFN- γ), ІЛ (-1 β , -6 та -12), та хемокінів, наприклад CXC L10 та CCL2, добре відомих як «цитокіновий шторм» та подальший синдром гіперзапалення, були підтвержені при запаленні легень, індукованому інфекціями SAR-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2

Таблиця 1. Частота прояву органної дисфункції в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 (за період із листопада 2020 по січень 2021 р.)

Захворювання	Результати	Коментарі
Загальна кількість пацієнтів, n = 394	Тяжкий перебіг — 104 (26,3 %) Нетяжкий перебіг — 290	Тяжкий перебіг — MODS/MOF на фоні тяжкого ГРДС
Тяжкий ГРДС	n = 119 (жінки — 52, чоловіки — 67) n = 98* n = 21**	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 (із ПТКВ ≥ 5 см водн.ст.) * — Пацієнти з неінвазивною респіраторною підтримкою ** — Пацієнти з ШВЛ
Патологія серцево-судинної системи Гострий інфаркт міокарда*	n = 214 n = 4	Включаючи ГХ, ІХС * — Розвиток у період захворювання, виконання стентування в інших лікувальних закладах із поверненням
ЦД Тяжкий кетоацидоз	n = 242 n = 14*	* — Пацієнти, переведені з інших лікувальних закладів
Септичний шок	n = 7	—
Сепсис	n = 14 (3,55 %)	—
Гостра печінкова недостатність	n = 3 (жінки)	Субкомпенсоване захворювання печінки в анамнезі, в 1 — вроджена патологія печінки, пацієнтка була в трансплантаційному листі очікування
Гостре ураження нирок (за критеріями KDIGO)	n = 24 (6,09 %)	Із них 7 потребують замісної ниркової терапії
Гематологічні розлади	Лімфоцитопенія*: n = 198 Тромбоцитопенія**: n = 12 Лейкопенія***: n = 26	* — < 1,0 × 10 ⁹ /л ** — < 100 × 10 ⁹ /л *** — < 3,7 × 10 ⁹ /л
Підтверджена, клінічно значуща тромбоемболія легеневої артерії	n = 8	Проведений тромболізис
Неврологічні розлади	n = 21, із них 1 пацієнт із ГПМК за геморагічним типом	Енцефалопатія, тривожні розлади

(Channarpanavar i Perlman, 2017; Lei та співавт., 2020) [14, 15]. Отже, патологічні зміни при ГРДС із пошкодженнями альвеолокапілярної мембрани в результаті посиленої проникності легень та витікання набрякової рідини в повітряні простори з подальшим розвитком дихальної недостатності були пов'язані з «цитокіновим штормом». Активація системи комплементу, С4, С3, С5b-9 та манозв'язуючий лектин, медіатори гострого та хронічного запалення були виявлені в легеневій тканині пацієнтів із COVID-19 після розтину: в клітинах альвеолярного епітелію, деяких пневмоцитах, імунних клітинах й ексудаті альвеол (Гао та співавт., 2020) [16].

Нещодавнє дослідження Сісегі та співавт. (2020) продемонструвало чіткий зв'язок розвитку ГРДС з обструктивним тромбозапальним синдромом (MicroCLOTS) у мікросудинах легень пацієнтів із COVID-19 [17]. Утворення мікротромбів у судинних структурах легеневої тканини призводить до легеневої

гіпертензії, легеневих кровотеч, інфаркту легень тощо [18]. У поєднанні пряме зараження легень вірусом, «цитокіновий шторм» та утворення мікротромбів слід розглядати як основні механізми легеневої недостатності, індукованої інфекцією SARS-CoV-2.

Основними радіологічними проявами маніфестації легеневих уражень COVID-19 є схожі рентгенологічні ознаки, які виявляються і при інших вірусних пневмоніях, а саме двосторонні інфільтрати за типом «матового скла» та консолідаційні інфільтрати легень. Цікаво, що на пізніх стадіях захворювання при виконанні КТ були такі знахідки: плевральний випіт, прогресування поширення інфільтратів та консолідаційних ущільнень.

Із метою спостереження в динаміці за станом легень, прогресування чи зменшення консолідатів, оцінки ефективності проведення респіраторної підтримки, виявлення ускладнень (пневмоторакс, гідроторакс) у

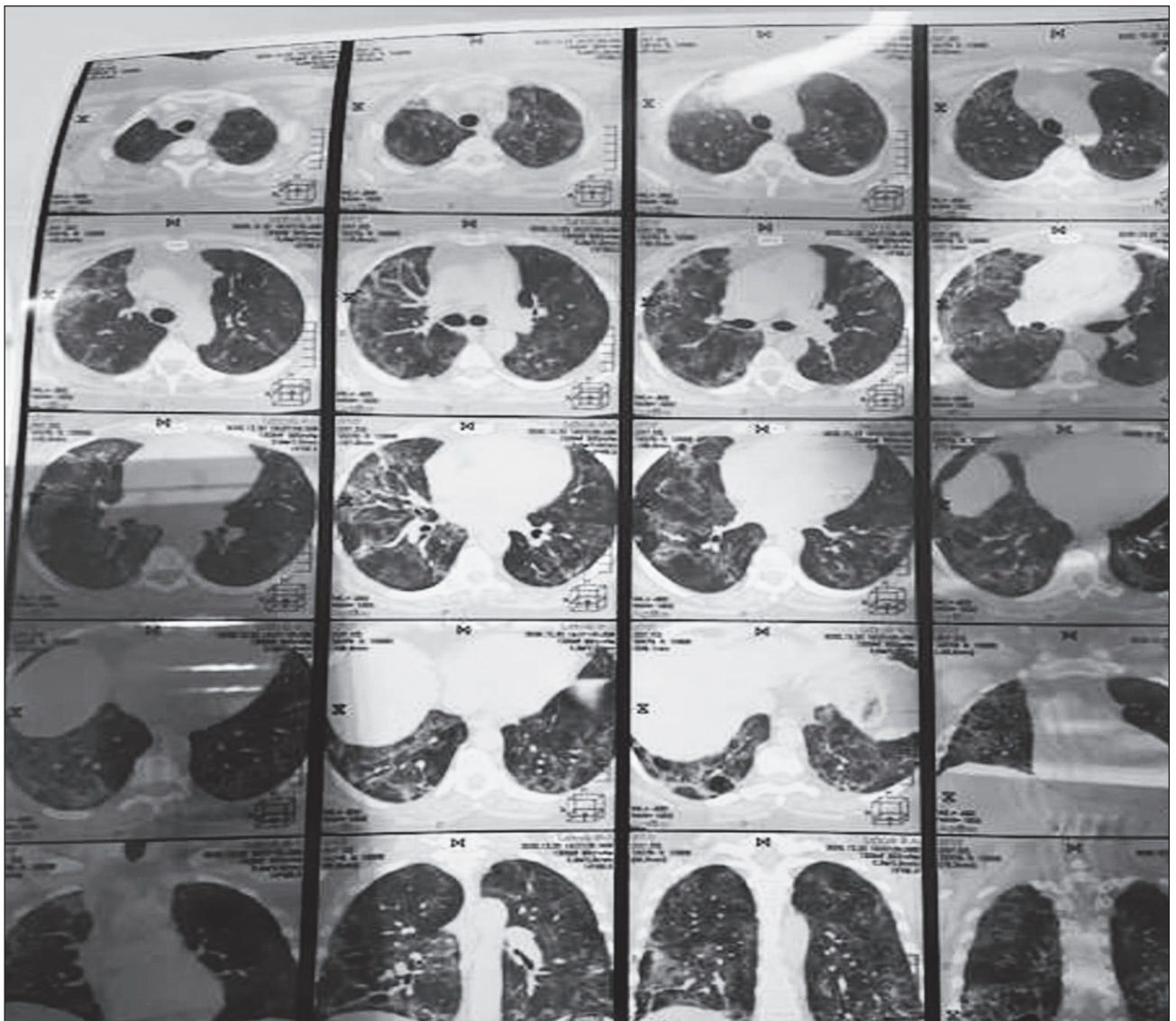


Рисунок 2. КТ легень пацієнтки С., 58 р., із тяжким перебігом COVID-19 після 24 діб на неінвазивній вентиляції та 36 діб стаціонарного лікування перед випискою зі стаціонару (дані Універсальної клініки «Оберіг», м. Київ)

клінічній практиці лікарі дедалі частіше використовують реанімаційний ультразвук (POCUS — Point-Of-Care Ultrasound), частиною якого є різновиди протоколу B.L.U.E., LUS (lung ultrasound score) та інші. Саме через низку технічних причин (недоступність КТ у багатьох лікувальних закладах, обмежений ресурс медичного персоналу для транспортування, відсутність достатньої кількості кисню під час транспортування та в кабінеті КТ, нестабільність пацієнта та переважання шкоди транспортування перед користю отриманої інформації внаслідок втрати ПТКВ, відлучення від неінвазивної вентиляції, високе іонізуюче навантаження, контамінація простору під час логістичного скерування інфікованого пацієнта, надлишкова вага, вагітність тощо) ультразвук ввійшов у протокол динамічного спостереження в поєднанні з клінічним оглядом пацієнтів із COVID-19.

COVID-19 і серцево-судинні захворювання

Залучення в тяжкий патологічний процес перебігу коронавірусної хвороби органів серцево-судинної системи може виникати або на фоні попередньо наявних захворювань, або за умов виникнення нових епізодів. Пацієнти з наявними в анамнезі захворюваннями серцево-судинної системи мають вищий ризик тяжкого перебігу COVID-19, що, за даними метааналізу (46 248 пацієнтів із підтвердженням COVID-19), особливо стосується супутньої гіпертонічної хвороби (17 %), цукрового діабету (8 %) та ішемічної хвороби серця (ІХС) (5 %) [19]. З іншого боку, існує загальноприйнята думка, що COVID-19 може також чинити несприятливий вплив на стан серцево-судинної системи, завдаючи або посилюючи пошкодження серця, що відображене в дослідженні Wang та співавт. (2020), в якому в 7,2 % пацієнтів або спостерігався підвищений рівень тропоніну I, або з'явилися нові електрокардіографічні чи ехокардіографічні аномалії, що свідчать про пошкодження серця [20]. Чіткого опису механізму ураження серця при COVID-19 у літературі не знайдено, окрім теорій наявності великої кількості ангіотензинових рецепторів, що підвищує ймовірність прямого вірусного впливу на серцевий м'яз, та опосередкованого впливу наслідків перенесеного «цитокінового шторму», гіпоксії на фоні ГРДС, застосованих методик респіраторної підтримки з недотриманням параметрів протективності, гіповолемії тощо. Підвищення рівня цитокінів внаслідок гіперзапальної відповіді або вторинного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу та збільшення потреби міокарда в кисні в умовах гострої інфекції можуть призвести до нестабільності атеросклеротичних бляшок та травми міокарда, збільшуючи ризик гострої ішемії/інфаркту [21]. Часто в пацієнтів спостерігається тенденція до гіпертензії, а також епізоди появи загрозливих аритмій.

Гематологічні зрушення при COVID-19

SARS-CoV-2-інфекція чинить помітний вплив на систему кровотворення і гемостазу. Найважливішими лабораторними знахідками з прогностичним потенці-

алом є лімфопенія (зменшення периферичних CD4+ і CD8+ Т-клітин) та лейкопенія, які можуть збільшити ризик бактеріальної інфекції [22]. За даними Mina та співавт. (2020), основними клінічно значущими лабораторними зрушеннями вважають лімфоцитопенію ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$): 96,1 vs 80,4 %; лейкопенію (лейкоцити $< 3,7 \times 10^9/\text{л}$): 61,1 vs 28,1 %, і тромбоцитопенію (тромбоцити $< 100 \times 10^9/\text{л}$): 57,7 vs 31,6 % [23]. Результати метааналізу показали, що тромбоцитопенія суттєво



Рисунок 3. Рентген ОГК пацієнта чоловічої статі, 47 р., у положенні лежачи після 34 днів неінвазивної вентиляції. Переведення на ЕСМО (дані Універсальної клініки «Оберіг», м. Київ)

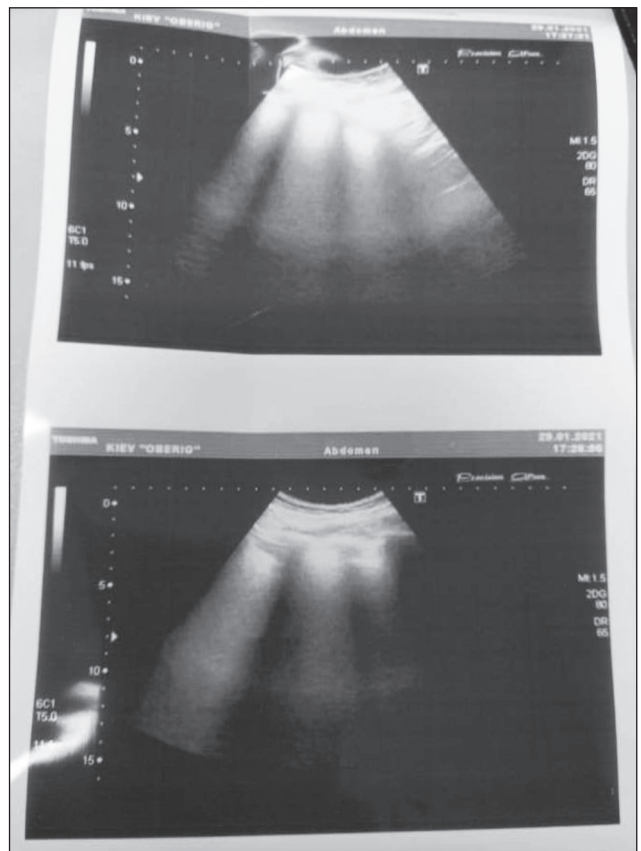


Рисунок 4. УЗД легень пацієнтки з тяжким ураженням легень. В-профіль (дані Універсальної клініки «Оберіг», м. Київ)

корелює з тяжкістю захворювання (Lippi та співавт., 2020) [24]. Крім того, пікове співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів та співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (NLR — neutrophil/leucocytes ratio) є важливими прогностичними предикторами COVID-19 (Terpos та співавт., 2020) [25]. Знижений абсолютний рівень моноцитів і підвищений рівень NLR пов'язані з вищим рівнем смертності (Pakos та співавт., 2020). Крім того, аномалії коагуляції, наприклад тяжка тромбоцитопенія, тенденція до гіперкоагуляції крові, низький активований частковий тромбопластиновий час, подовжений протромбіновий час та посилення продуктів розпаду фібрину, збільшують ризик виникнення внутрішньосудинної коагуляції серед госпіталізованих пацієнтів (Besker та співавт., 2020) [26]. Частота розвитку легеневої тромбоемболії, за даними літератури, спостерігалася близько в 10 % критично хворих на COVID-19 (Mooges та співавт., 2020). Зростання симптомів захворювання корелює з підвищеними концентраціями медіаторів запалення (наприклад, TNF- α , індукований IFN- γ білок 10 [IP-10], MCP-1, білки запалення макрофагів 1A [MIP1A], колонієстимулюючий фактор гранулоцитів, інтерлейкінів) [2, 6, 7], а також з індукцією «цитокінового шторму» та синдрому гіперзапалення (Lillicrap, 2020; Quirch та співавт., 2020). Крім того, показники запалення, такі як лактатдегідрогеназа, С-реактивний білок (СРБ) та ІЛ-6, допомагають виявити випадки бактеріального інфікування та вплинути на схему лікування та наслідки захворювання (Chen та співавт., 2020c; Li та співавт., 2020c; Ling 2020). СРБ та NLR як біомаркери запалення використовуються для діагностики та оцінки багатьох захворювань, а значення СРБ понад 100 мг/л є показником тяжкої бактеріальної інфекції (Cals та співавт., 2010; Gille-Johnson та співавт., 2012) [27].

Збільшення рівнів інших біомаркерів, таких як сироватковий D-димер, феритин та прокальцитонін, супроводжується поганим прогнозом для одужання пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної інфекції (Huang та співавт., 2020). Підвищений D-димер може відображати прогрес тромбозу глибоких вен та/або емболії легеневої артерії, а також може передбачати як тяжкість, так і прогностичний відсоток летальності, проте завжди має оцінюватися паралельно з клінічною картиною та додатковими інструментальними обстеженнями (Aggarwal та співавт., 2020). Додатково, лактатдегідрогеназа є неспецифічним показником різних патологічних станів із клітинною загибеллю та масивним пошкодженням тканин (Wu та співавт., 2020) [29].

Гостре пошкодження нирок при коронавірусній хворобі

Гостре пошкодження нирок — це різка втрата функції нирок, що розвивається протягом 7 днів й оцінюється за зниженням темпу діурезу, підвищенням креатиніну тощо (критерії KDIGO). Частота розвитку ГПН, за даними літератури, коливається від 0,5 до 19 %, однак дослідження, що продемонструвало максимальну частоту (19 %), повідомляло лише про дані критично хворих пацієнтів, що пояснює дуже високий рівень захво-

рюваності [30]. Більшість пацієнтів, які брали участь у даних дослідженнях, мали вихідну задовільну функцію нирок без хронічної хвороби нирок в анамнезі. Щодо середнього часу для розвитку ГПН від моменту надходження до лікарні, Zhou та співавт. повідомляють про медіану — 15 діб, тоді як Cheng та співавт. наголошують на тому, що в більшості пацієнтів, у яких розвивалося ГПН, часовий термін збігався з 7-ю добою від моменту надходження в стаціонар [31, 32]. Хоча точний патогенез ураження нирок при COVID-19 потребує вивчення, відомо, що ГПН при COVID-19 часто супроводжують сепсис, поліорганна недостатність та шок, що підтверджується гострим каналцевим некрозом під час аутопсії [33]. Як альтернатива в дослідженні, заснованому на одноклітинному аналізі транскриптомів (транскриптом — сукупність усіх транскриптів, синтезованих однією клітиною чи групою клітин, включаючи матричні РНК і некодуєчі РНК), довели експресію рецептора АГ-2 у клітинах нирок, вказуючи на високу вірогідність прямого пошкодження ниркових клітин SARS-CoV-2. Це підтверджується нещодавнім виявленням SARS-CoV-2 у зразках сечі інфікованих пацієнтів [34].

У деяких пацієнтів метаболічні наслідки ГПН неможливо адекватно контролювати за допомогою консервативного лікування; отже, може знадобитися замісна ниркова терапія — діаліз (RRT — renal replacement therapy). Однак, як відомо, конвекційна техніка проведення гострого діалізу може викликати утворення тромбів, а також потребує використання дорогих витратних матеріалів, залучення додаткової кількості персоналу, що може збільшити економічні витрати родини пацієнта та посилити перевантаження медичного персоналу.

Не виявлено закономірної появи мікросудинного тромбозу в ниркових зразках пацієнтів із COVID-19. У препаратах ниркової тканини в пацієнтів із COVID-19 під час розтину рідкою знахідкою були фібринові тромби в клубочкових ділянках, пов'язані з тяжкою травмою ендотелію (Su et al., 2020) [35].

SARS-CoV-2 і захворювання печінки

За даними літератури, ураження печінки посідає майже друге місце після пошкодження легень у разі тяжкого перебігу SARS-CoV-2. Легкі та транзиторні пошкодження печінки, за даними Wong та співавт. (2020), виникають у 0,7–7,8 % пацієнтів, а в 14,8–53,1 % пацієнтів із COVID-19 супроводжуються аномальним рівнем аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та білірубину протягом хвороби, причому білірубін мав найменше підвищення. Крім того, автори повідомили, що тяжкість ураження печінки пропорційна тяжкості COVID-19 [36]. Найбільш частими причинами, крім фонових захворювань печінки, у пацієнтів із коронавірусною інфекцією можуть бути медикаментозно-індуковане ураження (антипіретики, антибіотики, противірусні засоби), сепсис та системна запальна відповідь. На фоні недостатнього харчування, застосування стероїдів, супутніх інфекційних ускладнень, неконтрольованого перебігу ЦД у пацієнтів із тяжкими

печінковими проявами часто може розвиватися нециторична гіперамоніємія. Накопичення вільного іону NH_4^+ в цитозолі впливає на мембранний потенціал і роботу внутрішньоклітинних ферментів — він конкурує з іонними насосами для Na^+ і K^+ . У нормі рівень аміаку — 11–35 мкмоль/л або 15–45 мкг/дл. Продукт зв'язування аміаку з глутаміновою кислотою — глутамін є осмотично активною речовиною. Він призводить до затримки води в клітинах та їх набухання, що викликає набряк тканин. У разі нервової тканини це може спровокувати розвиток набряку мозку, кому і смерть. Одним зі способів боротьби із загрозовою для життя гіперамоніємією, крім забезпечення адекватної респіраторної підтримки, нормалізації рівня глікемічного профілю, нормалізації кислотно-лужного складу крові, підтримки задовільного рівня альбуміну сироватки крові, діалізу/перитонеального діалізу, використання лактулози, є налагодження задовільного клінічного харчування пацієнтів в умовах відділення інтенсивної терапії (використання збалансованого ентерального та/чи парентерального харчування), а також застосування додаткових медикаментозних засобів, наприклад Lola (L-ornithine L-aspartat).

Неврологічні розлади при COVID-19

Існує припущення, що вірусна інвазія в центральну нервову систему за допомогою SARS-CoV-2 можлива через синапси, як це спостерігається в разі інфікування іншими коронавірусами, такими як SARS-CoV; і може призвести до низки неврологічних ускладнень, включаючи атаксію, судоми, невралгію, непритомність, гострі цереброваскулярні захворювання та енцефалопатію [37]. Мао та співавт. (2020) повідомляють, що 36,4 % їх когорти пацієнтів мали неврологічні прояви, а пацієнти з тяжким перебігом коронавірусного захворювання мали більше шансів мати гострі цереброваскулярні захворювання, порушення свідомості та пошкодження скелетних м'язів [38]. Крім того, Li та співавтори висунули теорію про те, що саме потенційна вірусна інвазія може відігравати часткову роль у патофізіології гострої дихальної недостатності в пацієнтів із COVID-19 [39].

Киснева терапія/респіраторна підтримка

Як правило, пацієнтам із гіпоксемією при COVID-19 стартово рекомендується неінвазивна оксигенотерапія (назальні канюлі, маски з резервуаром) із перевагою до використання високопотоківих назальних канюль. Перевага надається неінвазивній вентиляції з постійним позитивним тиском у дихальних шляхах та тиском підтримки, а не з двофазним позитивним тиском [40]. Запропоновано підтримувати цільове периферичне насичення киснем артеріальної крові (SpO_2) 92–96 %. Ендотрахеальна інтубація показана лише при гострому погіршенні або відсутності результату проведення неінвазивної респіраторної підтримки шляхом оцінки клінічного стану пацієнта, кислотно-лужного стану крові, неврологічного статусу, гемодинамічних параметрів та оцінки ROX-індексу в тренді. При тяжкому

ГРДС рекомендується вентиляція в положенні на животі протягом 16 годин на добу [41]. Додаткові рятувальні заходи включають екстракорпоральну мембранну оксигенацію, що виступає в ролі бриджинг-терапії і не є панацеєю.

Лікування інших проявів захворювання

Після діагностики сепсису якнайшвидше слід розпочати стандартну терапію, що включає введення рідинного болюсу та раннє використання вазопресорів при тенденції до гіпотензії [43, 44]. Настійно рекомендується профілактика тромбоемболічних ускладнень, перевагу віддають низькомолекулярним гепаринам, а також рекомендується застосування нефармакологічних методів, таких як періодичні пневматичні компресійні панчохи тощо.

Висновки

У тяжких випадках перебігу COVID-19, крім ураження легень, у патологічний процес долучаються й інші різні органи, такі як серце, печінка та нирки, а також гематологічна та нервова системи, що в кінцевому результаті стимулює розвиток поліорганної недостатності. SARS-CoV-2 може безпосередньо вторгнутись у клітини різних органів хазяїна через рецептори АГ-2. З іншого боку, активація системи комплементу, «цитокіновий шторм», порушення регульованої імунної відповіді, дисфункція системи коагуляції та інфільтрація запальних клітин при інфекції SARS-CoV-2 можуть також спричинити поліорганну дисфункцію в пацієнтів із коронавірусною хворобою. Клініцисти повинні мати розуміння про клінічні, лабораторні та рентгенологічні особливості COVID-19 у критично хворих із MODS/MOF, оскільки розширення знань із патофізіології індукованої SARS-CoV-2 поліорганної недостатності може в кінцевому результаті призвести до покращення результатів лікування пацієнтів із COVID-19 та зменшення летальності.

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

Список літератури

1. Liu D.X., Liang J.Q., Fung T.S. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1. Reference Module in Life Sciences. 2020a. B978-970-912-809633-809638. 10.1016/B978-0-12-809633-8.21501-X.
2. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Pomar L., Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect. Dis.* 2020 Jul. 20(7). 773.
3. Lei F., Liu Y.M., Zhou F., Qin J.J., Zhang P., Zhu L. et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology.* 2020 Aug. 72(2). 389-398.
4. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020, Aug 1. 116(10). 1666-1687.
5. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May. 97(5). 829-838.

6. Mukherjee A., Ahmad M., Frenia D. A Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patient with Multifocal Pneumonia Treated with Hydroxychloroquine. *Cureus*. 2020, Mar 30. 12(3). e7473.
7. Yi Y., Lagniton P.N.P., Ye S., Li E., Xu R.H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2020. 16(10). 1753-1766.
8. Chen J., Qi T., Liu L., Ling Y., Qian Z. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J. Infect.* 2020 May. 80(5). 1-6.
9. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020, Jul 1. 180(7). 934-943.
10. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004 Jun. 203(2). 631-637.
11. Pyrc K., Berkhout B., van der Hoek. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J. Virol.* 2007 Apr. 81(7). 3051-3057.
12. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., Guan B. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005, Jul 7. 436(7047). 112-116.
13. Yamamoto S., Yancey P.G., Zuo Y., Ma L.J. Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011 Dec. 31(12). 2856-2864.
14. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017 Jul. 39(5). 529-539.
15. Lei F., Liu Y.M., Zhou F., Qin J.J., Zhang P. et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*. 2020 Aug. 72(2). 389-398.
16. Gao T. et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *MedRxiv*. 2020.
17. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.* 2020, Apr 15. 22(2). 95-97.
18. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 May.
19. Yang J., Zheng Y., Gou X. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. S1201-9712(20)30136-3.
20. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
21. Khashkhusha T.R., Chan J.S.K., Harky A. ACE inhibitors and COVID-19: We don't know yet. *J. Card. Surg.* 2020. doi: 10.1111/jocs.14582.
22. Tan L., Wang Q., Zhang D. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sign. Transduct. Target. Ther.* 2020. 5(1). 33.
23. Mina A., van Besien K., Platania L.C. Hematological manifestations of COVID-19. *Leukemia Lymphoma*. 2020. DOI: 10.1080/10428194.2020.1788017 [Reflist].
24. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020 Jul. 506. 145-148.
25. Terpos E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19 *American journal of hematology* [Reflist]. 2020.
26. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *Becker RCJ Thromb. Thrombolysis*. 2020 Jul. 50(1). 54-67.
27. Cals J.W., Schot M.J., de Jong S.A., Dinant G.J., Hopstaken R.M. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann. Fam. Med.* 2010 Mar-Apr. 8(2). 124-133.
28. Tan T., Khoo B., Mills E.G., Phylactou M., Patel B. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Aug. 8(8). 659-660.
29. Wu M.Y., Yao L., Wang Y., Zhu X.Y., Wang X.F., Tang P.J., Chen C. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respir. Res.* 2020, Jul 6. 21(1). 171.
30. Arentz M., Yim E., Klaff L. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State [published online ahead of print, 2020 Mar 19]. *JAMA*. 2020. 323(16). 1612-1614.
31. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020, Mar 28. 395(10229). 1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020. 395. 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
32. Cheng Y., Luo R., Wang K. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Kidney Int.* 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005. S0085-2538(20)30255-6.
33. Naicker S., Yang C.W., Hwang S.J., Liu B.C., Chen J.H., Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys [published online ahead of print, 2020 Mar 7]. *Kidney Int.* 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
34. Li Z., Wu M., Yao J. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212 [Cross Ref] [Google Scholar] [Reflist].
35. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Jul. 98(1). 219-227.
36. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. 5. 428-430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
37. Beeching N., Fowler R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practice*. 2020. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/emergingtxs>. Published Updated: Apr 2020. Accessed: April 11 2020.
38. Mao L., Wang M.D., Chen S.H. Neurological manifestation of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500 [CrossRef] [Google Scholar] [Reflist].
39. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Feb 27]. *J. Med. Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25728 [PMC free article] [PubMed] [Cross-Ref] [Google Scholar] [Reflist].
40. NHS. Clinical guide for the optimal use of oxygen therapy during the coronavirus pandemic. *Specialty guides for patient manage-*

ment during the coronavirus (COVID-19) pandemic. Published 2020. Available at: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/04/C0256-specialty-guide-oxygen-therapy-and-coronavirus-9-april-2020.pdf> [Accessed April 13, 2020]. [Ref list].

41. Guérin C., Reignier J., Richard J.C. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013. 368. 2159-2168. doi: 10.1056/NEJMoa1214103. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].

42. Halushko O., Loskutov O., Kuchynska I., Synytsyn M., Bo-liuk M. The main causes of the complicated course of COVID-19 in

diabetic patients (review). *Georgian Medical News.* 2020. № 10(307). 114-120.

43. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017. 43. 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].

Отримано/Received 26.01.2021

Рецензовано/Revised 04.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 08.02.2021 ■

I.A. Kuchynska^{1,2}, B.O. Savchenko^{2,3}, A.H. Andriukhov², A.M. Ivanchenko², N.V. Astashkina², Ye.O. Hulevatyi², U.L. Kashchii²

¹Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Multiple-organ failure in patients with severe coronavirus disease (COVID-19)

Abstract. The article analyzes the mechanisms of the development and clinical manifestations of multi-organ dysfunction and multi-organ failure syndrome, which often accompany the severe COVID-19. Moreover, since multiple organ dysfunction during severe COVID-19 may be caused by a cytokine storm resulting from elevated inflammatory mediators, endothelial dysfunction, coagulation disorders, and inflammatory cell infiltration, further studies are needed to determine the exact mechanisms of pathogenesis. Since the involvement of multiple organs in the pathological process of the disease during corona-

virus infection is an important and complex medical, mental, tactical, physical, emotional, and economic task for both clinicians and patients and their families, increasing knowledge of the pathological process can help improve outcomes and reduce morbidity and mortality. The review includes some results of our own experience in the treatment of severe cases of coronavirus disease.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; multiple-organ dysfunctions; multiple-organ failure; cytokine imbalance; intensive care; review

УДК 616.34-007.272

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230633>Пилипенко М.М.^{1,2}, Бондар М.В.²¹ ДП «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Інтраопераційне анестезіологічне забезпечення, післяопераційне знеболювання та післяопераційна профілактика нудоти і блювання в разі гострої кишкової непрохідності (клінічна лекція)

Резюме. Основні зусилля анестезіолога під час знеболювання оперативного втручання з приводу гострої кишкової непрохідності повинні бути спрямованими на стабілізацію гемодинаміки пацієнта і компенсацію водно-електролітних розладів, які виникли в передопераційному періоді. Для цього слід широко використовувати сучасні засоби моніторингу гемодинаміки, температури, респіраторної механіки і функції газообміну. Ефективне моніторування вказаних функцій і раннє застосування при артеріальній гіпотензії помірних доз вазопресорів дозволяють стабілізувати гемодинаміку та обмежити обсяг інтраопераційної інфузії. Препарати для інфузії слід цілеспрямовано обирати з урахуванням виду електролітних порушень, а як базові розчини доцільно застосувати збалансовані кристалоїди. При виборі засобів, а також доз препаратів для знеболювання та анестезії перевагу слід надавати тим, що дозволяють якнайшвидше пробудити хворого після анестезії та сприяти його ранній активізації та реабілітації. Де це можливо, методи загальної анестезії слід доповнювати регіонарною анестезією та післяопераційною регіонарною анальгезією. Питання про уникнення інтраопераційної інтубації кишечника, а також раннє видалення назоеюнального та/чи назогастрального зондів у післяопераційному періоді повинно вирішуватися разом із хірургами, що часто дозволяє зменшити відчуття нудоти та пришвидшувати післяопераційну реабілітацію хворих. Для ефективного післяопераційного контролю нудоти та блювання в разі гострої кишкової непрохідності часто необхідно застосовувати комбінацію препаратів, що знижують гастроінтестинальну секрецію, з препаратами, які пригнічують регуляцію блювотного рефлексу в центральній нервовій системі, а також із прокінетиками, що покращують евакуацію шлункового вмісту.

Ключові слова: гостра кишкова непрохідність; анестезіологічне забезпечення; післяопераційне знеболювання; збалансовані кристалоїди; назоеюнальний; назогастральний зонд; препарати, що пригнічують регуляцію блювотного рефлексу; прокінетики

Вступ

У своїх попередніх публікаціях (Медицина невідкладних станів. 2020. Т. 16. № 2, 7) ми детально описали провідні патофізіологічні порушення, передопераційну підготовку та особливості індукції в анестезію в разі гострої кишкової непрохідності (ГКН). У цій публікації ми сконцентруємо увагу на

особливостях інтраопераційного анестезіологічного забезпечення та післяопераційного знеболювання таких хворих. Крім того, у цій публікації ми розпочнемо, а в наступній завершимо розгляд періопераційного менеджменту за принципами програми швидкого післяопераційного відновлення (Enhanced recovery after surgery — ERAS).

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

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

Для кореспонденції: Пилипенко Максим Миколайович, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: maxpyl@yahoo.com; контактний тел.: +38 (050) 913-33-97.

For correspondence: Maksym Pylypenko, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: maxpyl@yahoo.com; contact phone: +38 (050) 913-33-97.

Підтримка анестезії

Для підтримки анестезії можна використовувати як внутрішньовенні (в/в), так й інгаляційні анестетики (за винятком діазоту оксиду, оскільки цей газ дифундує в газові порожнини в перероздутих петлях кишечника і тим самим розширює їх).

У хворих із гіповолемією перевагу надають внутрішньовенним анестетикам із мінімальним впливом на гемодинаміку (кетамін, етомідат, оксибутират натрію). Альтернативою може бути зниження доз пропофолу, тіопенталу або бензодіазепінів на тлі епідуральної анестезії (ЕА).

Аналгезію підтримують введенням фентанілу в загальноприйнятних дозуваннях. При проведенні комбінованої анестезії (на тлі епідурального введення місцевих анестетиків й опіоїдів) дози введеного внутрішньовенно фентанілу значно зменшують.

Доза міорелаксантів для підтримки міорелаксації може бути зменшена. Наприкінці операції методику декураризації, як правило, не застосовують.

Інтраопераційна інфузія

Загальні принципи. Інтраопераційна інфузійна терапія повинна бути спрямована на досягнення таких цілей:

- компенсувати погодинні фізіологічні потреби організму;
- компенсувати інтраопераційну втрату рідини (випаровування з черевної порожнини, втрату рідини через легені, діурез);
- компенсувати гіповолемію, пов'язану з крововтратою;
- частково заповнювати вихідний дефіцит рідини (якщо таку компенсацію не вдалося провести в передопераційному періоді).

Якщо зазначених цілей не досягають і у хворого в інтраопераційному періоді зберігається гіповолемія і знижена перфузія внутрішніх органів, то це призводить до підвищення частоти розвитку післяопераційних ускладнень.

Надмірна інфузія призводить до підвищення гідратації інтерстиційного простору, набряку стінки кишечника, підвищення швидкості секреції рідини в просвіт кишечника. Це супроводжується не тільки збільшенням ступеня тяжкості ілеусу, але і подовженням часу госпіталізації [1].

Клінічно визначити, який обсяг інфузії є достатнім і коли темп інфузії потрібно зменшити, вкрай складно. Для отримання об'єктивної інформації щодо визначення оптимального обсягу інфузії необхідно:

1) скрупульозно оцінити вихідний дефіцит рідини (клінічними, лабораторними та інструментальними методами), втрату рідини (іноді за підвищенням рівня гемоглобіну та гематокриту іншими методами), крововтрату (іноді за зниженням рівня гемоглобіну, гематокриту та ін.);

2) інфузійну терапію проводити під контролем інвазивних методів моніторингу гемодинаміки (інвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ), визначення варіації АТ і пульсу під час проведення штучної венти-

ляції легень, вимір серцевого викиду, тиску наповнення легеневої капілярів, позасудинного об'єму рідини в легенях, насичення змішаної венозної крові і т.п.).

У нашій країні оснащення операційної лабораторним обладнанням (газоаналізатори, апарати для експрес-аналізу гемоглобіну, гематокриту, електролітів), засобами моніторингу гемодинаміки в більшості лікувальних установ незадовільне, і вірогідно оцінити волемічний статус й оптимальну інфузію складно. Тому ми вважаємо за доцільне навести деякі приклади оцінки об'єму інфузії в якісних зарубіжних дослідженнях із використанням точної діагностичної апаратури.

Оцінка об'єму інфузійної терапії при планових операціях. Хворі, яким у плановому порядку проводили колоректальні оперативні втручання, були рандомізовані на проведення інфузійної терапії відповідно до рестриктивної стратегії з добовим об'ємом рідини 2 л і добовим введенням натрію в кількості 77 ммоль чи до ліберальної (3 л інфузії і 154 ммоль натрію на добу) [1]. У періопераційному періоді хворі, у яких використовували ліберальну стратегію, набрали вагу 3 кг, що супроводжувалося затримкою відновлення функції кишечника на середньому на добу.

В іншому рандомізованому дослідженні в пацієнтів, яким виконували операції на органах шлунково-кишкового тракту в групі рестриктивної стратегії, хворі отримували розчин Рінгера лактату в дозі 4 мл/кг/год, а в групі ліберальної — 12 мл/кг/год [2]. У групі консервативної (рестриктивної) стратегії зазначали істотно більшу кількість епізодів гіпотензії. Разом із тим у групі ліберальної стратегії відмічали більшу кількість післяопераційних ускладнень на 1-шу добу, пізніше у хворих відновлювалася перистальтика та їх виписували зі стаціонару.

Оцінка об'єму інфузійної терапії при ургентних операціях. Оскільки ургентні операції у хворих із ГКН проводяться в різні терміни захворювання, із різним обсягом операції, із різним ступенем тяжкості, то надати науково обґрунтовані рекомендації щодо об'єму інфузійної терапії вкрай складно. У літературі наводяться широкі рамки погодинної інфузії — 10–30 мл/кг/год.

Колоїди або кристалоїди. Існує кілька досліджень, проведених у 1990-х роках, в яких продемонстровано, що інтраопераційне застосування колоїдів супроводжується меншим набряком кишечника, ніж еквіволемічне застосування кристалоїдів [3]. Разом із тим інтраопераційне застосування кристалоїдів відповідно до рестриктивної стратегії не викликає істотного підвищення набряку кишечника (Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 2006. 20. 265-283).

На сьогодні колоїди і кристалоїди однаково ефективні для інтраопераційної корекції гіповолемії, проте профіль безпеки може бути більш сприятливим у кристалоїдів.

Найбільш простими і загальнодоступними методами інтраопераційного контролю ефективності інфузійної терапії є вимірювання центрального венозного тиску (ЦВТ) і погодинного діурезу. Донедавна контроль ЦВТ був основним методом визначення об'єму інфузії

й ефективності інфузійної терапії. Однак останнім часом опублікована низка робіт, які вказують на значну варіабельність показників ЦВТ та їх погану прогностичну цінність. Особливо низьку інформативність у визначенні волемічного статусу і величини венозного повернення показник ЦВТ демонструє у хворих із підвищенням внутрішньочеревного тиску.

Запобігання гіпотермії. Оскільки при лапаротомії велика площа випаровування, то багатьом хворим із перитонітом інтраопераційно проводять іригацію черевної порожнини великими обсягами розчинів, що призводить до розвитку інтраопераційної гіпотермії. Ризик також підвищується у зв'язку з проведенням інфузійної терапії у великому обсязі. Усе це диктує необхідність інтраопераційного моніторингу температури тіла і проведення активного зігрівання хворого.

Методи післяопераційного знеболювання

Опіоїди все ще широко застосовуються для післяопераційного знеболювання в загальній хірургії. Разом із тим справжні агоністи мю-опіоїдних рецепторів (морфін, фентаніл) пригнічують моторику шлунку і кишечника. Це супроводжується зниженням швидкості всмоктування їжі та рідини, зниженням швидкості евакуації кишкового вмісту. Крім того, опіоїди підвищують амплітуду непропульсивних сегментальних скорочень кишечника, викликають констрикцію сфінктера Одді та підвищують тонус анального сфінктера. Це може супроводжуватися неприємними відчуттями спазму і коліки. Вони також пригнічують секрецію залоз шлунка, підшлункової залози і кишечника, що супроводжується порушенням травлення і затримкою дефекації (обстипация, констипация, запор). Вираженість і клінічна значимість всіх цих ефектів не є достатніми для того, щоб виключити опіоїди з післяопераційного знеболювання в загальнохірургічній практиці. Разом із тим у хворих із динамічною ГKN ці ефекти опіоїдів можуть мати вирішальне значення і подовжувати процес одужання.

У деяких онкологічних хворих опіоїди іноді застосовують для знеболювання протягом певного часу до операції. Це призводить, з одного боку, до розвитку толерантності до них, з іншого — диктує необхідність вибору альтернативного (додаткового) методу знеболювання. Однак повністю виключати опіоїди недоцільно, щоб уникнути розвитку синдрому відміни.

Пацієнт-контрольована аналгезія (ПКА) — це спосіб введення хворому невеликих доз опіоїдів у відповідь на запит пацієнта (при натисканні пацієнтом кнопки на пульті), що проводять за допомогою спеціальних шприців-дозаторів. ПКА дозволяє істотно підвищити ефективність знеболювання, а також знизити дозування опіоїдів порівняно з в/в, внутрішньом'язовим (в/м) або підшкірним способами їх введення.

ЕА більш ефективно знижує інтенсивність больових відчуттів і супроводжується меншою кількістю ускладнень порівняно з ПКА [4]. У післяопераційному періоді епідуральну аналгезію бажано проводити тільки розчином місцевого анестетика (найчастіше — бупівакаїну), оскільки епідуральне додавання наркотичних анальге-

тиків супроводжується збільшенням числа ускладнень. Серед ускладнень епідурального застосування опіоїдів можна виділити такі, як нудота, блювання, свербіж шкіри, а також гостра затримка сечі. Слід підкреслити, що хоча вираженість зазначених ускладнень менша, ніж при в/в або в/м шляхах введення опіоїдів, проте ці ускладнення нерідко бувають клінічно значимими. Важливим є також те, що при епідуральному введенні одного бупівакаїну час відновлення перистальтики настає швидше, ніж при додаванні до нього морфіну [5].

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) можуть певною мірою бути альтернативою ЕА як засіб для зниження післяопераційних дозувань наркотичних анальгетиків. Так, метааналіз 52 досліджень, в яких для зниження дози опіоїдів додатково використовували НПЗЗ, інгібітори циклооксигенази-2 або парацетамол, продемонстрував скорочення доз опіоїдів на 15–55 %. При цьому якість знеболювання підвищувалась, а частота післяопераційної нудоти і блювання знизилася з 29 до 22 % порівняно з групами хворих, в яких знеболювання проводили за допомогою ПКА, при якій застосовували тільки морфін [6]. При використанні сучасних НПЗЗ після резекції кишечника рівень аналгезії, швидкість післяопераційного відновлення та кількість ускладнень вірогідно не відрізнялися порівняно з групою епідуральної аналгезії із застосуванням бупівакаїну і фентанілу [7].

НПЗЗ протипоказані у хворих із порушеннями функції нирок, ризиком шлунково-кишкових кровотеч і тромбоцитопенією/тромбоцитопатією. НПЗЗ недоцільно використовувати у хворих, які перебувають у тяжкому і критичному стані, у яких часто відмічається ризик розвитку ниркової недостатності і коагулопатій.

Інші препарати для післяопераційного знеболювання. З метою зниження післяопераційних дозувань опіатів іноді застосовують габапентин (модулятор кальцієвих каналів), дексмедетомідин (агоніст альфа-2 адренорецепторів) та ін. [8, 9].

У Європі та США відносно нещодавно з'явилися кілька опіоїдних препаратів із низькою афінністю до мю-опіоїдних рецепторів й агоністи/антагоністи опіоїдних рецепторів. Серед них найбільш перспективними залишаються алвімопан, метилналтрексон, тапентадол [10].

Принципи післяопераційного знеболювання в різних категоріях хворих. Післяопераційне знеболювання в онкологічних хворих має свої особливості. У хворих, у яких до операції больовий синдром був пролікований адекватно, досить застосування стандартних доз опіоїдних препаратів. У хворих, у яких адекватного знеболювання не досягали й у яких часто відзначалися епізоди нестерпного болю (болю, що розриває — breakthrough pain), для знеболювання потрібні великі дозування препаратів. Великі дози потрібні також у пацієнтів, які тривалий час отримували опіоїдні препарати й у яких до них сформувалася толерантність. За кордоном уже понад чверть століття як визнаним стандартом знеболювання в онкологічних хворих є керівництво Всесвітньої організації охорони здоров'я [11]. У більшості хворих кращого знеболювання вдається

досягати при в/в або підшкірному застосуванні титрованого введення опіоїдів із використанням методики анальгезії, що контролюється пацієнтом [12].

Регіонарна анестезія/анальгезія. У розвинених країнах після проведення хірургічних втручань із використанням великих доступів, таких як серединна лапаротомія, у післяопераційному знеболюванні все більше місце посідають регіонарні блокади. Якщо такі процедури, як блокада поперечного простору живота (ТАР-блок) або блокади піхви прямого м'яза живота, виконують доопераційно, то анестезіолог може поставити катетер для продовження післяопераційної інфузії. Якщо ж вони з якихось причин не були виконані передопераційно, то хірург може поставити катетер у піхву прямого м'яза живота інтраопераційно. Навіть коли блокаду не виконали ні перед-, ні інтраопераційно, то ці процедури анестезіолог може виконати в ранньому післяопераційному періоді як в операційній, так і у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Регіонарні блокади, які виконані під УЗД-контролем у хворих із великими розрізами черевної стінки, є одним з ефективних методів протоколу швидкої післяопераційної реабілітації (ERAS) в умовах ВІТ.

Профілактика і лікування післяопераційної нудоти і блювання

Загальні принципи. Часті або нестримні блювання є вкрай болісними для хворого і супроводжуються розвитком дегідратації, гіповолемії, водно-електролітних порушень. Крім того, може виникати аспірація блювотних мас у трахеобронхіальне дерево з наступним розвитком кислотного пневмоніту (синдрому Мендельсона) й аспіраційної пневмонії (при приєднанні інфекції). У хворих із ГКН нудота і блювання є частими симптомами, які вимагають не тільки етіотропного (лікування ГКН), але і патогенетичного (вплив на механізми формування блювотного рефлексу), а також симптоматичного лікування.

Назогастральний зонд. Найважливішим методом профілактики нудоти і блювання є видалення через назогастральний зонд шлункового секрету і застійного шлункового вмісту. Однак сам зонд також дратує тригерні зони виникнення нудоти і блювання. Крім того, при його тривалому знаходженні зростає кількість ускладнень (дискомфорт пацієнта, нозокоміальні синусити, порушення механізму кашлю й ін.). Тому у хворих із тривалим перебуванням зонда спільно з хірургом має вирішуватися питання про постановку гастростоми (оптимально ендоскопічним методом). Ця процедура продемонструвала свою ефективність в онкологічних хворих [13, 14].

Медикаментозні препарати. Серед медикаментозних засобів використовують такі групи:

1. Препарати, які знижують гастроінтестинальну секрецію [15]: а) антихолінергічні препарати, такі як глікопіролат, гіосцину гідробромід, гіосцину бутилбромід, скополаміну бутилбромід, скополаміну гідробромід; б) аналоги соматостатину, такі як октреотид.

2. Препарати, які впливають на центральну регуляцію блювотного рефлексу: а) антагоністи серото-

нінових (5HT₃) рецепторів, такі як ондансетрон, гранісетрон; б) нейролептики (антагоністи дофамінових D₂-рецепторів), такі як дроперидол і галоперидол; в) антагоністи гістамінових і м-холінового рецепторів, такі як циклізин, прометазин; г) кортикостероїди (дексаметазон); д) антагоністи нейрокінінових NK₁-рецепторів, такі як апрелітант, фосапрелітант, вестипітант.

3. Прокінетики, що покращують евакуацію шлункового вмісту: метоклопрамід, еритроміцин.

При збереженні обструкції використовують препарати перших двох груп. При динамічній ГКН використовують препарати 3-ї групи.

Глікопіролат (0,1–0,2 мг × 3 р/добу), скополаміну бутилбромід (40–120 мг/добу) і скополаміну гідробромід (0,8–2,0 мг) як М-холіноблокатори знижують секрецію шлункового і кишкового соку.

Октреотид як синтетичний аналог соматостатину сприяє зниженню виділення й активності цілої низки гастроінтестинальних гормонів, тобто його антиеметичні ефекти є вторинними. Застосування октреотиду в дозі від 0,1 до 0,9 мг/добу супроводжується зниженням секреції шлункового, кишкового соку і жовчі, зниженням спланхнічного кровотоку й уповільненням перистальтики. Крім того, підвищується продукція слизу і посилюється абсорбція води та електролітів із кишечника [16]. Оскільки октреотид знижує гіперреактивність кишечника і зменшує обсяг кишкового секрету, він найбільш ефективний при частковій обструкції кишечника, особливо в онкологічних хворих [17]. У деяких випадках за допомогою октреотиду вдавалося контролювати багаторазове блювання, що спостерігалось при застосуванні інших медикаментозних засобів [18].

Протиблювотними медикаментозними засобами, що найчастіше використовуються, є: ондансетрон, гранісетрон, метаклопрамід, дроперидол, галоперидол, циклізин, прометазин.

Ондансетрон (2–8 мг/добу), **гранісетрон**, **доласетрон** є антагоністами серотонінових 5HT₃-рецепторів блювотного центру довгастого мозку. Ці препарати ефективні при нудоті, викликаній: метаболічними причинами, опіоїдами, опроміненням/хіміотерапією. Побічними ефектами можуть бути констипація, головний біль. У разі розвитку ниркової недостатності дозу слід знизити.

Дроперидол (0,5–2 мг/добу), **галоперидол** (2–15 мг/добу), а також прохлорперазин (12,5–25 мг/добу) блокують центральні дофамінові D₂-хеморецептори в тригерній зоні. Препарати ефективні при нудоті, викликаній метаболічними причинами, нирковою недостатністю, гіперкальціємією. Побічними ефектами можуть бути екстрапірамідні порушення, тривала седация, дисфорія. При ГКН їх можна використовувати навіть за наявності колік, коли інші засоби протипоказані. Нейролептики можуть бути препаратами першого ряду при повній обструкції кишечника в онкологічних хворих у термінальних стадіях захворювання [19].

Циклізин (50–150 мг/добу), а також прометазин — антагоністи гістамінових, М-холінорецепторів центральної дії. Препарати викликають периферичну М-холінорецепторну блокаду і мають певний антаго-

нізм із прокінетичними ефектами метаклопраміду. Побічними ефектами можуть бути седация, сухість у роті, затримка сечі, запор (констипація).

Дексаметазон (6–10 мг одноразово) усе частіше застосовують періопераційно із метою як профілактики нудоти, так покращення знеболювання. Разом із тим механізм дії кортикостероїдів у запобіганні нудоти та блювання не до кінця вивчений.

Антагоністи нейрокінінових NK₁-рецепторів, такі як апрепітант, фосапрепітант, вестипітант, є найбільш перспективними препаратами, але вони все ще перебувають на заключних фазах клінічних випробувань і в нашій країні поки не зареєстровані.

Метоклопрамід — антагоніст дофамінових D₂-рецепторів, а також серотонінових 5HT₃-рецепторів, при цьому є агоністом серотонінових 5HT₄-рецепторів. Таким чином, препарат справляє як центральний (вплив на зони, що тригерують нудоту і блювання), так і периферичний прокінетичний ефекти. У результаті він покращує евакуацію шлункового вмісту, ефективний при нудоті, викликаній метаболічними причинами, опіоїдами і гіперкальціємією. Його використовують в/в або в/м у дозі 10–20 мг. Побічними ефектами метаклопраміду можуть бути екстрапірамідні порушення, кишкова коліка та діарея. У разі ниркової недостатності його дозу слід знизити. При ГКН препарат можна використовувати, якщо відсутні коліки. Метаклопрамід протипоказаний при повній обструкції кишечника і странгуляційній ГКН.

Комбінація з декількох протиблювотних препаратів показана при неефективності монотерапії.

Висновки

Інтраопераційне і раннє післяопераційне анестезіологічне забезпечення повинно бути спрямованим на підтримку балансу між стабілізацією стану пацієнта і плануванням його якнайшвидшого пробудження для ранньої реабілітації (за принципами і стратегії ERAS). Ключовими аспектами є:

- доповнення загальної анестезії регіонарною (де це можливо);
- використання ефективного моніторингу (гемодинаміки, температури, респіраторної механіки і функції газообміну і т.д.);
- обмеження об'єму інфузії і застосування збалансованих розчинів;
- за потреби корекції АТ — раннє застосування помірних доз вазопресорів;
- розгляд разом із хірургами питання про уникнення інтубації кишечника;
- застосування ефективного післяопераційного знеболювання за рахунок комбінації застосування опіоїдів у рамках пацієнт-контрольованої аналгезії з НПЗЗ та методами регіонарної анестезії/аналгезії;
- розгляд разом із хірургами питання про раннє видалення назоеюнального та/чи назогастрального зондів;
- застосування ефективного післяопераційного контролю нудоти та блювання за рахунок комбінації препаратів, які знижують гастроінтестинальну секрецію, з препаратами, що пригнічують регуляцію блю-

вотного рефлексу в центральній нервовій системі, а також із прокінетиками, що покращують евакуацію шлункового вмісту.

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

Список літератури

1. Lobo D.N., Bostock K.A., Neal K.R. et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002. 359. 1812-1818.
2. Nisanevich V., Felsenstein I., Almogy G. et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology*. 2005. 103. 25-32.
3. Prien T., Backhaus N., Pelster F. et al. Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1990. 2. 317-323.
4. Moraca R.J., Sheldon D.G., Thirlby R.C. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Annals of Surgery*. 2003. 238. 663-673; Bonnet F., Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br. J. Anaesth*. 2005. 95(1). 52-58.
5. Jorgensen H., Fomsgaard J.S., Dirks J. et al. Effect of epidural bupivacaine vs combined epidural bupivacaine and morphine on gastrointestinal function and pain after major gynaecological surgery. *BJA*. 2001. 87. 727-732.
6. Elia N., Lysakowski C., Tramer M.R. 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. 103. 1296-1304.
7. Zushi M., Delaney C.P., Senagore A.J. et al. Randomized controlled trial comparing the controlled rehabilitation with early ambulation and diet pathway versus the controlled rehabilitation with early ambulation and diet with preemptive epidural anesthesia/analgesia after laparotomy and intestinal resection. *American Journal of Surgery*. 2005. 189. 268-272.
8. Leslie J.B., Viscusi E.R., Pergolizzi J.V. Jr, Panchal S.J. Anesthetic Routines: The Anesthesiologist's Role in GI Recovery and Postoperative Ileus. *Adv. Prev. Med*. 2011. 2011. 976904.
9. Turan A., Karamanlioglu B., Memis D. et al. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesthesia and Analgesia*. 2004. 98. 1370-1373.
10. Daniels S., Casson E., Stegmann J.U. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Current Medical Research and Opinion*. 2009. 25. 1551-1561.
11. World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. 2nd ed. Geneva: WHO, 1996.
12. Ripamonti C., Bruera E. Current status of patient-controlled analgesia in cancer patients. *Oncology*. 1997. 11. 373-384.
13. Pothuri B., Montemarano M., Gerardi M. et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with malignant bowel obstruction due to ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol*. 2005. 96. 330-334.
14. Ripamontia C.I., Easson A.M., Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Carla European Journal of Cancer*. 2008. 44. 1105-1115.

15. Ripamonti C., Mercadante S., Groff L. et al. Role of octreotide, scopolamine butylbromide and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction having a nasogastric tube. A prospective, randomized clinical trial. *J. Pain Symptom Manage.* 2000. 19. 23-34.

16. Anthone G.J., Bastidas J.A., Orlande M.S., Yeo C.J. Direct proabsorptive effect of octreotide on ionic transport in the small intestine. *Surgery.* 1990. 108. 1136-1142.

17. Mercadante S., Ferrera P., Villari P., Marrazzo A. Aggressive pharmacological treatment for reversing malignant bowel obstruction. *J. Pain Symptom Manage.* 2004. 28. 412-416; Mercadante S., Kar-

gar J., Nicolosi G. Octreotide may prevent definitive intestinal obstruction. *J. Pain Symptom Manage.* 1997. 13. 352-355.

18. Khoo D., Riley J., Waxman J. Control of emesis in bowel obstruction in terminally ill patients. *The Lancet.* 1992. 339. 375-376.

19. Ripamonti C., Twycross R., Baines M. et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer.* 2001. 9. 223-233.

Отримано/Received 16.01.2021

Рецензовано/Revised 01.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2021 ■

M.M. Pylypenko^{1,2}, M.V. Bondar²

¹ State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Intraoperative anaesthesia, postoperative analgesia and postoperative prevention of nausea and vomiting in case of acute bowel obstruction (clinical lecture)

Abstract. The main efforts during anaesthesia for acute bowel obstruction surgery should be aimed at stabilizing the patient's haemodynamics and compensation of electrolyte disorders that often occur in the preoperative period. Modern devices for monitoring hemodynamics, temperature, respiratory mechanics and gas exchange function should be used extensively. Effective monitoring of these functions and early use of medium doses of vasopressors in arterial hypotension allow stabilizing hemodynamics and limiting the volume of intraoperative fluid infusion. The choice of infusion solutions should be goal-directed and selected according to the type of electrolyte disturbances, but balanced crystalloids solutions should be the choice for baseline infusion. The choice for the anaesthetic drugs should be based on the possibility to promptly awake the patient soon after anaesthesia and for early mobilisation. If possible, general anaesthetic techniques should be complemen-

ted by regional anaesthesia. The issue of avoiding intraoperative intestinal intubation, as well as early removal of nasojejunal and/or nasogastric tubes in the postoperative period should be discussed together with surgeons. Such a tactic often helps reduce the severity of nausea and accelerate postoperative patients' rehabilitation. For effective postoperative control of nausea and vomiting in case of bowel obstruction, it is often necessary to use a combination of drugs that reduce gastrointestinal secretion with drugs that inhibit the central regulation of the vomiting reflex in the central nervous system, as well as with prokinetics that improve the evacuation of gastric contents.

Keywords: acute bowel obstruction; anaesthetic management; postoperative anaesthesia; balanced crystalloids; nasojejunal and nasogastric tube; drugs that inhibit the regulation of the vomit reflex; prokinetics

Порушення серцевого ритму: коли потрібен антиаритмік та який саме?

Актуальною проблемою сучасної кардіології є різноманітні порушення серцевого ритму, які можуть виникати як у молодому, так і в похилому віці. Досвідом щодо доцільності застосування антиаритмічної терапії та її призначення при різних порушеннях серцевого ритму поділилися провідні вітчизняні вчені-аритмологи в межах української фахової школи «Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань» (22–23 жовтня 2020 року).

Чи всі шлуночкові аритмії треба лікувати?

Із цікавою доповіддю виступив співголова Всеукраїнської асоціації аритмологів України, **завідувач відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д.м.н., професор Олег Сергійович Сичов**. Спікер зауважив, що у клінічній практиці досить часто зустрічається такий вид порушення серцевого ритму, як шлуночкова екстрасистоля. Вона може як виникати на тлі кардіальної або екстракардіальної патології, так і бути випадковою знахідкою у практично здорових молодих людей під час запису електрокардіограми (ЕКГ) чи проведення холтеровського моніторингу (ХМ) ЕКГ. Поодинокі шлуночкові екстрасистоли (ШЕ) зазвичай мають функціональний характер, не впливають на фізичну активність пацієнта і не становлять загрози для життя.

Основними причинами виникнення органічних ШЕ є ішемія, інфаркт міокарда (ІМ), гіпертрофія стінок лівого шлуночка (ЛШ), різноманітні види кардіоміопатій тощо. Для систематизації шлуночкових порушень серцевого ритму в осіб із гострим ІМ було розроблено класифікацію В. Lown і М. Wolf (1971). Також добре відома прогностична класифікація шлуночкових аритмій J.T. Bigger (1993), відповідно до якої виділяють безпечні (доброякісні) шлуночкові аритмії, потенційно небезпечні (з імовірним летальним наслідком) і такі, що загрожують життю (злоякісні, летальні). Саме злоякісні шлуночкові аритмії, які виникають на тлі структурного ураження серця, асоційовані з високим ризиком раптової серцевої смерті (РСС). Так, у дослідженні *Bayes de Luna* (1989), у якому аналізували 254 випадки РСС за даними ХМ ЕКГ, у 62 % пацієнтів причиною РСС стала шлуночкова тахікардія (ШТ).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2015), високоефективним методом вторинної профілактики РСС і ШТ є застосування

імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) на тлі оптимальної медикаментозної терапії. Так, імплантація кардіовертера-дефібрилятора рекомендована пацієнтам із задокументованою фібриляцією шлуночків або гемодинамічно непереносимою ШТ. При цьому такі хворі повинні отримувати постійну оптимальну фармакотерапію та мати очікувану тривалість життя із хорошим функціональним статусом більше ніж один рік (I, A). Крім того, ІКД слід встановлювати пацієнтам зі стійкими повторюваними ШТ (але не протягом 48 год після ІМ). Ці хворі також повинні отримувати постійне оптимальне медикаментозне лікування, мати нормальну фракцію викиду (ФВ) ЛШ та очікувану тривалість життя з хорошим функціональним статусом більше як один рік (IIa, C).

Яка ж оптимальна постійна антиаритмічна терапія необхідна для профілактики РСС у разі виникнення життєво небезпечних шлуночкових аритмій? За словами професора, вибір того чи іншого антиаритмічного препарату (ААП) насамперед залежить від ступеня структурного ураження міокарда. Так, відповідно до зазначених рекомендацій ESC, у пацієнтів без органічного ураження серця можна застосовувати ААП ІС класу (флекаїнід, пропafenон, соталол). Вони значно сповільнюють швидкість деполяризації та проведення імпульсу у провідній системі серця, при цьому суттєво не впливають на тривалість потенціалу дії та рефрактерність (Miller et al., 2008).

Слід відзначити, що лікування блокаторами натрієвих каналів (ААП ІС класу) рекомендоване симптомним пацієнтам із ШТ або ШЕ з вихідного тракту ЛШ. Так, з 1984 р. Управління з контролю за якістю продуктів харчування і медикаментів США (FDA) схвалило пероральне призначення флекаїніду для профілактики виникнення ШТ. На відміну від пропafenону флекаїнід (Ліксарит) не має β-блокувальних властивостей, тому за потреби його можна комбіну-

вати з β -блокаторами. При пероральному прийманні флекаїнід (Ліксарит) швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті, а піковий рівень його концентрації у крові досягається через 2–3 год від моменту застосування. У пацієнтів із ШТ препарат призначають по 100 мг двічі на добу. Його максимальна добова доза становить 400 мг. При цьому перед призначенням флекаїніду, через день та через 2–3 дні після початку лікування обов'язковий запис ЕКГ. Збільшення тривалості комплексу QRS > 25 % від вихідного рівня свідчить про необхідність відміни цього ААП, щоб уникнути розвитку проаритмогенного ефекту. За неефективності антиаритмічної терапії та у разі наявності симптомів у пацієнтів із ШТ або шлуночковою екстрасистолією із виносного тракту правого шлуночка рекомендована катетерна абляція (I, B).

Стратегія лікування в осіб із фібриляцією передсердь та супутніми станами

Старша наукова співробітниця відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, к.м.н. Олена Миколаївна Романова розглянула особливості лікувальної тактики у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) та коморбідними станами на прикладі клінічного випадку.

Пацієнт М., 66 років, страждає на артеріальну гіпертензію (АГ) протягом 20 років, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — 18 років та персистуючу форму ФП — протягом 3 років. Постійно приймає комбінацію антигіпертензивних засобів (сартани та антагоністи кальцію), завдяки чому ефективно контролює АТ (130/80 мм рт.ст.). За результатами проведеної ехокардіографії встановлено, що скоротлива функція ЛШ у хворого збережена, функція клапанів серця суттєво не змінена, наявна помірна дилатація правих відділів серця.

Важливо, що у третини пацієнтів із ХОЗЛ можуть розвиватися також шлуночкові порушення ритму, які асоціюються з високим рівнем летальності. У даного пацієнта під час ХМ ЕКГ теж було зафіксовано загрозований, але короткочасний епізод шлуночкової аритмії (пірует-тахікардія).

Як зазначила лекторка, цього року з'явилися нові рекомендації ESC із діагностики й лікування ФП, у яких ХОЗЛ і обструктивне апное сну виділені як окремі причини ФП. Тому всім пацієнтам із вказаною патологією дихальної системи рекомендовано скринінг на виявлення ФП. При цьому обов'язковими є контроль і корекція гіпоксемії та ацидозу, оскільки ці стани обтяжують перебіг як ФП, так і основного захворювання, формуючи порочне коло. Таким чином, виявлення та контроль факторів ризику і супутніх захворювань має бути невід'ємною частиною лікування пацієнтів із ФП.

При виборі ААП для довгострокового контролю ритму в осіб із ФП та ХОЗЛ має значення наявність чи відсутність структурної патології серця. Відповідно до останніх рекомендацій ESC щодо діагностики і лікування ФП, за відсутності органічного ураження серця

як антиаритмічну терапію рекомендовано застосовувати пропафенон, флекаїнід або дронедазон. Оскільки пропафенону властиві β -блокувальні ефекти, його застосування за наявності ХОЗЛ значно обмежене.

Протягом останніх чотирьох років на фармацевтичному ринку України як для довготривалого контролю ритму, так і для медикаментозної кардіоверсії у пацієнтів із ФП позитивно зарекомендував себе ААП Ліксарит (флекаїнід). Зазвичай при ФП його призначають у дозі 100 мг двічі на добу. Якщо протягом трьох місяців утримується синусовий ритм без рецидивів ФП, допускається зниження дози до 50 мг два рази на добу. При цьому необхідно контролювати функцію нирок та визначати швидкість клубочкової фільтрації. Якщо кліренс креатиніну < 50 мл/хв, для тривалого контролю ритму флекаїнід (Ліксарит) призначають у дозі 50 мг двічі на добу.

Якщо на тлі планової протирецидивної антиаритмічної терапії флекаїнідом виникає пароксизм ФП, для відновлення синусового ритму можна використовувати підхід «таблетка в кишені» із застосуванням препарату після перевірки безпеки даної схеми у стаціонарних умовах. Що ж таке навантажувальна доза за стратегією «таблетка в кишені» для флекаїніду? Це застосування 200 мг препарату одноразово, а за умови збереження ФП — повторно у дозі 100 мг через одну годину. Незалежно від того, відновився синусовий ритм чи ні, вечірнє планове приймання 100 мг ААП слід пропустити, оскільки його добова доза не має перевищувати 400 мг.

Як свідчать результати клінічних досліджень, пероральне застосування пропафенону (450–600 мг) та флекаїніду (200–300 мг) за стратегією «таблетка в кишені» в більшості випадків супроводжується безпечним та ефективним відновленням синусового ритму. Зокрема, перехід ФП у тріпотіння передсердь із проведенням у співвідношенні 1 : 1 реєструється тільки в 0,18 % випадків, а відновлення синусового ритму відбувається в 94 % пацієнтів на тлі медикаментозної кардіоверсії пропафеноном або флекаїнідом.

Безумовно, важливим етапом у лікуванні пацієнтів із ФП є оцінка кардіоемболічного ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Треба зауважити, що у нових рекомендаціях ESC з'явилися певні уточнення щодо правильної інтерпретації результатів. Так, наявність симптомної серцевої недостатності із помірно зниженою або збереженою ФВ ЛШ оцінюється в 1 бал, перенесений ішемічний або геморагічний інсульт — у 2 бали. Також були уточнені цільовий рівень АТ (< 120–129/80 мм рт.ст.) для пацієнтів з АГ та ФП. Крім того, зазначено, що цукровий діабет 1-го і 2-го типу є фактором ризику розвитку кардіоемболічного інсульту.

Отже, лікування надшлуночкових та шлуночкових порушень серцевого ритму потребує індивідуального підходу до кожного пацієнта з обов'язковим урахуванням його коморбідної патології та оцінкою всіх факторів ризику.

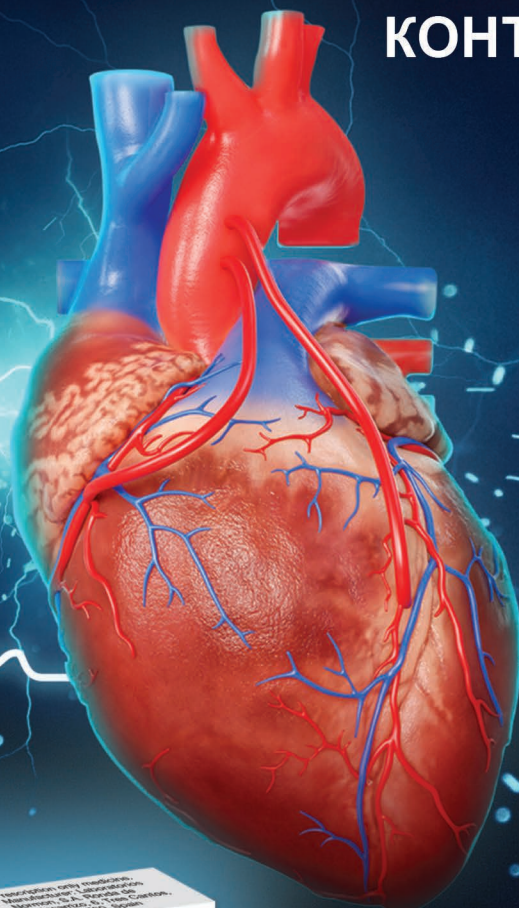
Підготувала Людмила Онищук,
«Здоров'я України» ■

Ліксарит

ЕФЕКТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ

ТА СТАБІЛЬНИЙ

КОНТРОЛЬ РИТМУ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ лікарського засобу ЛІКСАРИТ

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

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення НЧІА/17741/01/01. UA-UCS-IMI-042021-015

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



ГЛІАТИЛІН®



Холіну альфосцерат

Проникає через ГЕБ^{1,2}

Сприяє відновленню функцій ЦНС³

Захищає від інвалідазації⁴

- **ІНСУЛЬТ**^{4,5,6}
- **ЧМТ**⁷
- **ДЕМЕНЦІЯ**^{4,8}



- ✓ **Оригінальний європейський донор ацетилхоліну з доведеною ефективністю^{1,3}**
- ✓ **Проникає через гематоенцефалічний бар'єр^{1,2}**
- ✓ **Має пробуджуючий ефект⁹**
- ✓ **Обов'язковий компонент терапії пацієнтів після інсульту і ЧМТ на всіх етапах реабілітації⁵⁻⁷**
- ✓ **Найбільша доказова база з лікування деменції⁸**

1. Саватеева Т.Н., Якуцени П.П., Лукьянова И.Ю., Афанасьев В.В. «... Структура – функция – терапевтический эффект...» (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинергических веществ). Атмосфера. Нервные болезни. 2011; 27-36.
2. Tayebati S. K. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. J Neurol Sci. 2011 Mar 15;302 (1-2):49-57.
3. Bergamaschi M., Piccolo O. Deacylated phospholipids: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications/Ed. by G. Cveć, F. Paltauf. AOCSS Press, USA 1995: 228-247.
4. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M., Rea R., Traini E. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. Journal of Alzheimer's Disease, vol. 56, no. 2, pp. 805-815, 2017, 26 January 2017.
5. Barbagallo S. G. et al. Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks//An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. 1994; 717: 253-269.
6. Одинак М.М., Вознюк І.А., Пирадов М.А. і соавт. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2010; 4(1): 20-28.
7. Mandat T., Wilk A., Manowicz R., Kozlarski A., Zielinski G., Podgorski J.K. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in craniocerebral injury. Neurol Neurochir Pol., 2003.
8. Parnetti L. et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data// Drugs&Aging. 2001.
9. Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неотложные состояния в неврологии, 2009; 144-147.

УДК 618.31-021.3-06-08-039.71/.72

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230634>Мальцева Л.О.¹, Лісничка В.М.², Кобеляцький Ю.Ю.¹, Казімірова Н.А.²¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна² КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова» ДОР, м. Дніпро, Україна

Вплив додаткової нейропротекції Гліатиліном на перебіг септичного процесу і вираженість енцефалопатії в структурі синдрому поліорганної недостатності

Резюме. *Актуальність.* Сепсис, як реакція організму на інфекцію, включає такий етап розвитку, як синдром поліорганної недостатності (СПОН). Мозкова дисфункція в 70 % випадків є одним з перших симптомів сепсис-асоційованого СПОН, ще до клінічних проявів в інших системах життєзабезпечення. Сепсис-асоційована енцефалопатія — мультифокальне порушення функцій головного мозку за умови наявності інфекції, що супроводжується проявами системного запалення, але без клінічних і лабораторних доказів прямої причетності інфекції до пошкодження головного мозку. Залежно від критеріїв, покладених в основу діагностики, церебральна дисфункція-недостатність може бути виявлена в усіх хворих із сепсисом. Ступінь її вираженості корелює зі зростанням тяжкості септичного процесу. Сепсис-асоційована дисфункція-недостатність може бути незалежним предиктором летального кінця. Тяжкість церебральної дисфункції-недостатності коливається від летаргії і/або дезорієнтації до коми. **Мета:** вивчення впливу терапії відповідно до головних положень «Міжнародного керівництва з інтенсивної терапії сепсису та септичного шоку: 2016» із додатковою нейропротекцією Гліатиліном на перебіг септичного процесу й вираженість енцефалопатії в структурі синдрому поліорганної недостатності. **Матеріали та методи.** За період 2010–2015 рр. нами проведено контрольоване проспективне рандомізоване когортне дослідження на клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» і на базі відділення інтенсивної терапії сепсису КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова» ДОР». У дослідження було включено 22 пацієнти. У всіх хворих було проведено рутинні лабораторні дослідження для визначення рівня клінічних і біохімічних маркерів системного запалення й органних дисфункцій за шкалами SOFA і LIFE. Для оцінки стану свідомості використовували шкалу коми Глазго. Концентрацію цитокінів (фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-1, інтерлейкін-4, інтерферон α) у сироватці крові вивчали імуноферментним методом. Базисна інтенсивна терапія здійснювалася відповідно до основних положень «Міжнародного керівництва з інтенсивної терапії сепсису та септичного шоку: 2016» з додатковим використанням нейропротекторного препарату Гліатиліну (холіну альфосцерат) 1000–3000 мг на добу внутрішньовенно, розчиненого в 0,9% розчині натрію хлориду, протягом 5–10 днів. Дослідження показників проводилося в чотири етапи: на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му добу. **Результати.** Узагальнюючи результати дослідження, можливо сказати, що на 7-му й сьому добу були відсутні клінічні прояви синдрому системної запальної відповіді в понад 75 % хворих; зменшилася тяжкість стану за APACHE II на 72,5 і 74,5 % ($p < 0,001$) і ступінь вираженості синдрому поліорганної недостатності за SOFA в 9 разів ($p < 0,001$) відповідно до етапів дослідження. Церебральна недостатність, оцінена за шкалою коми Глазго, становила 15 балів на 7-му й сьому добу дослідження, що відповідало стану

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

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

Для кореспонденції: Мальцева Людмила Олексіївна, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anest@dsma.dp.ua; контактний тел.: +38 (095)-907-26-46

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

ясної свідомості в понад 75 % хворих. Зазначене спостерігалось на тлі тенденції до збалансованості активності прозапальних і протизапальних ланок цитокінової системи, про що свідчили максимальні значення фактора некрозу пухлини α та інтерферону α на п'яту добу спостереження при зниженні концентрації інтерлейкіну-1 на 55,8 % щодо фону. Прогнозована летальність у пацієнтів другої групи становила 51 %, фактична летальність — 7,5 %. Отже, шляхом проведення даного варіанта інтенсивної терапії вдалося знизити передбачувану летальність на 43,5 %.

Ключові слова: сепсис; сепсис-асоційована енцефалопатія; інтерлейкіни; Гліатилін

Вступ

Сепсис-асоційована енцефалопатія (Sepsis-associated encephalopathy — SAE) — мультифокальне порушення функцій головного мозку за умови наявності інфекції, що супроводжується проявами системного запалення, але без клінічних і лабораторних доказів прямої причетності інфекції до пошкодження головного мозку. Гостре порушення психічного статусу, що проявляється порушенням здатності до концентрації уваги, дезорієнтації мислення, зниженням пам'яті або порушенням рівня свідомості, у тяжких випадках — навіть до коми, — це перші визначальні симптоми SAE. Найбільш часто SAE як прояв церебральної недостатності спостерігається до розвитку органних порушень в інших системах [1]. SAE раніше мало вивчалася, тому епідеміологічні дані значно варіюють залежно від сенсу, вкладеного в це поняття. У хворих із сепсисом SAE зустрічається у 9–70 % випадків. В основному когнітивні порушення й порушення рівня свідомості швидко регресують при ефективному лікуванні основного захворювання. Однак пацієнти, які перенесли тяжкий сепсис, часто мають когнітивні порушення, порушення у сфері поведінки, що зберігаються протягом багатьох років і можуть бути необоротними. Смертність у пацієнтів із SAE залишається високою, а тяжкість проявів корелює з тяжкістю септичного процесу. SAE може бути незалежним предиктором летальності [2–4].

Мета дослідження: вивчення впливу терапії відповідно до головних положень «Міжнародного керівництва з інтенсивної терапії сепсису та септичного шоку: 2016» із додатковою нейропротекцією Гліатиліном на перебіг септичного процесу й вираженість енцефалопатії в структурі синдрому поліорганної недостатності.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети в клініці анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (директор клініки — д.м.н., професор Ю.Ю. Кобеляцький) на базі КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова (головний лікар — д.м.н., професор С.А. Риженко) у відділенні інтенсивної терапії для хворих із гнійно-септичною патологією (завідуючий відділенням — В.М. Лісничка) за період 2010–2015 роки проведено дане клінічне дослідження. Тип дослідження: контрольоване проспективне рандомізоване когортне дослідження, проведене для виявлення критеріїв діагностики й оптимізації інтенсивної терапії сепсис-асоційованої енцефалопатії. Робота відповідає II фазі

клінічних випробувань лікувальних методів відповідно до рекомендацій Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації для проведення біомедичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження. Протокол дослідження затверджений регіональним комітетом з етики (протокол засідання комітету з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» № 5 від 01.04.2013). Критерії включення в дослідження: чоловіки й жінки віком від 18 до 60 років з тяжким сепсисом і септичним шоком; наявність проявів синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), обумовленого інфекцією, за визначенням погоджувальної комісії із сепсису й міжнародної конференції з визначення сепсису 2001 року SCCM/ESISM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference; наявність вогнища інфекції, виявленого за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методів діагностики; наявність церебральної дисфункції або недостатності; наявність інформованої згоди пацієнта або його законного представника.

Критерії виключення з дослідження: наявність клінічних, лабораторних або інструментальних доказів причетності інфекційного агента до пошкодження головного мозку; наявність клінічних, лабораторних або інструментальних доказів іншої природи когнітивних порушень; оцінка тяжкості стану пацієнта за шкалою APACHE II понад 30 балів; наявність хронічних захворювань у стадії декомпенсації; наявність ВІЛ-інфекції; наявність психічних захворювань; вагітні жінки та жінки, які дотримуються грудного вигодовування; відома або підозрювана чутливість до препаратів і їх складників, що можуть бути використані; порушення протоколу дослідження.

Демографічні й основні клінічні характеристики пацієнтів ($n = 22$) можна подати таким чином: стать (чоловіки/жінки) — 11/11; вік — $42,3 \pm 7,2$ року; середня маса тіла: чоловіки — $66,0 \pm 12,4$ кг, жінки — $67,4 \pm 11,7$ кг; локалізація септичного вогнища: черевна порожнина — 11; грудна порожнина — 2; органи сечовидільної системи — 0; м'які тканини скелета — 5; серце, великі судини — 1; множинні вогнища — 3; хірургічні втручання проводились у 86,4 % пацієнтів. Супутні захворювання: цукровий діабет — 5; ожиріння — 4; аліментарне виснаження — 1; гіпертонічна хвороба — 5; ішемічна хвороба серця — 8; онкологічні захворювання — 1; хвороби нирок — 2. Інвазивні процедури: інтубація трахеї — 18; МВЛ — 18; дренивання вогнищ інфекції — 19; бронхоскопія — 4; фіброгастродуоденоскопія — 1; назогастральний зонд — 11; люмбальна пункція — 2.

Оцінка ступеня тяжкості пацієнта й прогнозування летальності проводилися за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), що прийнята Європейським товариством з інтенсивної терапії (European Society of Intensive Care Medicine — ESICM) за погодженням з робочою групою з проблем сепсису, з інтерпретацією результатів за J. Vincet et al., 1998. Додатково використовувалась шкала гастроінтестинальної недостатності LIFE (Lausanne Intestinal Failure Estimation). Для оцінки порушення свідомості використовувалась шкала Глазго (Glasgo Coma Scale — GCS). Концентрацію цитокінів: фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкінів 1, 4 (IL-1, IL-4), інтерферону альфа (IFN- α) у сироватці крові вивчали імуноферментним методом (ELISA) в роботизованій лабораторії Biomek-2000 фірми Beckman (США) з реактивами Immunotech (Австралія).

Базисна інтенсивна терапія здійснювалася відповідно до основних положень «Міжнародного керівництва з інтенсивної терапії сепсису та септичного шоку: 2016» з додатковим використанням нейропротекторного препарату Гліатиліну (холіну альфосцерат) 1000–3000 мг на добу внутрішньовенно, розчиненого в 0,9% розчині натрію хлориду, протягом 5–10 днів. Дослідження показників проводилося в чотири етапи: на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му добу.

Найважливішою особливістю Гліатиліну є легке проникнення через гематоенцефалічний бар'єр як при парентеральному, так і при пероральному шляху

введення. При надходженні в мозок він розщеплюється на дві молекули — холін і гліцерофосфат, що визначають фармакологічні властивості Гліатиліну [5, 6]. Холін, як відомо, є безпосереднім попередником ацетилхоліну в процесі його біосинтезу. Тому введення Гліатиліну чинить пряму стимулюючу дію на холинергічну передачу в центральній нервовій системі за рахунок збільшення утворення ацетилхоліну, а також його везикулярний транспорт у пресинаптичних терміналях і вивільнення в синаптичну щілину. Отже, Гліатилін активує всі ланки пресинаптичного етапу холинергічної нейромедіації, причому більш виражено, ніж інші препарати холинергічного типу дії — лецитин або цитиколін. Під впливом Гліатиліну везикулярний транспорт активувався в значно більшій кількості регіонів головного мозку (фронтальна кора, стріатум, мозочок), ніж при введенні цитиколіну (тільки в стріатумі) [6]. У підсумку поєднання селективності й комплексності впливу Гліатиліну на холинергічні процеси є найважливішою стороною дії даного препарату як нейропротектора й активатора когнітивних функцій.

Результати та обговорення

Аналіз показників оцінки тяжкості септичного процесу й вираженості поліорганної недостатності за шкалами GCS, APACHE II і SOFA в динаміці спостереження дозволив встановити такі закономірності (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка показників GCS, APACHE II, SOFA у пацієнтів

Досліджувані показники	Статистичні величини	Етапи дослідження			
		1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
GCS, бали	n	22	22	22	16
	Мін. — макс.	3–15	9–15	3–15	3–15
	Me	13,0	15,0	15,0	15,0
	[25 %; 75 %]	[12,0; 15,0]	[13,0; 15,0]	[15,0; 15,0]	[15,0; 15,0]
	p*	–	0,014	0,030	0,017
	p ₁ *	–	0,014	0,988	0,724
APACHE II, бали	n	22	22	22	16
	Мін. — макс.	14–44	2–29	0–39	5–36
	Me	25,5	11,0	7,0	6,5
	[25 %; 75 %]	[20,0; 29,0]	[7,0; 17,0]	[5,0; 8,0]	[5,0; 7,0]
	p*	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	p ₁ *	–	< 0,001	0,044	0,589
SOFA, бали	n	22	22	22	16
	Мін. — макс.	3–15	1–9	0–14	0–11
	Me	9,0	2,5	1,0	1,0
	[25 %; 75 %]	[7,0; 11,0]	[2,0; 4,0]	[0,0; 5,0]	[0,0; 5,0]
	p*	–	< 0,001	< 0,001	0,001
	p ₁ *	–	< 0,001	0,017	0,963

Примітка: * — рівні значимості відмінностей: p — порівняно з 1-ю добою; p₁ — порівняно з попереднім етапом (U-критерій).

Таблиця 2. Динаміка показників системної запальної відповіді в пацієнтів

Досліджувані показники	Статистичні величини	Етапи дослідження			
		1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
t, °C	n	22	22	22	16
	Мін. — макс.	35,3–39,8	35,0–39,9	35,0–40,3	36,6–39,3
	M ± m	37,7 ± 0,3	37,6 ± 0,2	37,3 ± 0,3	37,2 ± 0,3
	95% ДІ	37,0–38,4	37,1–38,1	36,7–37,8	36,6–37,8
	p*	–	0,398	0,180	0,246
	p ₁ *	–	0,398	0,188	0,819
	> 38 °C або < 36 °C, n/%	20/90,9	9/40,9 [#]	5/22,7 [#]	2/12,5 [#]
ЧСС, хв ⁻¹	n	22	22	22	16
	Мін. — макс.	80,0–148,0	80,0–138,0	78,0–136,0	78,0–136,0
	M ± m	112,9 ± 3,3	103,7 ± 3,0	96,6 ± 3,6	95,5 ± 4,3
	95% ДІ	106,0–119,8	97,7–109,7	89,1–104,1	86,4–104,6
	p*	–	0,050	0,002	0,002
	p ₁ *	–	0,050	0,137	0,801
	> 90 хв ⁻¹ , n/%	20/90,9	17/77,3	12/54,5 [#]	9/56,3 [#]
ЧДР, хв ⁻¹	n	16	18	18	14
	Мін. — макс.	24,0–32,0	8,6–30,0	14,0–26,0	16,0–24,0
	M ± m	27,38 ± 0,63	20,90 ± 1,18	18,17 ± 0,78	18,21 ± 0,73
	95% ДІ	26,04–28,71	18,40–23,40	16,53–19,80	16,64–19,79
	p*	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	p ₁ *	–	< 0,001	0,025	0,774
	> 20 хв ⁻¹ , n/%	16/72,7	8/36,4 [#]	3/13,6 [#]	2/12,5 [#]
ШВЛ	n/%	6/27,3	4/18,2	4/18,2	2/12,5
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л > 12	n	22	22	22	16
	Мін. — макс.	6,2–50,0	4,9–47,0	4,6–22,7	4,9–22,7
	M ± m	18,30 ± 1,16	13,71 ± 1,91	10,52 ± 0,96	10,94 ± 1,22
	95% ДІ	15,88–20,72	9,73–17,68	8,53–12,51	8,35–13,54
	p*	–	0,046	< 0,001	< 0,001
	p ₁ *	–	0,046	0,159	0,790
	> 12 × 10 ⁹ /л або < 4 × 10 ⁹ /л, n/%	15/68,2	9/40,9	5/22,7 [#]	4/25,0 [#]
Юні форми лейкоцитів, %	n	21	22	21	16
	Мін. — макс.	2–35	0–26	1–24	1–23
	Me	17,0	7,0	6,0	6,0
	[25 %; 75 %]	[5,0; 23,0]	[4,0; 11,0]	[5,0; 10,0]	[4,5; 9,5]
	p*	–	0,042	0,044	0,041
	p ₁ *	–	0,042	0,884	0,913
	> 10 %, n/%	12/57,1	8/36,4	5/23,8 [#]	3/18,8 [#]

Примітки: * — рівні значимості відмінностей: p — порівняно з 1-ю добою; p₁ — порівняно з попереднім етапом (U-критерій); # — p < 0,05; ## — p < 0,01 порівняно з 1-ю добою (χ²).

Вихідна оцінка неврологічного статусу пацієнтів за шкалою GCS у середньому становила 13,0 [12,0; 15,0] бала, що при інтерпретації відповідало критеріям проміжку «глибоке оглушення — ясна свідомість». Починаючи вже з третьої доби інтенсивної терапії відмічалося вірогідне збільшення кількості балів за GCS до 15,0 [13,0; 15,0], тобто на 15,4 % порівняно з першою добою ($p < 0,05$). На цей період неврологічний статус більшості хворих (72,7 %) характеризувався ясною свідомістю. До п'ятої доби кількість таких пацієнтів зросла до 77,3 % (17 з 22), 4 (18,2 %) перебували в стані коми, один — у стані глибокого оглушення. На сьому добу вищезазначені тенденції збереглися — 13 із 16 пацієнтів (81,3 %) мали оцінку GCS у 15 балів, 2 (12,5 %) перебували в стані коми, один — у стані помірного оглушення.

Середня кількість балів за системою АРАСНЕ II початково становила 25,5 [20,0; 29,0], а передбачувана летальність за сумою балів — 51 %. На третю добу

АРАСНЕ II характеризувалася суттєвим зменшенням кількості балів до 11,0 [7,0; 17,0], тобто на 56,9 % ($p < 0,001$), зі зниженням передбачуваної летальності до 11 %. На п'яту добу тенденція до зниження кількості балів, що намітилася на третю добу, тривала, у результаті їх величини становили 63,6 % від третьої доби ($p < 0,05$) і 27,5 % від фону ($p < 0,001$). На сьому добу кількість балів АРАСНЕ II мала мінімальне значення за весь час проведення дослідження — 6,5 [5,0; 7,0] і становила 25,5 % від початкового рівня ($p < 0,001$).

Об'єктивна оцінка органної недостатності за SOFA на першу добу госпіталізації становила 9,0 [7,0; 11,0] бала, що вказувало на виражені порушення основних систем життєзабезпечення, що передбачало летальний кінець у 69 % випадків. На тлі інтенсивної терапії відбувалось суттєве зменшення бальної оцінки — до 2,5 [2,0; 4,0] бала, тобто на 72,2 % на третю добу ($p < 0,001$) і до 1,0 [0,0; 5,0] бала — на п'яту й сьому добу спостере-

Таблиця 3. Динаміка концентрації цитокінів у пацієнтів

Досліджувані показники	Статистичні величини	Етапи дослідження			
		1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
TNF- α , пг/мл	n	19	18	10	6
	Мін. — макс.	1,3–84,1	8,2–103,6	0,4–141,1	0,4–141,1
	Me	39,8	32,4	44,9	44,9
	[25 %; 75 %]	[12,0; 55,7]	[16,5; 62,9]	[12,2; 60,0]	[34,5; 78,3]
	p*	–	0,553	0,613	0,426
	p ₁ *	–	0,553	0,829	0,785
IL-1, пг/мл	n	19	18	10	6
	Мін. — макс.	0,0–24,4	0,67–19,3	2,0–17,6	2,8–17,6
	Me	10,30	9,18	4,55	5,55
	[25 %; 75 %]	[4,10; 15,80]	[3,30; 16,30]	[2,80; 7,40]	[4,27; 7,40]
	p*	–	0,761	0,161	0,390
	p ₁ *	–	0,761	0,230	0,663
IL-4, пг/мл	n	19	18	10	6
	Мін. — макс.	0,10–25,23	0,03–15,80	0,04–39,4	0,04–39,4
	Me	2,70	1,51	1,40	1,66
	[25 %; 75 %]	[0,95; 9,33]	[0,40; 6,90]	[0,51; 7,40]	[0,23; 15,80]
	p*	–	0,202	0,491	0,726
	p ₁ *	–	0,202	0,666	0,870
IFN- α , пг/мл	n	19	18	10	6
	Мін. — макс.	0,04–107,3	0,06–25,7	5,4–47,3	6,8–29,0
	Me	13,50	12,45	17,10	13,95
	[25 %; 75 %]	[9,10; 18,30]	[7,80; 24,80]	[10,90; 25,40]	[9,70; 25,40]
	p*	–	0,820	0,169	0,633
	p ₁ *	–	0,820	0,195	0,663

Примітка: * — рівні значимості відмінностей: p — порівняно з 1-ю добою; p₁ — порівняно з попереднім етапом (U-критерій).

ження ($p < 0,001$). Тобто прогнозований ризик летального кінця зменшився до 22 % на третю добу і до 9 % у наступні дні.

При надходженні до стаціонару системна запальна реакція характеризувалася наявністю наступних п'яти клінічних ознак: температура тіла понад 38°C або нижче за 36°C — у 20 (90,9 %) пацієнтів, частота серцевих скорочень (ЧСС) понад 90 ударів за хвилину — у 20 (90,9 %), частота дихальних рухів (ЧДР) понад 20 за хвилину — у 16 (72,7 %), кількість лейкоцитів понад $12 \times 10^9/\text{л}$ або менше за $4 \times 10^9/\text{л}$ — у 15 (68,2 %), кількість незрілих форм лейкоцитів понад 10 % — у 12 (57,1 %) хворих. На третю добу дослідження відмічалось вірогідне зменшення середніх показників ЧСС (на 8,1 %; $p < 0,05$), ЧДР (на 23,7 %; $p < 0,001$), кількості лейкоцитів (на 25,1 %; $p < 0,05$) і юних форм (на 58,8 %; $p < 0,05$) порівняно з початком дослідження. Водночас підвищення ЧСС і кількості лейкоцитів у понад 40 % хворих продовжувало свідчити про наявність системного запалення. На п'яту добу дослідження середні показники знизилися порівняно з першою добою: температура — на 1,1 % ($p > 0,05$), ЧСС — на 14,4 % ($p < 0,01$), ЧДР — на 33,6 % ($p < 0,001$), лейкоцити — на 42,5 % ($p < 0,001$), юні форми — на 64,7 % ($p < 0,05$) і в більшості випадків досягли рівня нормальних значень. Значення показників сьомої доби несуттєво відрізнялися від показників п'ятої доби ($p > 0,05$), тобто на п'яту й сьо-

му добу були відсутні прояви синдрому системної запальної відповіді в понад 75 % хворих (табл. 2). Аналіз динаміки концентрації цитокінів у пацієнтів II групи, поданий у табл. 3, показав їх високу варіабельність на всіх етапах дослідження. Уміст TNF- α у крові пацієнтів коливався в межах від 0,4 пг/мл до 141,1 пг/мл, а медіана дорівнювала 39,8 пг/мл на початку інтенсивної терапії з поступовим збільшенням до 44,9 пг/мл на п'яту й сьому добу дослідження ($p > 0,05$).

Динаміка рівня IL-1, навпаки, була зворотною — середній показник на третю добу зменшився на 10,9 % щодо фону ($p > 0,05$), на п'яту добу — на 55,8 % ($p > 0,05$), на сьому добу вміст IL-1 становив 53,9 % від початкового рівня ($p > 0,05$). Відсутність статистично значимих відмінностей у динаміці середніх показників пов'язана з великою варіабельністю даних. Аналогічні тенденції були простежені в динаміці щодо протизапального цитокіну IL-4: на третю добу середній показник знизився порівняно з фоном на 44,1 %, на п'яту добу — на 48,1 %, на сьому — на 38,5 % ($p > 0,05$).

Максимальний рівень IFN- α у крові пацієнтів II групи зафіксований на п'яту добу інтенсивної терапії — 17,10 [10,90; 25,40] пг/мл, він перевищував початкове значення на 26,7 % ($p > 0,05$).

Аналіз концентрацій імуноглобулінів класу А, М і G у крові пацієнтів II клінічної групи на початку лікування показав підвищені порівняно з нормою рівні IgA

Таблиця 4. Динаміка концентрації імуноглобулінів у пацієнтів

Досліджувані показники	Статистичні величини	Етапи дослідження			
		1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
IgA, г/мл	n	20	18	10	6
	Мін. — макс.	1,34–8,54	1,39–4,80	1,61–5,70	1,61–4,70
	Me	2,75	3,53	4,15	3,90
	[25 %; 75 %]	[1,83; 3,49]	[1,73; 4,16]	[3,12; 4,70]	[3,12; 4,25]
	p^*	–	0,438	0,129	0,341
	p_1^*	–	0,438	0,164	0,580
IgM, г/мл	n	20	18	10	6
	Мін. — макс.	1,53–18,5	1,20–18,10	0,97–15,30	0,97–10,80
	Me	2,04	5,85	3,60	1,54
	[25 %; 75 %]	[1,73; 6,90]	[1,83; 14,90]	[1,51; 10,80]	[1,48; 5,40]
	p^*	–	0,292	0,582	0,063
	p_1^*	–	0,292	0,280	0,327
IgG, г/мл	n	20	18	10	6
	Мін. — макс.	1,36–17,90	1,40–19,40	1,50–19,40	2,17–19,40
	Me	12,95	11,40	10,35	10,35
	[25 %; 75 %]	[9,65; 15,45]	[2,20; 15,70]	[2,17; 11,90]	[9,16; 11,90]
	p^*	–	0,492	0,202	0,411
	p_1^*	–	0,492	0,280	0,744

Примітка: * — рівні значимості відмінностей: p — порівняно з 1-ю добою; p_1 — порівняно з попереднім етапом (U-критерій).

у 4 з 20 пацієнтів (20 %), IgM — у 9 (45 %), IgG — у 4 (20 %) хворих. Середній рівень IgA становив 2,75 [1,83; 3,49] г/мл, IgM — 2,04 [1,73; 6,90] г/мл, IgG — 12,95 [9,65; 15,45] г/мл (табл. 4).

У динаміці дослідження відзначена тенденція ($p > 0,05$) до поступового зростання концентрації IgA відносно початкового рівня: до третьої доби — на 28,4 %, до п'ятої — на 50,9 %, до сьомої — на 41,8 %. Середня концентрація IgM у крові пацієнтів II групи зросла щодо фону в 2,9 раза на третю добу ($p > 0,05$) і в 1,8 раза — на п'яту добу ($p > 0,05$) з коливаннями показника в широких межах — від 0,97 г/мл до 18,10 г/мл. Для IgG було характерне зниження його рівня щодо фону на 12,0 і 20,1 % на третю і п'яту добу відповідно ($p > 0,05$).

Висновки

Узагальнюючи результати дослідження, можливо сказати, що на п'яту й сьому добу були відсутні клінічні прояви синдрому системної запальної відповіді в понад 75 % хворих; зменшилася тяжкість стану за АРАСНЕ II на 72,5 і 74,5 % ($p < 0,001$) і ступеня вираженості синдрому поліорганної недостатності за SOFA в 9 разів ($p < 0,001$) відповідно до етапів дослідження. Церебральна недостатність, оцінена за GCS, становила 15 [15,0; 15,0] балів до п'ятої і сьомої доби дослідження, що відповідало стану ясної свідомості в понад 75 % хворих. Зазначене спостерігалось на тлі тенденції до збалансованості активності прозапальних і протизапальних ланок цитокінової системи, про що свідчили максимальні значення TNF- α і IFN- α на п'яту добу спостереження при зниженні концентрації IL-1 на 55,8 % щодо фону.

Прогнозована летальність у пацієнтів другої групи становила 51 %, фактична летальність — 7,5 %. Отже, проведенням даного варіанта інтенсивної терапії вдалося знизити передбачувану летальність на 43,5 %.

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

Список літератури

1. Coopersmith C.M., De Backer D., Deutschman C.S., Ferrer R. et al. *Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Sepsis and Septic Shock*. *Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 46. P. 1334-1356.
2. Мальцева Л.А., Кобеляцкий Ю.Ю., Мосенцев Н.Ф. и др. *Сепсис-ассоциированная энцефалопатия: Монография*. Днепропетровск: Лизунов пресс, 2016. 199 с.
3. Szatmari S., Vegh T., Csomos A. et al. *Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test*. *Crit. Care*. 2010. № 14. P. 50-56.
4. Wilson J.X., Young G.B. *Sepsis-associated encephalopathy: evolving concept*. *Can. J. Neurol. Sci.* 2003. № 30. P. 98-105.
5. Афанасьев В.В., Румянцев С.А., Ступин В.А. и др. *Комплексная нейроцитопротекция в аспекте фармакодинамики*. *Журн. неврол. им. Н.Б. Маньковского*. 2017. Т. 5. № 3-4. С. 13-27.
6. Tayebati S.K., Tomassoni D., Di Stefano A. et al. *Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat*. *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 302. P. 49-57.

Отримано/Received 14.01.2021

Рецензовано/Revised 02.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2021 ■

L.O. Maltseva¹, V.M. Lisnych², Yu.Yu.Kobelatsky¹, N.A. Kazimirova²

¹ State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

² Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Effect of additional neuroprotection with Gliatilin on the course of the septic process and the severity of encephalopathy in the structure of multiple organ dysfunction syndrome

Abstract. Background. Sepsis as the response to an infection includes such a developmental stage as multiple organ dysfunction syndrome. In 70 % of cases, cerebral dysfunction is one of the first symptoms of sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome before clinical manifestations in other life support systems. Sepsis-associated encephalopathy is a multifocal dysfunction of the brain in the presence of an infection, accompanied by manifestations of systemic inflammation, but without clinical and laboratory evidence of a direct involvement of the infection in brain damage. Depending on the criteria on which the diagnosis is based, cerebral dysfunction-insufficiency can be detected in all patients with sepsis. The degree of its severity correlates with an increase in the severity of the septic process. Sepsis-associated dysfunction-failure may be an independent predictor of mortality. The severity of cerebral dysfunction-failure ranges from lethargy and/or disorientation to coma. The purpose was to study the effect of the main provisions of the International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 with additional neuroprotection with Gliatilin on the course of the septic process and the severity of encephalopathy in the structure of multiple or-

gan dysfunction syndrome. **Materials and methods.** In 2010–2015, we conducted a controlled prospective randomized cohort study at the clinical base of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" and the Department of Intensive Care of Sepsis at Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital. The study included 22 patients. All of them underwent routine laboratory tests to determine the level of clinical and biochemical markers of systemic inflammation and organ dysfunction according to the Sequential Organ Failure Assessment score and Lausanne Intestinal Failure Estimation. The Glasgow Coma Scale was used to assess the level of consciousness. The concentration of cytokines (tumor necrosis factor α , interleukins 1, 4, interferon α) in the blood serum was studied by the enzyme immunoassay. Basic intensive care was carried out using the main provisions of the International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 with the additional use of the neuroprotective drug Gliatilin (choline alfoscerate) — 1,000–3,000 mg/day, which is dissolved in 0.9% sodium chloride solution, for 5–10 days. The study of indicators was carried out in four

stages, on days 1, 3, 5, 7. **Results.** Summarizing the results of the study, we can say that on the fifth and seventh days, there were no clinical manifestations of the systemic inflammatory response syndrome in more than 75 % of patients; the severity of the condition according to Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II system decreased by 72.5 and 74.5 % ($p < 0.001$) and the severity of the syndrome of multiple organ failure according to Sequential Organ Failure Assessment score decreased 9 times ($p < 0.001$), according to the stages of the study. Cerebral insufficiency assessed by the Glasgow Coma Scale was 15 points on the fifth and seventh days of the study, which corresponded to the level of clear con-

sciousness in more than 75 % of patients. The above was observed against the background of a trend towards balanced activity of pro-inflammatory and anti-inflammatory links of the cytokine system, as evidenced by the maximum levels of tumor necrosis factor α and interferon α on the fifth day of observation with a decrease in the concentration of interleukin 1 by 55.8 % compared to baseline. The predicted mortality in patients of the second group was 51 %, the actual mortality was 7.5 %. So, carrying out this intensive care helped reduce the estimated mortality by 43.5 %.

Keywords: sepsis; sepsis-associated encephalopathy; interleukins; Gliatilin

Мальцева Л.А.¹, Лисничая В.Н.², Кобеляцкий Ю.Ю.¹, Казимирова Н.А.²

¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

² КП «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» ДООС, г. Днепр, Украина

Влияние дополнительной нейропротекции Глиатилином на течение септического процесса и выраженность энцефалопатии в структуре синдрома полиорганной недостаточности

Резюме. Актуальность. Сепсис, как реакция организма на инфекцию, включает такой этап развития, как синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Мозговая дисфункция в 70 % случаев является одним из первых симптомов сепсис-ассоциированного СПОН, еще до клинических проявлений в других системах жизнеобеспечения. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия — мультифокальное нарушение функции головного мозга при наличии инфекции, сопровождающееся проявлениями системного воспаления, но без клинических и лабораторных доказательств прямой причастности инфекции к повреждению головного мозга. В зависимости от критериев, которые положены в основу диагностики, церебральная дисфункция-недостаточность может быть выявлена у всех больных с сепсисом. Степень ее выраженности коррелирует с ростом тяжести септического процесса. Сепсис-ассоциированная дисфункция-недостаточность может быть независимым предиктором летального исхода. Тяжесть церебральной дисфункции-недостаточности колеблется от летаргии и/или дезориентации до комы. **Цель:** изучение влияния терапии в соответствии с основными положениями «Международного руководства по интенсивной терапии сепсиса и септического шока: 2016» с дополнительной нейропротекцией Глиатилином на течение септического процесса и выраженность энцефалопатии в структуре синдрома полиорганной недостаточности. **Материалы и методы.** За период 2010–2015 гг. нами проведено контролируемое проспективное рандомизированное когортное исследование на клинической базе кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» и на базе отделения интенсивной терапии сепсиса КП «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» ДООС. В исследование были включены 22 пациента. У всех больных были проведены рутинные лабораторные исследования для определения уровня клинических и биохимических маркеров системного воспаления и

органных дисфункций по шкалам SOFA и LIFE. Для оценки уровня сознания использовали шкалу комы Глазго. Концентрацию цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1, интерлейкин-4, интерферон α) в сыворотке крови изучали иммуноферментным методом. Базовая интенсивная терапия осуществлялась исходя из позиций основных положений «Международного руководства по интенсивной терапии сепсиса и септического шока: 2016» с дополнительным использованием нейропротекторного препарата Глиатилина (холина альфосцерата) 1000–3000 мг в сутки, растворенного в 0,9% растворе натрия хлорида, в течение 5–10 дней. Исследование показателей проводилось в четыре этапа: на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е сутки. **Результаты.** Обобщая результаты исследования, можно сказать, что на пятые и седьмые сутки отсутствовали клинические проявления синдрома системного воспалительного ответа у более чем 75 % больных; уменьшилась тяжесть состояния по АРАСНЕ II на 72,5 и 74,5 % ($p < 0,001$) и степень выраженности синдрома полиорганной недостаточности по SOFA в 9 раз ($p < 0,001$) соответственно этапам исследования. Церебральная недостаточность, оцененная по шкале комы Глазго, составила 15 баллов на пятые и седьмые сутки исследования, что соответствовало уровню ясного сознания у более чем 75 % больных. Вышесказанное наблюдалось на фоне тенденции к сбалансированности активности провоспалительных и противовоспалительных звеньев цитокиновой системы, о чем свидетельствовали максимальные значения фактора некроза опухоли α и интерферона α на пятые сутки наблюдения при снижении концентрации интерлейкина-1 на 55,8 % по отношению к фону. Прогнозируемая летальность у пациентов второй группы составила 51 %, фактическая летальность — 7,5 %. Таким образом, проведением данного варианта интенсивной терапии удалось снизить предполагаемую летальность на 43,5 %.

Ключевые слова: сепсис; сепсис-ассоциированная энцефалопатия; интерлейкины; Глиатилин

УДК 616.6-089.819-089.5]-042.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230636>Овсієнко Т.В.^{1,2}, Бондар М.В.¹, Лоскутов О.А.¹¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ, Україна

Вплив малоопіодної анестезії на частоту виникнення післяопераційної нудоти та блювання при проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках

Резюме. Актуальність. Проблема післяопераційної нудоти і блювання протягом тривалого часу привертає увагу фахівців різних галузей хірургії та анестезіології і на сьогодні не втратила своєї актуальності, будучи предметом активного обговорення у вітчизняній і зарубіжній літературі. Вона може стати самостійною причиною виникнення досить серйозних ускладнень післяопераційного періоду. **Мета:** навести результати власного дослідження використання мультимодальної малоопіодної анестезії як одного зі способів профілактики післяопераційної нудоти та блювання під час анестезіологічного забезпечення лапароскопічних оперативних втручань на нирках. **Матеріали та методи.** В дослідженні взяли участь 50 пацієнтів, яким були виконані лапароскопічні операції на нирках. Для порівняння частоти виникнення післяопераційної нудоти та блювання пацієнти були розподілені на три групи довільним методом. У групі 1 (контрольна) використовувалась мультимодальна загальна анестезія зі стандартними дозами опіоїдів, у групі 2 — мультимодальна малоопіодна загальна анестезія з лідокаїном, у групі 3 — мультимодальна малоопіодна анестезія з дексметомідіном. **Результати.** Сумарна середня доза фентанілу, що була використана упродовж всього часу анестезії в контрольній групі, становила $373,3 \pm 50,8$ мкг ($4,34$ мкг/кг/год). Сумарна середня доза фентанілу, що була використана упродовж всього часу анестезії у групі 2, становила $217,39 \pm 49,10$ мкг ($1,76$ мкг/кг/год). Сумарна середня доза фентанілу, що була використана упродовж всього часу анестезії, у групі 3 становила $308,33 \pm 51,49$ мкг ($2,44$ мкг/кг/год). У групі 1 блювання в післяопераційному періоді виникло в 4 пацієнтів із 15 (26,7 % випадків), у групі 2 — в 4 пацієнтів із 23 прооперованих (17,4 % випадків), у групі 3 — в 1 пацієнта з 12 (8,3 % випадків). **Висновки.** В результаті порівняння частоти виникнення післяопераційної нудоти та блювання у хворих дослідних груп було встановлено, що зменшення дози періопераційного використання опіоїдів сприяє зменшенню частоти розвитку цього ускладнення, що підвищує безпеку анестезіологічного забезпечення, значно полегшує та пришвидшує реабілітацію хворих після лапароскопічного оперативного втручання на нирках.

Ключові слова: післяопераційна нудота та блювання; мультимодальна малоопіодна анестезія; лапароскопічні оперативні втручання

Наукова робота проведена у рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», номер державної реєстрації 0119U101724.

Вступ

Проблема післяопераційної нудоти і блювання (ПОНБ) протягом тривалого часу привертає увагу фахівців різних галузей хірургії та анестезіології і на сьогодні не втратила своєї актуальності, будучи предметом активного обговорення у вітчизняній і зарубіжній

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

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

Для кореспонденції: Овсієнко Тетяна Вікторівна, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: ovtetvik@gmail.com; контактний тел. +38 (063) 35-56-092.

For correspondence: Tetiana Ovsienko, post-graduate student at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ovtetvik@gmail.com, contact tel. +38 (063) 35-56-092.

літературі. Тому в даній статті наведені власний досвід профілактики синдрому ПОНБ і принципи його профілактики та лікування.

У приблизно 80 % прооперованих пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді відзначаються симптоми нудоти і блювання [1]. За даними С.С. Arfel і співавт., ПОНБ є поширеними ускладненнями в пацієнтів після лапароскопічних хірургічних втручань [2]. Крім того, ПОНБ може стати самостійною причиною виникнення досить серйозних ускладнень післяопераційного періоду, таких як аспірація шлункового вмісту в дихальні шляхи, гемодинамічні розлади в пацієнтів зі скомпрометованою серцево-судинною системою, неспроможність хірургічних швів, кровотеча, дегідратація та порушення електролітного балансу, що в кінцевому результаті може призвести до подовження терміну їх госпіталізації та подорожчання лікування [3]. Тільки в США на усунення та лікування подібних ускладнень щорічно витрачається кілька сотень мільйонів доларів [1], що є важким матеріальним тягарем для системи охорони здоров'я в усьому світі.

Мета дослідження: оцінити ефективність використання мультимодальної малоопіодної загальної анестезії (ММЗА) як одного зі способів профілактики ПОНБ під час анестезіологічного забезпечення лапароскопічних (ЛПС) оперативних втручань на нирках.

Матеріали та методи

В дослідженні взяли участь 50 пацієнтів, яким були виконані ЛПС операції на нирках (ЛПС кістектомія — 16 пацієнтів, ЛПС резекція нирки — 17, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегмента — 17).

Для порівняння частоти виникнення ПОНБ пацієнти були розподілені на три групи довільним методом. У групі 1 (контрольна) використовувалась мультимодальна загальна анестезія (МЗА) зі стандартними дозами опіоїдів, у групі 2 — ММЗА з лідокаїном, у групі 3 — ММЗА з дексметомідіном.

Група 1 (контрольна) включала 15 пацієнтів (7 жінок, 8 чоловіків) віком 55 ± 14 років, середня маса тіла яких становила $77,93 \pm 17,61$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія — 9 пацієнтів, ЛПС резекція нирки — 4, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегмента — 2. Середня тривалість оперативного втручання становила $85,66 \pm 45,48$ хв, середня тривалість анестезії — $118,00 \pm 43,35$ хв.

Група 2 включала 23 пацієнти (8 жінок, 15 чоловіків), середній вік яких становив 56 ± 13 років, середня маса тіла — $79,43 \pm 14,36$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія — 5 пацієнтів, ЛПС резекція нирки — 9, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегмента — 9. Середня тривалість оперативного втручання становила $118,69 \pm 46,29$ хв, середня тривалість анестезії — $150,21 \pm 47,13$ хв.

Група 3 включала 12 пацієнтів (6 жінок, 6 чоловіків), середній вік яких становив 44 ± 15 років, середня маса тіла — $74,83 \pm 18,96$ кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія — 2 пацієнти, ЛПС резекція нирки — 4, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегмента — 6. Середня тривалість

оперативного втручання становила $127,08 \pm 57,62$ хв, середня тривалість анестезії — $157,50 \pm 60,62$ хв.

Таким чином, досліджувані групи були порівнянними за статтю, віком, різновидом оперативного втручання, тривалістю операцій і тривалістю загальної анестезії.

Методика МЗА включала використання для премедикації парацетамолу у дозі 1000 мг в/в. Індукція: в/в пропофол 2 мг/кг, фентаніл 1,5–2 мкг/кг, атракуріум 0,6 мг/кг з подальшою інтубацією трахеї і штучною вентиляцією легень (ШВЛ). Підтримка анестезії: севофлуран 1,5–2 МАК, фентаніл 0,05 мг в/в (у середньому кожні 30 хв з огляду на артеріальний тиск і пульс), при необхідності посилення нервово-м'язового блоку — атракуріум 0,1 мг/кг. Сумарна середня доза фентанілу, що була використана упродовж усього часу анестезії, становила $373,3 \pm 50,8$ мкг ($4,34$ мкг/кг/год). За 30 хв до закінчення операції хворим в/м вводився нефопам у дозі 20 мг. Після закінчення операції хворі отримували в/м ін'єкцію декскетпрофену в дозі 50 мг для післяопераційного знеболювання.

Методика ММЗА з лідокаїном включала використання для премедикації парацетамолу в дозі 1000 мг в/в. Індукція: в/в пропофол 2 мг/кг, фентаніл 1,5–2 мкг/кг, атракуріум 0,6 мг/кг та лідокаїн 1 мг/кг з подальшою інтубацією трахеї та ШВЛ. Підтримка анестезії: севофлуран (1,5–2 МАК) та лідокаїн шляхом безперервної в/в інфузії останнього зі швидкістю 1,5 мг/кг/год. При необхідності посилення нервово-м'язового блоку — атракуріум 0,1 мг/кг в/в. Перед початком розрізу вводився кетамін 0,5 мг/кг. Середня доза фентанілу, що була використана упродовж усього часу анестезії, становила $217,39 \pm 49,10$ мкг ($1,76$ мкг/кг/год). За 30 хв до закінчення операції в/м вводився нефопам у дозі 20 мг. Після закінчення операції хворі отримували в/м ін'єкцію декскетпрофену в дозі 50 мг для післяопераційного знеболювання.

Методика ММЗА з дексметомідіном включала використання для премедикації декскетпрофену в дозі 50 мг в/м, дексаметазону 4 мг в/в, інфузію дексметомідину 0,7 мкг/кг/год. Індукція: в/в пропофол 2 мг/кг, фентаніл 1,5–2 мкг/кг, атракуріум 0,6 мг/кг з подальшою інтубацією трахеї та ШВЛ. Підтримка анестезії: севофлуран (1,5–2 МАК), фентаніл 0,05–0,1 мг (враховуючи артеріальний тиск і пульс). При необхідності посилення нервово-м'язового блоку — атракуріум 0,1 мг/кг. Сумарна середня доза фентанілу, що була використана упродовж усього часу анестезії, становила $308,33 \pm 51,49$ мкг ($2,44$ мкг/кг/год). За 30 хв до закінчення операції хворим в/м вводився нефопам у дозі 20 мг. Після закінчення операції хворі отримували в/в парацетамол 1000 мг.

Для контролю глибини анестезії у хворих досліджуваних груп використовувався BIS-моніторинг, показники якого підтримувались у межах $44,0 \pm 6,4$ %.

Штучна вентиляція легень здійснювалась повітряно-кисневою сумішшю у режимі нормовентиляції (потік 1 л/хв): $FiO_2 = 50$ %, $PetCO_2 = 35$ – 45 мм рт.ст. Рівень периферичної сатурації (SpO_2) у хворих досліджуваних груп становив 98–100 %.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі в ньому, і були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати

Група 1 (контрольна). Під час індукції в наркоз спостерігалось зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) на $30,0 \pm 4,2$ % щодо вихідних значень. На етапі інтубації трахеї відзначалось збільшення ЧСС щодо попередніх значень на $26,0 \pm 5,5$ %. Показники середнього артеріального тиску (АТсер) на етапі індукції зменшувались на $28,6 \pm 3,7$ % порівняно з вихідними даними.

Під час підтримки анестезії показники ЧСС дорівнювали $68,0 \pm 5,7$ уд/хв. Показники АТсер були на $16,0 \pm 5,7$ % вищими щодо значень, зареєстрованих на попередньому етапі. Під час анестезії показники BIS-моніторингу підтримувались в межах $44,0 \pm 6,4$ %.

Після закінчення анестезії позитивний вербальний контакт з пацієнтом був зафіксований в середньому через $20,0 \pm 5,5$ хв. Всі хворі були екстубовані в умовах операційної в середньому через $23,0 \pm 4,2$ хв після закінчення операції та завершення інгаляції севофлурану.

Група 2. Під час індукції в наркоз спостерігалось зниження частоти серцевих скорочень на $25,0 \pm 3,7$ % щодо вихідних значень. На етапі інтубації трахеї відзначалось збільшення ЧСС щодо попередніх значень на $20,0 \pm 3,4$ %. Показники АТсер на етапі індукції зменшувались на $32,8 \pm 3,1$ % порівняно з вихідними даними.

Під час підтримки анестезії, після в/в введення субнаркозних доз кетаміну та зазначених доз лідокаїну, ЧСС дорівнювала $62,0 \pm 9,7$ уд/хв. Показники АТсер були на $13,0 \pm 5,4$ % вищими від значень, зареєстрованих на попередньому етапі.

При ЛПС резекціях нирки з пухлиною на етапі вилучення пухлини реєструвалось збільшення АТсер на $12,0 \pm 1,7$ % та ЧСС на $15,0 \pm 1,5$ % щодо попередніх значень; у зв'язку з цим за показаннями додатково вводився фентаніл у дозі 50–100 мкг.

Під час анестезії показники BIS-моніторингу підтримувались у межах $44,0 \pm 6,4$ %.

Після закінчення анестезії позитивний вербальний контакт був зафіксований в середньому через $13,0 \pm 2,5$ хв. Всі хворі були екстубовані в умовах операційної в середньому через $18,0 \pm 3,1$ хв після завершення операції, жоден пацієнт не повідомляв про інтраопераційні події та побічні ефекти, що могли бути зумовлені введенням лідокаїну (аритмії, шум у вухах, металевий присмак у роті, зорові порушення).

Група 3. Під час інфузії дексмететомідину хворі відзначали зменшення передопераційного страху, настання байдужості та сонливість. Спостерігалась нормалізація АТсер та зниження ЧСС на $20,0 \pm 8,2$ %. Під час індукції в наркоз спостерігалось зниження ЧСС на $18,0 \pm 5,6$ % щодо вихідних значень. На етапі інтубації трахеї відзначалось збільшення ЧСС щодо попередніх значень на $20,0 \pm 4,5$ %. Показники середнього артеріального тиску на етапі індукції зменшувались на $26,6 \pm 6,3$ % порівняно з вихідними даними.

Під час підтримки анестезії ЧСС дорівнювала $53,0 \pm 8,7$ уд/хв. У $83,3$ % хворих спостерігалось зниження ЧСС до $42,0 \pm 5,4$ уд/хв, що потребувало введення атропіну. Показники АТсер були на $25,0 \pm 5,3$ % вищими від значень, зареєстрованих на попередньому етапі. Під час анестезії показники BIS-моніторингу підтримувались у межах $44,0 \pm 6,4$ %.

Після закінчення анестезії позитивний вербальний контакт з пацієнтом був зафіксований в середньому через $18,0 \pm 7,5$ хв. Всі хворі були екстубовані в умовах операційної в середньому через $21,0 \pm 6,5$ хв після закінчення операції та завершення інгаляції севофлурану.

Зазначені вище показники гемодинаміки та BIS свідчили про адекватність анестезіологічного забезпечення та достатній рівень анестезії.

Для післяопераційного знеболювання в групах використовували в/м введення декскетпрофену 50 мг за вимогою пацієнта, не більше 4 разів на добу. Через 4 години від першого введення повторно в/в вводився парацетамол 1000 мг. В групі 1 в п/о періоді відзначалась необхідність додаткового знеболювання хворих наркотичними анальгетиками (рівень болю за ВАШ перевищував 4 бали). В групі 2 та групі 3 жоден хворий не потребував знеболювання опіоїдами. Наступної доби після операції всі хворі були активізовані (сїдали в ліжку, ходили).

В групі 1 блювання в післяопераційному періоді виникло у 4 пацієнтів із 15, в групі 2 — у 4 із 23 прооперованих, у групі 3 — в 1 із 12. Стандартизований показник післяопераційної нудоти та блювання в контрольній групі становив $26,6$ %, у групі 2 — $17,3$ %, у групі 3 — $8,3$ %.

Обговорення

Сумарна середня доза фентанілу, що була використана впродовж усього часу анестезії, в контрольній групі становила $373,3 \pm 50,8$ мкг ($4,34$ мкг/кг/год). Сумарна середня доза фентанілу, що була використана впродовж усього часу анестезії, у групі 2 становила $217,39 \pm 49,10$ мкг ($1,76$ мкг/кг/год). Сумарна середня доза фентанілу, що була використана впродовж усього часу анестезії, у групі 3 становила $308,33 \pm 51,49$ мкг ($2,44$ мкг/кг/год).

Після порівняння частоти виникнення ПОНБ у хворих дослідних груп було встановлено, що зменшення дози періопераційного використання опіоїдів сприяє зменшенню частоти розвитку ПОНБ, що підвищує безпеку анестезіологічного забезпечення.

ПОНБ включає три основні симптоми, що можуть виникати після операції окремо або в поєднанні:

— *нудоту* — суб'єктивне відчуття блювання за відсутності виснажливих м'язових рухів; у тяжких випадках супроводжується підвищеною секрецією слини, вазомоторними порушеннями та підвищеним потовиділенням;

— *блювання* — примусове вигнання через рот вмісту шлунка. Блювання виникає в результаті скоординованої діяльності м'язів черевного пресу, міжреберних м'язів, гортані і глотки, включаючи ретроградне сильне скорочення кишечника, розслаблення дна шлунка, закриття голосової щілини та підняття м'якого піднебіння;

— *непродуктивну спробу блювання*.

Блювання і непродуктивна спроба блювання в сукупності називаються блювальними епізодами [4]. ПОНБ може мати місце в одному або декількох епізодах, що можуть тривати протягом хвилин, годин або навіть днів. Вона класифікується як рання, що настає через 2–6 год після операції, або пізня, що настає через 24 або 48 год після операції [5].

Препарати, що використовуються для профілактики ПОНБ

В оформуванні ПОНБ беруть участь як мінімум чотири основні рецепторні системи (їх активація). Холінергічні рецептори виявлені в блювальному центрі та вестибулярних ядрах. Ареа postrema багата дофамінергічними (D2), опіоїдними і серотонінергічними (5-НТ-3) рецепторами. Nucleus tractus solitarius багатий енкефаліновими та гістаміновими (H1), мускариновими холінергічними рецепторами та рецепторами нейрокініну (NK-1). Останні також знаходяться в дорсальному руховому ядрі блукаючого нерва. На сьогодні доступні антиеметичні препарати можуть діяти на холінергічні (мускаринові), дофамінергічні, гістамінергічні або серотонінергічні рецептори (їх пригнічення). Антагоністи NK-1 також досліджуються [6].

На сучасному етапі світовим стандартом у профілактиці та лікуванні ПОНБ є препарати групи антагоністів серотоніну, механізм дії яких заснований на прямій блокаді периферичних і центральних 5-НТ-3-рецепторів.

Ондансетрон є селективним антагоністом 5-НТ-3-рецепторів, що чинить протиблювотну дію шляхом антагонізму блювальних сигналів в аферентних шляхах зі шлунка або тонкого кишечника і nucleus tractus solitarius. Було показано, що ондансетрон як серотоніновий антагоніст забезпечує ефективне лікування і профілактику ПОНБ і пов'язаний з низькою частотою побічних ефектів. Побічні ефекти, загальні для антагоністів серотоніну, включають головний біль, запаморочення і запор. Згідно з наявними даними, призначення антагоністів серотоніну з метою профілактики призводить до зниження частоти ПОНБ до 20–35 % у пацієнтів високого ризику [7].

Метоклопрамід діє як на центральні дофамінові, так і на серотонінові рецептори та має як прокінетичний, так і протиблювотний ефект. Метоклопрамід підвищує моторику шлунково-кишкового тракту, зменшує час випорожнення шлунка і об'єм шлунко-

вого вмісту, підвищує тонус стравохідного сфінктера і зазвичай добре переноситься дорослими. Екстрапірамідні ефекти та дистонія найчастіше спостерігаються в педіатричних пацієнтів.

Дексаметазон є ефективним протиблювотним препаратом, хоча механізм його дії залишається невідомим. Найбільш імовірними механізмами є пригнічення простагландину на периферії, полегшення серотонінергічного антагонізму і центральне вивільнення ендорфіну. Тривалість його дії й економічна ефективність роблять дексаметазон привабливим вибором в управлінні ПОНБ. Дексаметазон вперше був оголошений ефективним протиблювотним препаратом у пацієнтів, які проходять хіміотерапію з приводу раку, в 1981 році. Х.Х. Wang і співавт. підтвердили, що дексаметазон найбільш ефективний, коли його вводять під час індукції в анестезію, а не під час виходу з анестезії [7]. Тому в групі 3 ми використовували даний препарат на початку анестезії.

Метааналіз, в якому порівнюється ефективність дексаметазону з ондансетроном в профілактиці ПОНБ після лапароскопічної операції, дозволив припустити, що не було значних відмінностей між дексаметазоном і ондансетроном щодо частоти виникнення ПОНБ і використання післяопераційних протиблювотних засобів протягом перших 24 годин після лапароскопічної операції. Ондансетрон був більш ефективний у зниженні ПОНБ в ранній післяопераційній стадії (0–6 год), тоді як дексаметазон був більш ефективний у зниженні ПОНБ у пізній післяопераційній стадії (6–24 год) [8].

Дексмедетомідин є високоселективним агоністом α_2 -адренорецепторів із седативними, анальгетичними, симпатолітичними й анксиолітичними властивостями. Він все частіше використовується як ад'ювант під час анестезії завдяки таким перевагам, як зменшення періопераційного виділення катехоламінів, підтримання гемодинамічної стабільності, зниження інтраопераційних вимог до анестетиків і опіоїдів та поліпшення якості одужання [9]. Метааналізи показали, що інтраопераційно дексмедетомідин значно знижує післяопераційні больові відчуття і споживання опіоїдів. В свою чергу, зниження застосування опіоїдів може призвести до зниження побічних ефектів, пов'язаних з ними, включаючи ПОНБ [10]. Механізм, за допомогою якого дексмедетомідин знижує частоту виникнення ПОНБ, зменшує інтраопераційне споживання анестетиків і опіоїдів, що, у свою чергу, знижує ризик виникнення ПОНБ; це знижує симпатичний тонус, що, у свою чергу, знижує частоту виникнення ПОНБ. Оскільки ПОНБ може бути викликана високими концентраціями катехоламінів, вона здатна чинити пряму протиблювотну дію за рахунок активації α_2 -адренорецепторів.

Також в одному з досліджень, що включало 202 439 пацієнтів, було зазначено, що передопераційне введення *інгібіторів протонної помпи* (лансопразол, пантопразол та ілапразол) знижувало частоту ПОНБ у пацієнтів без гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби [11].

Механізми виникнення ПОНБ, індукованої опіоїдами

Опіоїди, як вважають, викликають ПОНБ через центральні і периферичні механізми. Вивчені механізми включають три з чотирьох висхідних шляхів, що сходяться в центрі блювання: 1) опіоїдна стимуляція вестибулярного апарату (центральний); 2) опіоїдна стимуляція хеморецепторів тригерної зони (центральний); 3) опіоїдне гальмування моторики кишечника (периферичний) [12].

Опіоїдна стимуляція вестибулярного апарату

Вестибулярний апарат — це частина внутрішнього вуха, що виконує три основні функції: а) відіграє ключову роль у суб'єктивному відчутті рухів і просторовій орієнтації голови; б) регулює м'язову активність і положення тіла для підтримки постави; в) стабілізує на місці точку фіксації очей при рухах голови, забезпечуючи стабільне зображення на сітківці [13].

Опіоїди можуть безпосередньо стимулювати вестибулярний апарат, хоча механізм їх дії досі невідомий. Було висловлено припущення, що морфін і синтетичні опіоїди підвищують вестибулярну чутливість завдяки активації μ -опіоїдних рецепторів, розташованих у вестибулярному епітелії [14]. Підтипи опіоїдних рецепторів дельта і каппа були ідентифіковані у внутрішньому вусі щура [15]. Вестибулярний апарат забезпечує прямий зв'язок з блювальним центром за допомогою гістамінергічних і холінергічних шляхів [16].

Опіоїдна стимуляція тригерної зони хеморецепторів

Проникність гематоенцефалічного бар'єра зумовлює вплив ліків, метаболітів і токсинів на рецептори тригерної зони хеморецепторів (ТЗХР). Механізм виникнення ПОНБ під дією ендогенних опіоїдних пептидів включає стимуляцію μ - і дельта-опіоїдних рецепторів ТЗХР блювального центру. Блювання, викликане стимуляцією ТЗХР, зменшується при повторному введенні опіоїдів. Розвиток толерантності до ПОНБ, можливо, залежить від типу опіоїду і може бути пояснений фармакокінетичними або фармакодинамічними характеристиками опіоїду [17].

Опіоїдне пригнічення моторики кишечника

Розтягнення кишечника, збільшення часу пасажу вмісту шлунково-кишкового тракту і запор можуть стимулювати механорецептори. Стимуляція вісцеральних механорецепторів і хеморецепторів найчастіше викликає нудоту і блювання в пацієнтів, які отримують опіоїдні препарати. Серотонінергічні шляхи також беруть участь у передачі блювального імпульсу з шлунково-кишкового тракту. При хронічному вживанні опіоїдів активація μ -опіоїдних рецепторів у слизових і підслизових сплетеннях може призвести до неузгодженої діяльності кишечника, що приведе до його опіоїд-індукованої дисфункції [18]. Екзогенні опіоїди зменшують секрецію шлунково-кишкового тракту і розслаблюють поздовжні м'язи товстої кишки, тим самим зменшуючи перистальтику, тоді

як скорочення кругових м'язів збільшуються. Відсутність просування дозволяє кишковому вмісту висохнути і затвердіти, в той час як підвищена активність кругових м'язів збільшує тонус кишечника, що призводить до порушення моторики шлунково-кишкового тракту і спазмів [19]. Пригнічення моторики кишечника за рахунок опіоїдів призводить до розтягнення кишечника, збільшення часу випорожнення шлунково-кишкового тракту, в результаті виникає стимуляція вісцеральних механорецепторів і хеморецепторів.

В багатьох дослідженнях йдеться про те, що опіоїди є ключовим фактором ризику розвитку ПОНБ і що один із найпростіших методів обмеження споживання опіоїдів в післяопераційному періоді — це призначення ацетаминофену, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) з метою поліпшити післяопераційну аналгезію і знизити споживання системних опіоїдів та їх дозозалежні побічні ефекти [20]. Оскільки внутрішньовенне введення ацетаминофену зменшує післяопераційний біль і потребу в опіоїдах, можна очікувати, що внутрішньовенне введення ацетаминофену буде супроводжуватись більш низькою частотою побічних ефектів порівняно зі застосуванням опіоїдів, включаючи ПОНБ [21, 22].

Проте, навіть якщо взагалі неможливо обійтись без опіоїдів, вважається, що зменшення дози опіоїдів буде супроводжуватись меншою кількістю побічних ефектів, пов'язаних з їх використанням.

Наприклад, систематичні огляди і метааналізи використання НПЗП і прегабаліну в складі мультимодальної аналгезії продемонстрували зниження ПОНБ приблизно на 30 %, що можна порівняти з ефективністю звичайних протиблювотних засобів [23, 24].

Останнім часом в міжнародних посібниках із запобігання ПОНБ рекомендований мультимодальний підхід, що може ефективно запобігти появі ПОНБ. Препарати з різними механізмами дії, що діють на різні рецептори, можуть оптимізувати та посилювати профілактичний ефект ПОНБ [25–27].

Крім того, згідно з рекомендаціями ERAS, використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії у пацієнтів зменшує післяопераційну нудоту і блювання та забезпечує більш швидке відновлення [28].

Отже, мультимодальний підхід до післяопераційного знеболювання може знизити частоту виникнення ПОНБ за рахунок зменшення дози опіоїдів. А використання комбінованої терапії є безпечним і ефективним варіантом для лікування гострого болю з метою зниження споживання опіоїдів і, отже, обмеження їх побічної дії [3].

Висновки

1. В результаті проведення даного дослідження і порівняння частоти виникнення ПОНБ у хворих дослідних груп було встановлено, що зменшення дози періопераційного використання опіоїдів сприяє зменшенню частоти розвитку ПОНБ, що підвищує безпеку анестезіологічного забезпечення, значно полегшує та пришвидшує реабілітацію хворих після ЛПС оперативних втручань на нирках.

2. Основними препаратами, що використовуються для профілактики ПОНБ, є ондансетрон, метоклопрамід, дексаметазон, дексмететомідин, передопераційне введення інгібіторів протонної помпи.

3. Мультимодальна малоопіюдна загальна анестезія має переваги над мультимодальною загальною анестезією з використанням стандартних доз опіюїдів в плані сприяння зменшенню частоти розвитку післяопераційної нудоти та блювання у хворих з урологічною патологією, оперованих з використанням лапароскопічної методики.

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

Список літератури

- Hill R.P., Lubarsky D.A., Phillips-Bute B. et al. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology*. 2000. 92. 958-967.
- Apfel C.C., Heidrich F.M., Jukar-Rao S., Jalota L., Hornuss C., Whelan R.P., Zhang K., Cakmakkaya O.S. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br. J. Anaesth.* 2012. 109. 742-53.
- Gan T.J. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* 2006. 102. 1884-1898. doi: 10.1213/01.ANE.0000219597.16143.4D.
- Hornby P.J. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am. J. Med.* 2001. 111 Suppl. 8A. 106S-12.
- Scuderi P.E., Conlay L.A. Postoperative nausea and vomiting and outcome. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2003. 41. 165-74.
- Chatterjee S., Rudra A., Sengupta S. Current concepts in the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiol. Res. Pract.* 2011. 2011. 748031.
- Wang X.X., Zhou Q., Pan D.B. et al. Dexamethasone versus ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2015. 15. 118. Published 2015 Aug 15. doi: 10.1186/s12871-015-0100-2.
- D'souza N., Swami M., Bhagwat S. Comparative study of dexamethasone and ondansetron for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in laparoscopic gynecologic surgery. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2011. 113. 124-7.
- Watcha M.F., White P.F. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*. 1992. 77. 162-184.
- Geng Zhi-Yu, Liu Ya-Fei, Wang Shan-Shan, Wang Dong-Xin. Intra-operative dexmedetomidine reduces early postoperative nausea but not vomiting in adult patients after gynaecological laparoscopic surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. October 2016. Vol. 33. Issue 10. P. 761-766. doi: 10.1097/EJA.0000000000000491.
- Kwon Y.S., Choi J.W., Lee H.S., Kim J.H., Kim Y., Lee J.J. Effect of a Preoperative Proton Pump Inhibitor and Gastroesophageal Reflux Disease on Postoperative Nausea and Vomiting. *J. Clin. Med.* 2020. 9(3). 825. Published 2020 Mar 18. doi: 10.3390/jcm9030825.
- Porreca F., Ossipov M.H. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications, and management options. *Pain Med.* 2009. 10. 654-62.
- Guyton A.C., Hall J.E. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2006. 823-24.
- Popper P., Cristobal R., Wackym P.A. Expression and distribution of mu opioid receptors in the inner ear of the rat. *Neuroscience*. 2004. 129. 225-33.
- Jongkamonwiwat N., Phansuwan-Pujito P., Sarapoke P. et al. The presence of opioid receptors in rat inner ear. *Hear Res.* 2003. 181. 85-93.
- Herndon C.M., Jackson K.C. 2nd, Hallin P.A. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy*. 2002. 22. 240-50.
- Breitfeld C., Peters J., Vockel T. et al. Emetic effects of morphine and piritramide. *Br. J. Anaesth.* 2003. 91. 218-23.
- Thomas J. Opioid-induced bowel dysfunction. *J. Pain Symptom. Manage.* 2008. 35. 103-113.
- Panchal S.J., Muller-Schwefe P., Wurzelmann J.I. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int. J. Clin. Pract.* 2007. 61. 1181-1187.
- Taniguchi H., Nagahuchi M., Kamada T. et al. Effect of scheduled intravenous acetaminophen on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *J. Anesth.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02777-9>.
- Singla N.K., Parulan C., Samson R. et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic parameters after single-dose administration of intravenous, oral, or rectal acetaminophen. *Pain Pract.* 2012 Sep. 12(7). 523-32. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00556.x. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22524979.
- Petersson P.H., Jakobsson J., Owall A. Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2005 Jun. 19(3). 306-9. doi: 10.1053/j.jvca.2005.03.006. PMID: 16130055.
- Marret E., Kurdi O., Zufferey P., Bonnet F. Effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2005 Jun. 102(6). 1249-60. doi: 10.1097/00000542-200506000-00027. PMID: 15915040.
- Zhang J., Ho K.Y., Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2011 Apr. 106(4). 454-62. doi: 10.1093/bja/aer027. Epub 2011 Feb 26. PMID: 21357616.
- Ma K., Wu X., Chen Y., Yuan H. Effect of multimodal intervention on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopy. *J. Int. Med. Res.* 2019. 47(5). 2026-2033. doi: 10.1177/0300060519835700.
- Gan T.J., Apfel C.C., Kovac A. et al. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* 2007. 104. 1082-1089.
- Gan T.J., Diemunsch P., Habib A.S. et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* 2014. 18. 85-113.
- Nelson G., Bakkum-Gamez J., Kalogera E. et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2019. 29(4). 651-668. doi: 10.1136/ijgc-2019-000356.

Отримано/Received 11.01.2021

Рецензовано/Revised 23.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.01.2021 ■

T.V. Ovsienko^{1,2}, M.V. Bondar¹, O.A. Loskutov¹

¹Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Institution "Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Impact of low-opioid anesthesia on the incidence of postoperative nausea and vomiting during laparoscopic kidney surgery

Abstract. Background. The problem of postoperative nausea and vomiting has attracted the attention of specialists in various fields of surgery and anesthesiology for a long time and has not lost its relevance today, being the subject of active discussion in domestic and foreign literature. It can become an independent cause of other quite serious postoperative complications. The article presents the results of our own study of the use of multimodal low-opioid general anesthesia as one of the methods for the prevention of postoperative nausea and vomiting during anesthetic provision of laparoscopic kidney surgery. **Materials and methods.** The study involved 50 patients who underwent laparoscopic kidney surgery. To compare the incidence of postoperative nausea and vomiting, patients were randomly divided into three groups. Group 1 (control group) used multimodal general anesthesia with standard doses of opioids; group 2 used multimodal low-opioid general anesthesia with lidocaine, and group 3 used multimodal low-opioid anesthesia with dexmedetomidine. **Results.** The total average dose of fentanyl

used during the entire time of anesthesia in the control group was $373.3 \pm 50.8 \mu\text{g}$ ($4.34 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). The total average dose of fentanyl used during the entire time of anesthesia in group 2 was $217.39 \pm 49.1 \mu\text{g}$ ($1.76 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). The total average dose of fentanyl used during the entire time of anesthesia in group 3 was $308.33 \pm 51.49 \mu\text{g}$ ($2.44 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). In group 1, vomiting in the postoperative period occurred in 4 patients out of 15 (26.7 % of cases), in group 2 — in 4 patients out of 23 operated (17.4 % of cases), in group 3 — in 1 patient out of 12 (8.3 % of cases). **Conclusions.** As a result of comparing the incidence of postoperative nausea and vomiting in the patients of the studied groups, it was found that a decrease in the dose of perioperative use of opioids helps to reduce the incidence of this complication, increases the safety of anesthesia, significantly facilitates and accelerates the rehabilitation of patients after laparoscopic surgery on the kidneys.

Keywords: postoperative nausea and vomiting; multimodal low-opioid anesthesia; laparoscopic surgery

УДК 618/.5-089.888-005.1-089.166-06:616.155.194.-036.11-089.5-039/72 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230638>

Мітюрев Д.С.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
КЗ ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», м. Львів, Україна

Виявлення прогностичних маркерів при клінічному прийнятті рішень щодо проведення масивних гемотрансфузій у породіль з крововтратою

Резюме. Актуальність. Робота присвячена виявленню прогностичних маркерів при клінічному прийнятті рішень щодо проведення масивних гемотрансфузій у породіль з крововтратою. **Матеріали та методи.** У дослідження ввійшло 38 породіль, у яких пологи ускладнилися крововтратою. Середній вік обстежених становив $27,4 \pm 4,1$ року, маса — $83,3 \pm 4,8$ кг. Кількість первісток — 18 пацієток (47,4 %), повторнона-роджуючих — 20 породіль (52,6 %). Післяпологова крововтрата становила в середньому $1830,5 \pm 622,7$ мл. Усі кровотечі були зупинені згідно з чинним протоколом. **Результати.** Проведений аналіз продемонстрував, що такі показники, як рівень фібриногену ($p = 0,0223$) і лактату ($p = 0,0137$), мали статистичні відмінності стосовно досліджених груп з масивною гемотрансфузією і з помірним переливанням препаратів крові. Одновимірний логістичний регресійний аналіз дав відношення шансів 0,95 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,96–0,98) для фібриногену і 1,7 (95% ДІ 1,1–3,14) для лактату, а відношення шансів для шокового індексу (ШІ) становило 1,45 (95% ДІ 0,46–4,52). Площа під кривими (ППК) ROC для фібриногену, лактату і ШІ — 0,805 (95% ДІ 0,612–0,927), 0,722 (95% ДІ 0,528–0,869) і 0,588 (95% ДІ 0,381–0,780) відповідно. Граничне значення фібриногену 2,13 г/л мало чутливість і специфічність 0,91 і 0,55 відповідно. У той же час граничне значення лактату, що дорівнювало 4 ммоль/л, мало чутливість і специфічність 0,69 і 0,66 відповідно. ППК ROC для лактату була значно вище, ніж у ШІ, різниця ППК між цими показниками становила $-0,134$ (95% ДІ від 0,275 до $-0,012$) ($p = 0,052$). Порогове значення лактату, що дорівнює 4 ммоль/л, мало чутливість і специфічність 0,69 і 0,66 відповідно, у той час як порогове значення для ШІ 1,2 мало чутливість і специфічність 0,64 і 0,35 відповідно. **Висновки.** Лактат виявився кращим прогностичним маркером при клінічному прийнятті рішення щодо проведення масивних гемотрансфузій порівняно з загальноприйнятим в цьому відношенні ШІ у пацієток з післяпологовою крововтратою.

Ключові слова: акушерські кровотечі; гемотрансфузія; рівень лактату

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з основними напрямками науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», № держ. реєстрації 0119U101724.

Вступ

Акушерські кровотечі є основною причиною материнської смертності в усьому світі [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, масивні кровотечі у породіль, поряд з інфекційними ускладненнями і

пreeклампсією, визначають до 75 % випадків материнської летальності [1].

Згідно з науковими дослідженнями, у 2015 році було зареєстровано 8,7 мільйона випадків акушерських кровотеч, при цьому 83 000 літальних випадків були пов'язані з даним ускладненням [2].

Аналіз більше 34 світових баз даних показав, що 13,4 % випадків материнської смертності в розвинених країнах (включаючи США, Канаду і Західну Європу) були викликані акушерськими кровотечами. У породіль країн Африки даний відсоток становить 33,9, у країнах Азії — 30,8 [3].

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

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

Для кореспонденції: Мітюрев Д.С., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: vip.mityurev@gmail.com

For correspondence: D. Mityurev, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: vip.mityurev@gmail.com

Масивні акушерські кровотечі асоціюються з тяжкими ускладненнями, включаючи тяжку анемію, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, шок і поліорганну недостатність [4]. При цьому, як відображено в «Цілях тисячоліття ООН щодо скорочення коефіцієнта материнської смертності», зменшення даних ускладнень і материнської смертності в цілому є всевітнім пріоритетом [5].

Характерними особливостями акушерських кровотеч є висока швидкість втрати об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і, як наслідок, велика частота розвитку тяжких форм геморагічного шоку, масивність і раннє приєднання коагулопатичного синдрому [6]. Тому акушерсько-анестезіологічна тактика щодо жінок з акушерською кровотечею повинна бути агресивною. При цьому терапія повинна бути ранньою і комплексною, а дії анестезіологів-реаніматологів та акушерів-гінекологів — узгодженими.

Як показали в своїх дослідженнях С.С. Rau et al., підвищений початковий шоківий індекс (ШІ) у породіль з акушерською кровотечею є показником необхідності проведення масивної гемотрансфузії (МГТ) [7]. Однак у деяких роботах стверджується, що ШІ може бути «недостатньо коректним» для прогнозування потреби в МГТ при післяпологовій кровотечі через його низьку чутливість (18–56 %) [8].

У той же час М. Врооке et al. припускають, що такий показник, як лактат, є більш адекватним предиктором необхідності МГТ у пацієнтів з гемодинамічним шоком [9]. Однак у низці інших досліджень спростовується роль лактату як прогностичного маркера. Так, на думку L.A. Stokbro et al., рівень лактату асоціюється з цілою низкою можливих ускладнень, але має більш низьку здатність щодо прогнозування відповідних клінічних результатів порівняно з існуючими системами оцінки [10]. На думку автора, незважаючи на те, що лактат може підвищити ефективність існуючих систем оцінки в прогнозуванні летальності, він не має очевидного клінічного значення [10].

Виходячи з того, що в даний час не існує певної точки зору на прогностичну роль лактату при акушерських кровотечах, метою даної роботи було вивчення рівня лактату як прогностичного маркера при клінічному прийнятті рішень щодо проведення масивних гемотрансфузій у породіль з кровотратою.

Матеріали та методи

Матеріал для дослідження був набраний у клініці «Львівський обласний клінічний перинатальний центр» (м. Львів, Україна) та включав аналіз 38 історій хвороби і безпосередні дослідження породіль, у яких пологи ускладнилися кровотратою.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

Вік обстежених становив від 20 до 37 років (у середньому $27,4 \pm 4,1$ року), середня маса тіла — від 75 до 89 кг (у середньому $83,3 \pm 4,8$ кг). Кількість первісток — 18 пацієнток (47,4 %), повторнонароджуючих — 20 породіль (52,6 %).

Гестоз легкого ступеня тяжкості спостерігався у 14 пацієнток (36,8 %), середнього ступеня тяжкості — у 63,2 % випадків (24 пацієнтки). Загроза переривання вагітності відзначалася у 22 породіль (57,9 %), плацентарна недостатність — у 42,1 % випадків (16 пацієнток).

Своєчасні пологи відбулися у 23 (60,5 %) жінок, у 11 породіль (28,9 %) пологи були передчасними в терміні 32 ± 2 тижні. У 4 вагітних (10,5 %) у зв'язку з розвитком гострої внутрішньоутробної гіпоксії плода було виконано кесарів розтин.

З дослідження були виключені породіллі з супутніми захворюваннями, при яких була можливість підвищення рівня лактату (сепсис, захворювання печінки, діабетичний кетоацидоз, вроджені та набуті вади серця, серцева недостатність, дихальна недостатність, значущі порушення водно-електролітного обміну).

Післяпологова крововтрата становила в середньому $1830,5 \pm 622,7$ мл (від 1200 до 2500 мл). Усі кровотечі були зупинені згідно з чинним протоколом [11].

Для визначення об'єму крововтрати проводилось зважування операційного матеріалу та обчислення об'єму крововтрати за формулою М. Лібова:

$$\text{Об'єм крововтрати} = V/2 \times 30 \% \\ (\text{при крововтраті більше } 1000 \text{ мл})$$

або:

$$\text{Об'єм крововтрати} = V/2 \times 15 \% \\ (\text{при крововтраті менше } 1000 \text{ мл}),$$

де V — вага серветок, 30 % — величина помилки на навколоплідні води і дезінфікуючі розчини, зіставляючи її з величинами, які були отримані за модифікованою формулою Мооге:

$$V = \text{ОЦК}_n \times (Hb_{\text{вих}} - Hb_{\text{ф}}) / Hb_{\text{вих}}$$

де V — об'єм крововтрати (мл), ОЦК_n — належний ОЦК (мл), $Hb_{\text{вих}}$ — вихідний гемоглобін, $Hb_{\text{ф}}$ — фактичний гемоглобін.

Крововтрата вважалася масивною, коли швидкість кровотечі перевищувала 150 мл за 1 хвилину, або одночасно втрачалось більше 1500–2000 мл крові, чи 25–30 % ОЦК [11].

Усім пацієнткам проводилася інтенсивна терапія та хірургічні втручання відповідно до протоколів, прийнятих для надання невідкладної допомоги при акушерських кровотечах, яка була спрямована на відновлення ОЦК, ліквідацію джерела кровотечі та порушень гемостазу і корекцію виявлених порушень гомеостазу [11, 12].

Для клінічної оцінки стану гемодинаміки в групі обстеження був використаний моніторинг системних показників кровообігу (моніторні системи «IntellsVue MP50», Нідерланди), за допомогою яких оцінювалися електрокардіограма, частота серцевих скорочень,

інвазивний артеріальний тиск, рівень периферичної і центральної венозної сатурації, центральний венозний тиск, індекс периферичної перфузії.

Для оцінки клінічного стану пацієнок використовувалися лабораторні дослідження біохімічних і лабораторних показників крові: визначення рівня гемоглобіну та гематокриту, тромбоцитів, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, визначення газового і кислотно-лужного стану крові, електролітів (K^+ , Ca^{++} , Na^+), розгорнута коагулограма крові. Лабораторні дослідження біохімічних проб крові проводилися на газовому аналізаторі «Radiometr — Copenhagen» (Данія). У всіх породіль визначення рівня лактату в сироватці крові проводилося при надходженні в пологовий зал і через 2, 4, 6 і 12 годин після розвитку кровотечі.

Характеристики обстежених породіль порівнювали між двома групами з використанням критерію суми рангів Уїлкоксона для числових змінних і χ^2 -тест Пірсона для категоріальних змінних. У роботі застосовувався одновимірний логістичний регресійний аналіз для розрахунку відношення шансів і їх 95% довірчих інтервалів (ДІ) потенційних предикторів для первинного результату. Також використовували ROC-криві для розрахунку оптимального значення вимкнення, а також чутливості і специфічності кожного предиктора при визначенні вимоги до МГТ. Двостороннє значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим. Усі статистичні аналізи були проведені з використанням «JMP Pro 14 for Mac» (Токіо, Японія).

Результати

Порівняльні характеристики досліджених груп щодо виду гемотрансфузійної терапії, життєвих показників та виду проведеного гемостазу наведені у табл. 1.

Як видно з табл. 1, були виявлені статистично значущі відмінності в якісній і кількісній характеристиці проведеної гемотрансфузії. Так, у групі МГТ еритроцитарна маса використовувалася в середньому в кількості $6,72 \pm 2,20$ од/1680 \pm 550 мл, у той час як в групі без МГТ — $2,88 \pm 0,60$ од/720 \pm 150 мл, що було в середньому в 2,33 раза менше порівняно з першою групою ($p < 0,01$).

У той же час кількість використаної свіжозамороженої плазми в першій групі дослідження була вірогідно більше на 144,4 %, ніж у другій групі (у першій групі пацієнтів — $6,55 \pm 2,10$ од/1637 \pm 525 мл, у другій групі пацієнтів — $2,68 \pm 0,40$ од/670 \pm 100 мл ($p = 0,0214$)) (табл. 1).

Що стосується життєвих показників, таких як ЧСС, АТс і ШІ, то серед пацієнтів двох груп дослідження не було виявлено статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). Так, показники ЧСС у групі МГТ становили в середньому 118,0 \pm 15,5 уд/хв, у групі без МГТ — 111,5 \pm 11,0 уд/хв ($p = 0,2852$) (табл. 1).

Не було виявлено статистичної різниці і в показниках АТс. У першій групі АТс становив 115,6 \pm 17,3 мм рт.ст., тоді як у другій групі — 110,5 \pm 15,2 мм рт.ст. ($p = 0,6217$) (табл. 1).

ШІ в першій групі становив 1,1 \pm 0,2, у другій — 1,0 \pm 0,2 ($p = 0,3726$) (табл. 1). При цьому спостеріга-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика обстежених груп ($n = 38$)

Характеристика обстежених хворих	Група МГТ ($n = 23$)	Група без МГТ ($n = 15$)	Значення p-value
<i>Вид трансфузії</i>			
Еритроцитарна маса, од/мл	$6,72 \pm 2,20/1680 \pm 550$	$2,88 \pm 0,60/720 \pm 150$	0,0013*
Свіжозаморожена плазма, од/мл	$6,55 \pm 2,10/1637 \pm 525$	$2,68 \pm 0,40/670 \pm 100$	0,0214*
<i>Життєві показники</i>			
ЧСС, уд/хв	$118,0 \pm 15,5$	$111,5 \pm 11,0$	0,2852
АТс, мм рт.ст.	$115,6 \pm 17,3$	$110,5 \pm 15,2$	0,6217
ШІ	$1,1 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,2$	0,3726
<i>Лабораторні дані/аналіз газів крові до проведення гемостазу</i>			
Нв, г/л	$56,5 \pm 6,3$	$74,7 \pm 4,1$	0,0413*
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	$129,3 \pm 22,5$	$199,2 \pm 25,8$	0,0684
Фібриноген, г/л	$1,39 \pm 0,35$	$2,45 \pm 0,23$	0,0223*
Лактат, ммоль/л	$4,7 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,7$	0,0137*
ВЕ, ммоль/л	$5,9 \pm 1,8$	$4,0 \pm 1,6$	0,2151
<i>Вид проведеного гемостазу</i>			
Хірургічне втручання	10 (43,48 %)	1 (6,67 %)	0,0914*
Емболізація маткових артерій	1 (4,35 %)	0 (0,0 %)	—
Інше**	12 (52,17 %)	14 (93,33 %)	—

Примітки: * — статистично вірогідний показник ($p \leq 0,05$); ** — введення утеротонічних препаратів, масаж матки, балонна тампонада матки та зменшення інверсії матки; МГТ — масивна гемотрансфузія (введення понад 4 од/1000 мл еритроцитарної маси або свіжозамороженої плазми протягом 1 години); ЧСС — частота серцевих скорочень; АТс — систолічний артеріальний тиск; ШІ — шоківий індекс.

Таблиця 2. Відношення шансів для шокowego індексу, фібриногену і лактату серед пацієнтів обох груп дослідження

Показник	Відношення шансів	95% ДІ
Шоковий індекс	1,45	0,46–4,52
Фібриноген	0,95	0,96–0,98
Лактат	1,7	1,1–3,14

лися значні відмінності в лабораторних показниках і даних аналізу газів крові.

Так, рівень гемоглобіну у пацієнтів першої групи дослідження становив в середньому $56,5 \pm 6,3$ г/л, що було на 24,36 % менше порівняно з другою групою дослідження, де даний показник становив $74,7 \pm 4,1$ г/л ($p = 0,0413$) (табл. 1).

Були зафіксовані і статистично значущі відмінності в рівні фібриногену. Так, у групі МГТ даний показник становив $1,39 \pm 0,35$ г/л, що було в 1,76 раза нижче порівняно з групою без МГТ ($2,45 \pm 0,23$ г/л) ($p = 0,0223$) (табл. 1).

Вірогідна різниця також спостерігалася і в рівні лактату. У першій групі пацієнтів даний показник становив $4,7 \pm 0,6$ ммоль/л, що було на 56,67 % більше порівняно з другою групою, в якій лактат становив $3,0 \pm 0,7$ ммоль/л ($p = 0,0137$) (табл. 1).

У той же час не спостерігалася значних відмінностей між двома обстеженими групами в показниках ВЕ і рівні тромбоцитів ($p > 0,05$). У групі МГТ рівень тромбоцитів становив $129,3 \pm 22,5 \times 10^9$ /л і був на 35,09 % менше порівняно з групою без МГТ, в якій цей показник фіксувався на рівні $199,2 \pm 25,8 \times 10^9$ /л ($p = 0,0684$) (табл. 1).

Показники ВЕ у пацієнтів першої групи дослідження були в середньому на рівні $5,9 \pm 1,8$ ммоль/л, у той час як у пацієнтів другої групи дослідження він становив $4,0 \pm 1,6$ ммоль/л, що було в 1,475 раза менше ($p = 0,2151$) (табл. 1).

Хірургічне втручання з метою проведення гемостазу виконувалося у 10 пацієнтів в групі МГТ (43,5 %) і в одного пацієнта в групі без МГТ (6,7 %) ($p = 0,0914$) (табл. 1). Інші методи гемостазу включали в себе введення утеротонічних препаратів, масаж матки, балонну тампонаду матки і зменшення інверсії матки; виконувалися у 13 породіль (56,5 %) першої групи дослідження і у 14 породіль (93,3 %) — другої групи.

Таким чином, проведений аналіз продемонстрував, що такі показники, як рівень фібриногену і лактату, мали статистичні відмінності стосовно досліджених груп з масивною гемотрансфузією і з помірним переливанням препаратів крові (табл. 1).

Для виявлення маркерів швидкісної оцінки щодо проведення масивної гемотрансфузії був проведений порівняльний статистичний аналіз оцінки таких показників, як шоковий індекс, рівень фібриногену і лактату.

Одновимірний логістичний регресійний аналіз дав відношення шансів 0,95 (95% ДІ 0,96–0,98) для фібриногену і 1,7 (95% ДІ 1,1–3,14) для лактату (табл. 2).

У той же час відношення шансів для ШІ становило 1,45 (95% ДІ 0,46–4,52) (табл. 2).

Площа під кривими (ППК) ROC для фібриногену, лактату і ШІ становила 0,805 (95% ДІ 0,612–0,927), 0,722 (95% ДІ 0,528–0,869) і 0,588 (95% ДІ 0,381–0,780) відповідно (рис. 1).

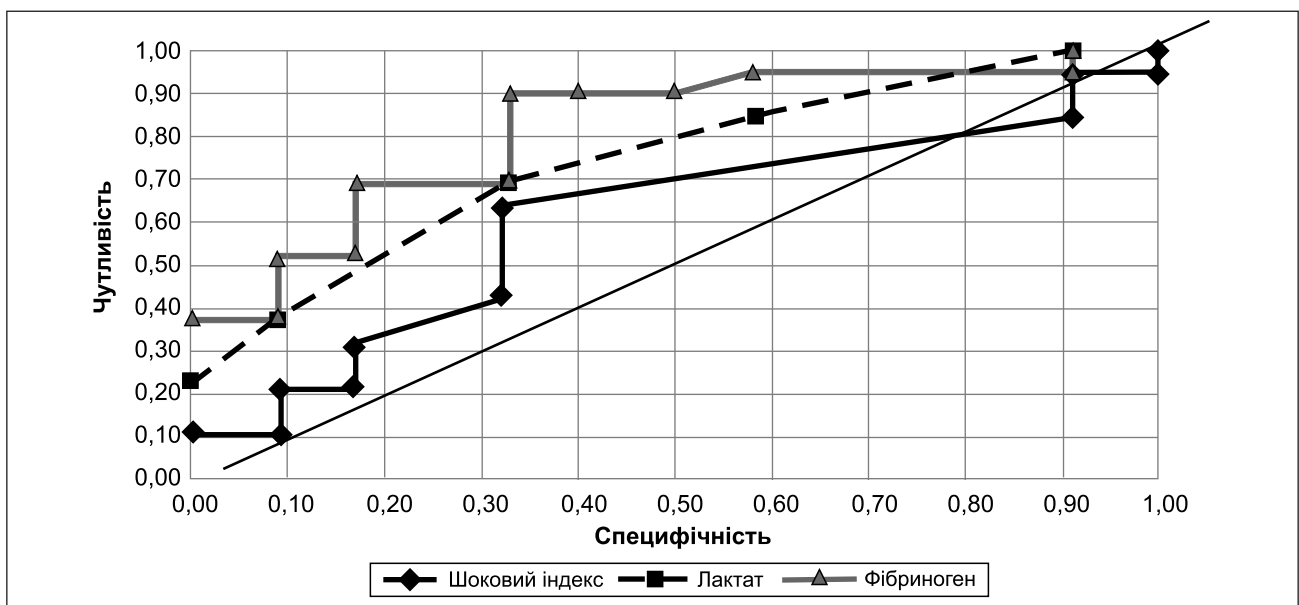


Рисунок 1. ROC-криві для шокowego індексу, лактату і фібриногену

Таблиця 3. Показники площі під кривими і порогового значення для шокowego індексу, фібриногену і лактату серед пацієнтів обох груп дослідження

Показник	ППК	Порогове значення	Чутливість	Специфічність
Шоковий індекс	0,588	1,2	0,64	0,35
Фібриноген	0,805	2,13	0,91	0,55
Лактат	0,722	4,0	0,69	0,66

Таблиця 4. Дані різниці ППК між різними показниками

Показник	Різниця ППК	95% ДІ	Значення p-value
Шоковий індекс і фібриноген	-0,217	Від -0,470 до 0,045	0,088
Фібриноген і лактат	0,083	Від -0,142 до 0,320	0,535
Шоковий індекс і лактат	-0,134	Від 0,275 до -0,012	0,052

Граничне значення фібриногену 2,13 г/л мало чутливість і специфічність 0,91 і 0,55 відповідно. У той же час граничне значення лактату, що дорівнювало 4 ммоль/л, мало чутливість і специфічність 0,69 і 0,66 відповідно (табл. 3).

Водночас порогове значення для шокowego індексу 1,2 мало чутливість і специфічність 0,64 і 0,35 відповідно (табл. 3).

Як видно з табл. 4, ППК ROC для лактату була значно вище, ніж у ШІ, різниця ППК між цими показниками становила -0,134 (95% ДІ від 0,275 до -0,012) ($p = 0,052$).

Статистично значущої різниці ППК між ШІ і фібриногеном не було виявлено. Різниця ППК між цими показниками становила -0,217 (95% ДІ від -0,470 до 0,045) ($p = 0,088$) (табл. 4).

Обговорення

Дане дослідження показало, що рівні фібриногену та лактату були пов'язані з потребою в МГТ і що лактат є кращим прогностичним маркером при клінічному прийнятті рішення щодо проведення МГТ порівняно з загальноприйнятим в цьому відношенні ШІ у пацієнтів з післяпологовою крововтратою.

До переваг оцінки крововтрати з використанням ШІ можна віднести простоту і швидкість оцінки для прийняття клінічного рішення, що дуже важливо для закладів первинної медико-санітарної допомоги або пологових будинків. Однак слід зазначити, що, подібно ШІ, рівень лактату можна виміряти в цих умовах за допомогою невеликих портативних пристроїв. Більш того, як показали дані дослідження, рівні лактату можуть бути більш надійними предикторами порівняно з ШІ, оскільки існує значна різниця в ППК між лактатом і ШІ.

Як вказують в своїх дослідженнях J. Moodley et al., кількість післяпологових кровотеч збільшилася останніми роками в багатьох розвинених країнах, у тому числі у Великій Британії, Канаді, Австралії та США. Ця тенденція спостерігається і в Південній Африці [13]. При цьому однією з проблем, пов'язаних з масивними акушерськими кровотечами, є швидке й об'єктивне

їх розпізнавання, прогнозування й оптимізація стану породіль. Проте попередні дослідження показали, що прогностична оцінка наслідків крововтрати часто є неточною і може негативно вплинути на прийняття клінічних рішень [14].

Саме тому вкрай важливим є використання тих параметрів, які дадуть точну оцінку тяжкості стану пацієнта і які можна легко та швидко оцінити на етапі прийняття клінічних рішень [14].

Як зазначають у своєму дослідженні С.Н. Sohn et al., комбінація вихідних концентрацій лактату з індексом шоку покращує ефективність прогнозу щодо необхідності переливання препаратів крові і може сприяти швидкій стратифікації ризику у пацієнтів, які потребують гемотрансфузійної терапії [14]. При цьому В. Soller et al. дотримуються іншої думки. Після проведеного дослідження вони дійшли висновку, що безперервний неінвазивний моніторинг рН може замінити вимірювання лактату у пацієнтів, особливо на догоспітальному етапі та у відділенні інтенсивної терапії [15]. Слід також зазначити, що в більшості випадків ці роботи присвячені гастроентерологічним кровотечам або були проведені на тваринах.

Тому в даній роботі вивчення прогностичного значення рівня лактату у породіль з масивними акушерськими кровотечами є вкрай важливою й актуальною темою. І як показали дані дослідження, вимір лактату може бути корисним для активації протоколу МГТ і для сприяння початку активних процедур гемостазу.

Висновки

1. Проведений аналіз продемонстрував, що такі показники, як рівень фібриногену ($p = 0,0223$) і лактату ($p = 0,0137$), мали статистичні відмінності стосовно досліджених груп з масивною гемотрансфузією і з помірним переливанням препаратів крові.

2. Порогове значення лактату, що дорівнює 4 ммоль/л, мало чутливість і специфічність 0,69 і 0,66 відповідно, у той час як порогове значення для шокowego індексу 1,2 мало чутливість і специфічність 0,64 і 0,35 відповідно.

3. Лактат виявився кращим прогностичним маркером при клінічному прийнятті рішення щодо проведення МГТ порівняно з загальноприйнятим в цьому відношенні ШІ у пацієнток з післяпологовою крововтратою.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення пульсового тиску та прогностичної ролі гемодинамічних параметрів, що використовуються для оцінки реакції системного кровообігу на крововтрату у породіль.

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

Список літератури

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
2. Hay S.I., Jayaraman S.P., Truelsen T. et al. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016. Vol. 388(10053). P. 1545–1602.
3. Heitkamp A., Lot Aronson S., van den Akker Th. et al. Major obstetric haemorrhage in Metro East, Cape Town, South Africa: a population-based cohort study using the maternal near-miss approach. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020. Vol. 20(1). P. 14–22.
4. Sheldon W.R., Blum J., Vogel J.P. et al. Postpartum haemorrhage management, risks, and maternal outcomes: findings from the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. *BJOG*. 2014. Vol. 121(Suppl. 1). P. 5–13.
5. https://www.un.org/millenniumgoals/pdf/Goal_5_fs.pdf
6. Butwick A.J., Goodnough L.T. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Curr. Opin. Anesthesiol*. 2015. Vol. 28. № 3. P. 275–284.
7. Rau C.S., Wu S.C., Kuo S.C. et al. Prediction of Massive Transfusion in Trauma Patients with Shock Index, Modified Shock Index, and Age Shock Index. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016. Vol. 13(7). P. 683–674.
8. Era S., Matsunaga S., Matsumura H. et al. Usefulness of shock indicators for determining the need for blood transfusion after massive obstetric hemorrhage. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015. Vol. 41(1). P. 39–43.
9. Brooke M., Yeung L., Miraflor E. et al. Lactate predicts massive transfusion in hemodynamically normal patients. *J. Surg. Res.* 2016. Vol. 204. P. 139–144.
10. Stokbro L.A., Schaffalitzky de Muckadell O.B., Laursen S.B. Arterial lactate does not predict outcome better than existing risk scores in upper gastrointestinal bleeding. *Scand. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 53(5). P. 586–591.
11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 березня 2014 р. № 205 «Акушерські кровотечі».
12. Mavrides E., Allard S., Chandrarahan E. et al. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG*. 2017. Vol. 124. № 5. e106–e149.
13. Moodley J., Pattinson R.C., Fawcus S. et al. The Confidential Enquiry into Maternal Deaths in South Africa: a case study. *BJOG*. 2014. Vol. 121(Suppl. 4). P. 53–60.
14. Sohn C.H., Kim Y.J., Seo D.W. et al. Blood lactate concentration and shock index associated with massive transfusion in emergency department patients with primary postpartum haemorrhage. *Br. J. Anaesth.* 2018. Vol. 121. № 2. P. 378–383.
15. Soller B., Zou F., Dale Prince M. et al. Comparison of Non-invasive pH and Blood Lactate as Predictors of Mortality in a Swine Hemorrhagic Shock with Restricted Volume Resuscitation Model. *Shock*. 2015. Vol. 44(Suppl. 1). P. 90–95.

Отримано/Received 11.01.2021

Рецензовано/Revised 26.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.02.2021 ■

D.S. Mityurev

Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Municipal Institution of Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Perinatal Center", Lviv, Ukraine

Identification of prognostic markers in clinical decision making on massive blood transfusions in parturient women with blood loss

Abstract. Background. Obstetric hemorrhage is the leading cause of maternal mortality worldwide. According to the World Health Organization, massive bleeding in parturient women, along with infectious complications and preeclampsia, determine up to 75 % of cases of maternal mortality. The purpose of the study was to identify prognostic markers in clinical decision making for massive blood transfusions in parturient women with blood loss. **Materials and methods.** The study included 38 parturient women in whom childbirth was complicated by blood loss. The average age of the subjects was 27.4 ± 4.1 years, weight — 83.3 ± 4.8 kg. The number of first-time mothers was 18 patients (47.4 %), multipara — 20 mothers (52.6 %). Postpartum blood loss averaged $1,830.5 \pm 622.7$ ml. All bleedings were stopped according to current protocols. **Results.** The analysis showed that indicators such as the level of fibrinogen ($p = 0.0223$) and lactate ($p = 0.0137$) had statistical differences in the study groups with massive blood transfusions and moderate blood transfusions. One-dimensional logistic regression analysis gave an odds ratio of 0.95 (95% confidence interval (CI), 0.96–0.98) for fibrinogen and 1.7 (95% CI, 1.1–3.14) for lactate, and an odds ratio for

shock index was 1.45 (95% CI, 0.46–4.52). The area under the ROC-curves (AUC) for fibrinogen, lactate and shock index was 0.805 (95% CI, 0.612–0.927), 0.722 (95% CI, 0.528–0.869) and 0.588 (95% CI, 0.381–0.780), respectively. The limit value of fibrinogen 2.13 g/l had a sensitivity and specificity of 0.91 and 0.55, respectively. At the same time, the limit value of lactate, equal to 4 mmol/l, had a sensitivity and specificity of 0.69 and 0.66, respectively. AUC for lactate was significantly higher than for shock index, the difference in AUC between these indicators was -0.134 (95% CI, 0.275 to -0.012) ($p = 0.052$). The lactate threshold of 4 mmol/l had a sensitivity and specificity of 0.69 and 0.66, respectively, while the threshold for the shock index of 1.2 had a sensitivity and specificity of 0.64 and 0.35, respectively. **Conclusions.** Lactate was a better prognostic marker in the clinical decision to conduct massive blood transfusions, compared with the generally accepted shock index in patients with postpartum blood loss. Lactate measurement may be useful for activating the massive blood transfusions protocol and for promoting the onset of active hemostasis procedures.

Keywords: obstetric hemorrhages; blood transfusion; lactate level

УДК 616.127-089.844

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230639>Лоскутов О.А.^{1,2}, Дружина А.Н.^{1,2}, Ковтун Г.И.¹, Хохлов А.В.¹, Поступальский А.Н.¹,
Маруняк С.Р.^{1,2}, Лоскутов Д.О.¹, Тодуров Б.М.^{1,2}¹ГУ «Институт сердца МЗ Украины», г. Киев, Украина²Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Использование экстракорпоральной мембранной оксигенации при реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне кардиогенного шока

Резюме. Актуальность. Использование экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) стало эффективной методикой в лечении взрослых и детей с тяжелой сердечной и легочной дисфункцией, резистентной к традиционной терапии. **Целью** данной работы было обобщение опыта использования ЭКМО при кардиальной дисфункции, которая развивается у пациентов с ишемической болезнью сердца при проведении чрескожных транслюминальных коронарных ангиопластик (ЧТКА). **Материалы и методы.** В исследовании проведен ретроспективный одноцентровый анализ 23 пациентов с ишемической болезнью сердца (19 мужчин и 4 женщины, средний возраст — $65,7 \pm 12,3$ года), у которых в ГУ «Институт сердца МЗ Украины» в период с марта 2014 по июнь 2018 г. при проведении ЧТКА использовалась методика ЭКМО. **Результаты.** Непосредственно в стационаре или спустя 30 дней после выписки умерло 13 (56,52 %) пациентов. Среди них преобладали лица мужского пола (92,3 %). Независимыми предикторами фатальных исходов выступали: сахарный диабет (ОШ = 17,58; 95% ДИ = 6,47–47,48; $p = 0,00125$), хроническая почечная недостаточность (ОШ = 20,81; 95% ДИ = 5,95–72,21; $p = 0,00014$), поражение правой коронарной артерии (ОШ = 25,51; 95% ДИ = 8,27–79,12; $p = 0,00013$). У умерших пациентов феномен «no reflow» регистрировался в большем проценте случаев (23,1 % в группе умерших против 10 % в группе выживших). Плановое подключение ЭКМО до возникновения кардиальных событий достоверно чаще использовалось в группе выживших пациентов (90 % случаев) по сравнению с умершими ($p = 0,0000001$). **Выводы.** Сахарный диабет, почечная недостаточность, поражение правой коронарной артерии являлись независимыми предикторами летальности при проведении рентгенэндоваскулярной реканализации у пациентов с ишемической болезнью сердца. Плановое использование ЭКМО у пациентов группы высокого риска при транскатанной реваскуляризации миокарда является положительным прогностическим фактором выживаемости пациентов.

Ключевые слова: ЭКМО; инфаркт миокарда; чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; кардиогенный шок

Введение

В последние годы в клинической практике значительно увеличилось использование экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), которая стала эффективной методикой в лечении взрослых и детей с тяжелой сердечной и легочной дисфункцией, резистентной к традиционной терапии [1, 2]. Расширяют-

ся и показания к использованию данной методики в отделениях интенсивной терапии, в качестве моста для трансплантации сердца, а также для поддержания оксигенации при выраженной легочной дисфункции [3–5].

Согласно данным ежегодных международных отчетов регистра ELSO за январь 2019 года, у 112 231 паци-

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

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

Для кореспонденції: Лоскутов Олег Анатолійович, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: bmv.anest@ukr.net

For correspondence: O. Loskutov, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: bmv.anest@ukr.net

ента была использована экстракорпоральная поддержка жизнедеятельности [6]. При этом 41 707 (37,2 %) пациентов были новорожденными, 25 225 (22,5 %) — пациенты детского возраста и 45 299 (40,4 %) — взрослые. Показания для использования ЭКМО включали 60 560 (53,96 %) случаев применения методики для респираторной поддержки, 39 256 (34,98 %) случаев — для интенсивной терапии сердечной дисфункции и 12 415 (11,1 %) случаев — для экстракорпоральной сердечно-легочной реанимации [6].

Согласно данным G. Makdisi и соавт. [7], рутинные показания для обеспечения адекватной гемодинамической поддержки при кардиальной дисфункции включают:

- кардиогенный шок;
- тяжелую сердечную недостаточность, вызванную острым коронарным синдромом;
- гемодинамически значимые и некупируемые сердечные аритмии;
- сепсис с глубокой сердечной депрессией;
- передозировку или токсическое действие препаратов, вызывающих депрессию миокарда;
- миокардит;
- тромбоэмболию легочной артерии;
- изолированную травму сердца;
- острую анафилаксию;
- посткардиотомический синдром;
- первичную недостаточность трансплантата после трансплантации сердца или легкого;
- хроническую кардиомиопатию (как мост перед трансплантацией);
- перипроцедуральную поддержку при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов высокого риска.

В исследованиях A. Shaukat и соавт. было показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и высоким риском развития перипроцедуральных осложнений при выполнении чрескожной коронарной реваскуляризации для обеспечения адекватной поддержки гемодинамики все чаще используется методика ЭКМО [8]. При этом, как отмечается в работе R. Khera и соавт., частота использования механической поддержки кровообращения при чрескожных коронарных вмешательствах в США возросла с 1,3 до 3,4 % [9].

Однако при всех положительных качествах использование ЭКМО может сопровождаться и целым рядом серьезных осложнений. Так, по данным научной литературы, наиболее частым осложнением во время проведения данной процедуры являются кровотечения, частота развития которых составляет от 10 до 30 % [10, 11]. Частота регистрации неврологических осложнений, по данным различных авторов, варьирует от 4 до 41 % [12, 13]. Интракраниальные кровоизлияния происходят примерно в 10–15 % случаев [7]. При этом, согласно данным A. Davies и соавт. [14], именно с этим осложнением связано 43 % летальных случаев при использовании ЭКМО.

В то же время, как указывают G. Makdisi и соавт., в большинстве случаев данные осложнения являются следствием состояния, вызвавшего необходимость

подключения к терапии ЭКМО, а не осложнения самой методики [7].

Целью данной работы было обобщение опыта использования ЭКМО при кардиальной дисфункции, которая развивается у пациентов с ишемической болезнью сердца при проведении рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы

В исследовании проведен ретроспективный одноцентровый анализ выборочных чрескожных транслюминальных коронарных ангиопластик (ЧТКА) у пациентов с ИБС. Период выборки — с марта 2014 года по июль 2018 года.

В группу исследования вошло 23 пациента с ИБС, которым на базе отделения эндоваскулярной хирургии и ангиографии ГУ «Институт сердца МЗ Украины» (г. Киев) была выполнена ЧТКА с использованием ЭКМО в качестве метода коррекции контрактильной кардиальной дисфункции.

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, большинство пациентов, вошедших в исследование, были мужского пола (82,6 %). При этом 95,7 % пациентов имели в качестве сопутствующей патологии артериальную гипертензию, а 65,2 % — ранее перенесли инфаркт миокарда.

Только 4 пациента подвергались ранее хирургическим методам лечения ИБС (1 случай — аортокоронарное шунтирование, 3 случая — стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии) (табл. 1).

На момент госпитализации все пациенты имели диагноз острого коронарного синдрома, или ИМ 1-го типа, с длительностью заболевания до 2 суток. При контрольной ангиографии в большинстве случаев (73,9 %) пациенты имели поражение трех и более коронарных сосудов.

Диагноз острого ИМ выставлялся на основании клинических данных (более 30 мин не купируется интенсивный ангинозный приступ), данных ЭКГ (наличие патологического зубца Q, повышение сегмента ST минимум на 2 мм от изолинии или его депрессия более чем на 2 мм, инверсия зубца T); показателей клинического анализа крови: лейкоцитоза, повышения уровня ферментов в сыворотке крови (тропонин I, креатинфосфокиназа-МВ — МВ-КФК), данных ультразвукового исследования сердца (выявление зон акинезии) и данных коронарографического исследования.

Все пациенты обследованы согласно протоколу, принятому в ГУ «Институт сердца МЗ Украины» для данной категории больных. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике.

У 2 пациентов (8,7 % случаев) ИБС была диагностирована за 5 и более лет до поступления в клинику для проведения рентген-эндоваскулярного лечения, 91,3 % имели в анамнезе ИБС до 5 лет. У 16 обследованных больных (69,6 %) была выявлена недостаточность кровообращения III–IV функционального класса по NYHA.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов (N = 23)

Показатель		Значение
Пол, ж/м		4/19
Вес, кг		60–118 (88,3 ± 21,5)
Возраст, лет		47–78 (65,7 ± 12,3)
Сопутствующая патология	АГ, n (%)	22 (95,7)
	СД, n (%)	4 (17,4)
	Курение, n (%)	11 (47,8)
	ИМ в анамнезе, n (%)	15 (65,2)
	Стентирование в анамнезе, n (%)	3 (13)
	АКШ в анамнезе, n (%)	1 (4,3)
	ХПН в анамнезе, n (%)	8 (34,8)
	ЦВ-патология в анамнезе, n (%)	7 (30,4)
Кол-во пораженных КА	В среднем по группе	2,9 ± 1,4
	≥ 3, n (%)	17 (73,9)
Вид инфаркт-связанной КА	СЛКА, n (%)	7 (30,4)
	МЖВ ЛКА, n (%)	10 (43,5)
	ОВ ЛКА, n (%)	1 (4,3)
	ПКА, n (%)	5 (21,7)
TIMI поток до ЧТКА		0–1 (0,34 ± 0,09)

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ИМ — инфаркт миокарда; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ЦВ — цереброваскулярный; КА — коронарная артерия; СЛКА — ствол левой коронарной артерии; МЖВ ЛКА — межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ОВ ЛКА — огибающая ветвь левой коронарной артерии; ПКА — правая коронарная артерия; TIMI — *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

Площадь поражения миокарда левого желудочка при подсчете QRS-индекса составляла в среднем $20,4 \pm 1,2$ %. У 16 больных (69,6 %) при поступлении был II функциональный класс сердечной недостаточности по T. Killip.

Процедура рентген-эндоваскулярного стентирования выполнялась в соответствии со стандартными методиками. Рутинная терапия, проводимая во время ангиопластики, включала нитраты, клопидогрель (нагрузочная доза 600 мг клопидогреля вместе с аспирином) и гепарин (для достижения и поддержания активированного времени свертывания (ACT) > 250 секунд (ACT контролировалось каждые 30 минут). Технические аспекты процедуры включали выбор стента и баллона, продолжительность инфляции и давления определялась каждым оператором индивидуально. Гемодинамически значимой считалась окклюзия просвета артерии более 50 %.

Радиальный доступ применялся в 91,3 % случаев (21 пациент), феморальный — в 8,7 % (2 пациента).

При выполнении стентирования КА для выбора стента использовался компьютерный расчет протяженности поражения КА, учитывался диаметр стенотического поражения и диаметр непораженного участка сосуда. У всех пациентов использовались эверолимус-элюирующие или зотаролимус-элюирующие стенты второго поколения.

Среднее количество стентов с лекарственным покрытием, имплантированных пациенту, составило

$2,3 \pm 1,2$, а средняя длина стента — $19,1 \pm 3,7$ мм. Среднее время рентгенографии составило $39,5 \pm 24,7$ мин, доза облучения — в пределах $1,68 \pm 0,99$ Гр.

В 30,4 % (7 пациентов) случаев в связи с выявлением тромбозов коронарных артерий рентген-эндоваскулярные вмешательства сочетались с аспирационной тромбэкстракцией.

Магистральный антеградный кровоток в целевой коронарной артерии оценивался по классификации TIMI 0–3 [13]. К началу проведения основного этапа ЧТКА среднее значение кровотока TIMI составляло $0,34 \pm 0,09$ (табл. 1).

Всем пациентам проводилось протокольное исследование биохимических показателей крови, в том числе МВ-КФК, на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480, США.

Общий анализ крови проводился в гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i, Япония. Анализ газов крови во время процедуры осуществлялся с помощью анализатора газов, pH, электролитов и метаболитов крови ABL800 Flex Series 835, Radiometer, Дания.

Уровень тропонина I исследовался перед началом ангиографии и в течение 72 часов после проведения рентгенэндоваскулярных процедур. Забор крови проводился через 6, 12, 24, 48 и 72 часа после рентгенангиографической реканализации КА. Исследование проводилось с помощью иммуноанализатора Beckman Coulter Access 2, США.

Подключение ЭКМО проводилось в условиях общей анестезии. Выбор анестезиологического обеспечения основывался на клиническом статусе пациента и ожидаемой продолжительности процедуры.

Анализ полученных результатов проводился на персональном компьютере с использованием прикладных программ Excel 2007 и Statistica 6.

Процедура вено-артериального (в/а) подключения ЭКМО. Система в/а ЭКМО состояла из центробежного насоса, мембранного оксигенатора, теплообменника, приводящей и отводящей магистрали и канюль для включения в сосудистое русло пациента.

Гипокоагулянтное состояние было достигнуто путем болюсного введения нефракционированного гепарина (5000 ЕД) и поддержки активированного времени свертывания от 180 до 220 секунд с непрерывной внутривенной инфузией нефракционированного гепарина (10–15 ЕД/кг/ч).

Чрескожная канюляция проводилась с использованием модифицированной методики Сельдингера под контролем рентгеноскопических ориентиров с контрастированием сосудов и ультразвуковой визуализацией. После получения ретроградного доступа к общей бедренной артерии после процедуры дилатации устанавливалась артериальная канюля ЭКМО. Венозную канюлю устанавливали аналогичным способом.

В зависимости от биометрических данных пациентов использовали артериальные канюли диаметром от 15 до 21 Fr, венозные — от 22 до 26 Fr. Вокруг места установки канюль накладывался кисетный шов, а канюли были закреплены в месте введения.

Дистальный конец артериальной канюли (приток к пациенту) располагали в общей подвздошной артерии или дистальной брюшной аорте. Дистальный конец венозной канюли (отток от пациента) под контролем УЗИ был помещен в место соединения правого предсердия и верхней полой вены.

Начальная скорость потока ЭКМО составляла 2,4 л/мин/м² (скорость потока от 3,5 до 5,5 л/мин). В исследовании были использованы центробежные насосы CentriMag (Thoratec) и оксигенаторы Quadrox-D (Maquet). При этом использовался непульсирующий кровоток.

Во время проведения процедуры ЭКМО производительность насоса увеличивалась или уменьшалась по мере необходимости (среднее артериальное давление поддерживалось на уровне $71,15 \pm 5,80$ мм рт.ст.). Расход и подача кислородно-воздушной смеси корректировались с помощью измерений газов крови в зависимости от расчетных величин доставки/потребления кислорода для каждого пациента индивидуально.

Отключение от ЭКМО рассматривалось, когда пациент был гемодинамически стабилен при скорости потока ЭКМО менее 1 л/мин/м² и имел адекватные показатели газового и кислотно-основного состава крови.

Результаты

После проведения ЧТКА все пациенты, у которых использовалась экстракорпоральная поддержка кровообращения, были разделены на 2 группы: выжившие (I группа) и умершие от различных причин непосред-

ственно в стационаре или спустя 30 дней после выписки (II группа).

Сравнительная клиническая характеристика исходного состояния выживших и умерших пациентов, которым проводилась ЧТКА, представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в группе умерших преобладали лица мужского пола, которых было на 21,8 % больше, чем лиц женского пола, относительно общего числа летальных исходов. Примечательным был факт меньшего количества пораженных артерий в данной группе обследованных (более 3 пораженных КА — в 61,5 % случаев против аналогичного показателя в группе выживших, который составлял 90 % случаев) ($p = 0,00245$). Данный факт позволяет сделать вывод, что количество пораженных КА не является фактором риска летального исхода для обследованной категории пациентов ($r = 0,009$; $p = 0,8746$). При этом показатели ТІМІ потока до ЧТКА также не имели достоверных межгрупповых отличий ($p = 0,9231$).

При сравнительном анализе сопутствующей патологии у пациентов обеих групп было выявлено, что сахарный диабет чаще встречался у пациентов II группы (23,1 % случаев против 10 % случаев в I группе) (табл. 2). Данные одномерного логистического регрессионного анализа показателей, ассоциированных с летальностью, показали, что СД был независимым предиктором фатальных последствий (ОШ = 17,58; 95% ДИ = 6,47–47,48; $p = 0,00125$).

Примечательно, что наличие ИМ в анамнезе во II группе пациентов наблюдалось реже в сравнении с пациентами I группы (53,8 против 80 %; $p = 0,00243$). При этом у пациентов I группы достоверно чаще в анамнезе регистрировались кардиальные хирургические вмешательства (стентирование КА — 30 % случаев, АКШ — 10 % случаев) (табл. 2).

При анализе сопутствующей патологии было выявлено, что наличие хронической почечной недостаточности, которая встречалась в 2,31 раза чаще у пациентов II группы, было независимым предиктором летальности (ОШ = 20,81; 95% ДИ = 5,95–72,21; $p = 0,00014$) в обследованных группах пациентов. К данным предикторам относилась также и ишемия миокарда, которая развивалась в бассейне правой коронарной артерии (ОШ = 25,51; 95% ДИ = 8,27–79,12; $p = 0,00013$). Данное поражение встречалось на 20,8 % чаще у умерших пациентов, чем в I группе (табл. 2).

Во II группе пациентов ишемическое поражение миокарда носило более выраженный характер, о чем говорят показатели МВ-КФК и тропонина I (табл. 2).

При анализе состояния обследованных пациентов во время проведения ЧТКА было выявлено, что процедура тромбэкстракции выполнялась на 18,5 % чаще у пациентов II группы (табл. 3).

В данной группе феномен «no reflow» также регистрировался в большем проценте случаев (23,1 % во II группе против 10 % в I группе) (табл. 3). Вышеперечисленные обстоятельства обусловили и меньший процедуральный успех у обследованных II группы (ТІМІ поток после ЧТКА в I группе составлял $2,40 \pm 0,37$ против $1,50 \pm 0,48$ во II группе) ($p = 0,00138$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика исходного состояния выживших и умерших пациентов, которым проводилась ЧТКА с использованием ЭКМО (N = 23)

Показатель		Значение	
		Группа I, выжившие (n = 10)	Группа II, умершие (n = 13)
Пол, ж/м		3/7	1/12*
Вес, кг		60–118 (85,9 ± 24,7)	73–110 (90,2 ± 19,4)
Возраст, лет		62–78 (69 ± 5,8)	47–78 (63,2 ± 14,9)
Сопутствующая патология	АГ, n (%)	9 (90)	13 (100)
	СД, n (%)	1 (10)	3 (23,1)*
	Курение, n (%)	5 (50)	6 (46,2)
	ИМ в анамнезе, n (%)	8 (80)	7 (53,8)*
	ЧТКА в анамнезе, n (%)	3 (30)	0 (0)*
	АКШ в анамнезе, n (%)	1 (10)	0 (0)*
	ХПН в анамнезе, n (%)	2 (20)	6 (46,2)*
Кол-во пораженных КА	В среднем по группе	1–5 (3,3 ± 1,4)	1–4 (2,6 ± 1,3)
	≥ 3, n (%)	9 (90)	8 (61,5)*
Вид инфаркт-связанной КА	СЛКА, n (%)	4 (40)	3 (23,1)*
	МЖВ ЛКА, n (%)	5 (50)	5 (38,5)*
	ОВ ЛКА, n (%)	0 (0)	1 (7,7)*
	ПКА, n (%)	1 (10)	4 (30,8)*
Гемоглобин, г/л		101–151 (117,5 ± 16,8)	70–139 (107,3 ± 20,5)
pH		7,21–7,55 (7,37 ± 0,16)	7,12–7,56 (7,39 ± 0,17)
pCO ₂		35,7–46,6 (41,01 ± 5,31)	32,5–45 (38,8 ± 6,2)
Креатинин (мкмоль/л)	В среднем по группе	88–480 (202,7 ± 114,6)	105–480 (275,7 ± 170,5)
	≤ 200, n (%)	3 (30)	9 (69,2)*
МВ-КФК (Ед/л)	В среднем по группе	52–754 (316,4 ± 264,4)	20–1200 (540,8 ± 392,2)
	> 170, n (%)	3 (30)	11 (84,6)*
Тропонин (нг/мл)	В среднем по группе	0,016–45 (10,5 ± 3,1)	0,009–50 (17,6 ± 2,9)
	> 0,16, n (%)	8 (80)	12 (92,3)*
Лактат (ммоль/л)		1–1,9 (1,4 ± 0,4)	2,2–9,4 (4,7 ± 2,5)*
ФВ (%)	В среднем по группе	17–62 (38,1 ± 20,9)	10–64 (39,3 ± 24,2)
	< 40, n (%)	5 (50)	6 (46,2)

Примечания: * — $p < 0,05$; ФВ — фракция выброса.

Таблица 3. Процедуральные показатели у выживших и умерших пациентов, которым проводилась ЧТКА с использованием ЭКМО (N = 23)

Показатель	Значение	
	Выжившие (n = 10)	Умершие (n = 13)
Тромбоэкстракция, n (%)	2 (20)	5 (38,5)*
Феномен «по reflow», n (%)	1 (10)	3 (23,1)*
Остановка сердца до ЭКМО, n (%)	1 (10)	9 (69,2)*
Длительность СЛР, мин	1 (10%) — 40'	13 (100%) — 35–80' (56,2 ± 19,4)
Адреналин, мкг/кг/мин	1 (10) — 0,08–0,25	12 (92,3)* — 0,12–0,47
Норадреналин, мкг/кг/мин	6 (60) — 0,04–0,07	13 (100)* — 0,16–0,5
Добутамин, мкг/кг/мин	9 (90) — 0,06–0,08	13 (100) — 12–15
ТІМІ поток после ЧТКА	2–3 (2,40 ± 0,37)	1–2 (1,50 ± 0,48)*

Примечания: * — $p < 0,05$; СЛР — сердечно-легочная реанимация.

Таблица 4. Показатели и осложнения при проведении ЭКМО у выживших и умерших пациентов (N = 23)

Показатель	Значение	
	Выжившие (n = 10)	Умершие (n = 13)
Вид ЭКМО, n (%)	В/а — 10 (100)	В/а — 13 (100)
Подключение ЭКМО до ЧТКА, n (%)	9 (90)	0 (0)*
Подключение ЭКМО во время ЧТКА, n (%)	1 (10)	13 (100)*
Длительность ЭКМО (ч)	2,3–83,4 (17,8 ± 8,2)	13,5–128,2 (73,6 ± 23,7)*
Осложнения ЭКМО	Ишемия нижних конечностей, n (%)	2 (20)
	Кровотечение, n (%)	1 (10)
	Гемолиз, n (%)	0 (0)
Летальность на ЭКМО, n (%)	0 (0)	10 (76,9)*
Летальность в теч. 30 дней после ЧТКА, n (%)	0 (0)	3 (23,1)*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Учитывая более тяжелую ишемию миокарда (согласно данным кардиоспецифических ферментов (табл. 2)) у пациентов II группы и более низкий процедуральный успех реканализации КА, объясним факт более частой остановки сердца в операционной (10 % у пациентов I группы против 69,2 % у пациентов II группы) ($p = 0,000154$) (табл. 3) и более высокими дозами адреносиметиков, которые использовались для поддержания контрактильной способности миокарда (табл. 3).

Зарегистрированные показатели при проведении ЭКМО у выживших и умерших пациентов после ЧТКА представлены в табл. 4.

При анализе данных показателей было выявлено, что подключение ЭКМО до возникновения кардиальных событий достоверно чаще использовалось в группе выживших пациентов (90 % случаев у пациентов I группы и 0 % случаев — во II группе) ($p = 0,0000001$).

С большим риском было связано и более длительное время проведения ЭКМО ($17,8 \pm 8,2$ часа у пациентов I группы против $73,6 \pm 23,7$ часа во II группе обследованных) ($p = 0,00023$). Что, в свою очередь, отразилось и на осложнениях, которые достоверно чаще встречались у пациентов II группы. Так, ишемия нижних конечностей, которая была обусловлена продолжительным нахождением канюли в области феморальной артерии, наблюдалась на 18,8 % чаще у пациентов II группы ($p = 0,0014$), кровотечения — на 13,1 % ($p = 0,0012$), гемолиз — на 7,7 % (табл. 4).

Обсуждение

Данное исследование показало, что использование методики ЭКМО с вено-артериальным подключением к началу ЧТКА характеризовалось относительной безопасностью, низким уровнем осложнений и значительным улучшением выживания у обследованных пациентов с острым коронарным синдромом и ИМ I-го типа. В то же время на сегодняшний день никаких рандомизированных исследований, касающихся эффективности использования ЭКМО при транскатанной реваскуляризации миокарда, кроме ретроспективных,

не проводилось, что требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Научные исследования по эффективности профилактического использования экстракорпоральной поддержки гемодинамики при ЧТКА у пациентов с высоким риском начались еще в 1990-х годах P.S. Tierstein и соавт. (1993) [15]. Исследователи установили, что у пациентов, которым проводили профилактическую сердечно-легочную поддержку, достоверно часто развивались феморальные осложнения и потребность в продуктах крови на фоне схожего уровня госпитальной летальности. В то же время в данной работе при анализе эффективности профилактической экстракорпоральной поддержки гемодинамики у пациентов с ФВ < 20 % обнаружилось достоверное снижение госпитальной летальности по сравнению с применением данной методики при необходимости.

В дальнейшем J. Vainet и соавт. (2007) описали свой опыт профилактического использования ЭКМО у 15 пациентов, которым проводили чрескожное вмешательство под общей анестезией [16]. Все пациенты были отлучены от ЭКМО в ангиографической лаборатории и от искусственной вентиляции легких в среднем через $5,1 \pm 3,3$ часа. При этом в исследовании не обнаружилось ни одного случая госпитальной летальности и ни одного случая перипроцедурного инфаркта. Как отмечают авторы, из осложнений, связанных с канюляцией, зафиксирован один случай местного пахового кровотечения, которое не нуждалось в хирургическом вмешательстве. В среднем пациенты были выписаны через $3,2 \pm 2,8$ дня. Возможной причиной таких хороших результатов применения профилактического ЭКМО было отсутствие у пациентов, включенных в исследование, кардиогенного шока, поскольку к группе высокого риска они отнесены из-за пожилого возраста (средний возраст — 72 ± 9 лет) и наличия сопутствующих заболеваний.

В то же время в ретроспективном исследовании J.J. Sheu и соавт. (2010) при изучении эффективности раннего использования ЭКМО при остром

инфаркте миокарда установлено, что при глубоком кардиогенном шоке после чрескожных коронарных вмешательств, без технической возможности использования экстракорпоральной поддержки кровообращения 30-дневная летальность составляла 72 % (18/25), в то же время при применении ЭКМО данный показатель достоверно уменьшался до 39,1 % (18/46) [17].

В нашем исследовании использование ЭКМО как до, так и во время ЧТКА сопровождалось летальностью 56,52 % (13/23), хотя, если брать во внимание пациентов, которым подключали ЭКМО до реваскуляризации и начала развития кардиальных событий, данный показатель составлял 0 %.

Кроме того, о хороших результатах использования планового ЭКМО при ЧТКА сообщается в ретроспективном исследовании F.S. van den Brink и соавт. (2018) [18]. Так, исследователи установили, что среди 12 пациентов, которым проводили ЭКМО при ЧТКА, общая летальность составила 42 % (5/12), из них летальность в группе с внедрением методики ЭКМО — 33 % (4/12). При этом осложнения были зарегистрированы у 6 из 12 пациентов: у 1 пациента возникли серьезные неврологические нарушения, у 2 пациентов наблюдалось кровоизлияние в месте катюли, еще у 2 — ишемия нижних конечностей, и у одного пациента — кровоизлияния в другом месте. Стоит отметить, что в данной работе ЭКМО подключалась уже во время проведения ЧТКА при возникновении жизнеугрожающей аритмии или при остановке сердечной деятельности.

В то же время в нашем исследовании 30-дневная летальность у пациентов, которым проводилась ЭКМО при уже развивающихся осложнениях, составляла 93 % (13/14). Такие высокие показатели летальности, по нашему мнению, обусловлены многими факторами, в том числе наличием у данных пациентов коморбидных заболеваний, таких как сахарный диабет и хроническая почечная недостаточность.

Таким образом, как показывают результаты нашего исследования и работы вышеназванных авторов, использование ЭКМО у пациентов высокой группы риска при проведении ЧТКВ сегодня характеризуется достоверным ростом уровня выживания даже у такой сложной когорты больных.

Выводы

1. Сахарный диабет, почечная недостаточность, поражение правой коронарной артерии являются независимыми предикторами летальности при проведении рентгенэндоваскулярной реканализации у пациентов с ишемической болезнью сердца.

2. Количество пораженных коронарных артерий не является фактором риска летального исхода у обследованной категории пациентов.

3. Плановое использование ЭКМО у пациентов группы высокого риска (острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда) при транскатанной реваскуляризации миокарда является положительным прогностическим фактором выживаемости пациентов.

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

Список литературы

1. Anand S., Jayakumar D., Aronow W.S., Chandy D. Role of extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure: an overview. *Hosp. Pract.* (1995). 2016. 44 (2). 76-85. doi: 10.1080/21548331.2016.1151325.
2. MacLaren G., Combes A., Bartlett R.H. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *life support in the new era. Intensive Care Med.* 2012. 38 (2). 210-20. doi: 10.1007/s00134-011-2439-2.
3. Rozé H., Repusseau B., Ouattara A. Extracorporeal membrane oxygenation in adults for severe acute respiratory failure. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2014. 33 (7-8). 492-4. doi: 10.1016/j.anfar.2014.07.008
4. Di Nardo M., MacLaren G., Marano M., Cecchetti C., Bernaschi P., Amodeo A. ECLS in Pediatric Cardiac Patients *Front Pediatr.* 2016. 4. 109.
5. Shekar K., Mullany D.V., Thomson B., Ziegenfuss M., Platts D.G., Fraser J.F. Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients. a comprehensive review. *Crit. Care.* 2014. 18 (3). 219. doi: 10.1186/cc13865.
6. Extracorporeal Life Support Registry Report. Available online. <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>, accessed on January, 2019.
7. Makdisi G., Wang I. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J. Thorac. Dis.* 2015. 7 (7). E166-E176. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17
8. Shaikat A., Hryniewicz-Czeneszew K., Sun B. et al. Outcomes of Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Complex High-Risk Elective Percutaneous Coronary Interventions. A Single-Center Experience and Review of the Literature. *J. Invasive Cardiol.* 2018. 30 (12). 456-60.
9. Khera R., Cram P., Vaughan-Sarrazin M., Horwitz P.A., Girotra S. Use of Mechanical Circulatory Support in Percutaneous Coronary Intervention in the United States. *J. Cardiol.* 2016. 117 (1). 10-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.005
10. Bartlett R.H., Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anesthesiol.* 2010. 76 (7). 534-40.
11. Aubron C., DePuydt J., Belon F. et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann. Intensive Care.* 2016. 6 (1). 97. doi: 10.1186/s13613-016-0196-7.
12. Mateen F.J., Muralidharan R., Shinohara R.T., Parisi J.E., Schears G.J., Wijdicks E.F. Neurological injury in adults treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Arch. Neurol.* 2011 Dec. 68 (12). 1543-9. doi: 10.1001/archneurol.2011.209.
13. Ryu J.A., Cho Y.H., Sung K. et al. Predictors of neurological outcomes after successful extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *BMC Anesthesiol.* 2015. 15. 26. doi: 10.1186/s12871-015-0002-3.
14. Davies A., Jones D., Bailey M. et al. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators I. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress

Syndrome. *JAMA*. 2009. 302 (17). 1888-95. doi: 10.1001/jama.2009.1535.

15. Teirstein P.S., Vogel R.A., Dorros G. et al. Prophylactic versus standby cardiopulmonary support for high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. 21. 590-6. doi: 10.1016/0735-1097(93)90089-j

16. Vainer J., van Ommen V., Maessen J., Geskes G., Lamechich L., Waltenberger J. Elective high-risk percutaneous coronary interventions supported by extracorporeal life support. *Am. J. Cardiol.* 2007. 99. 771-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.034

17. Sheu J.J., Tsai T.H., Lee F.Y. et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary in-

tervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit. Care Med.* 2010 Sep. 38 (9). 1810-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e8ac7f.

18. Van den Brink F.S., Magan A.D., Noordzij P.G. et al. Venous arterial extracorporeal membrane oxygenation in addition to primary PCI in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Neth. Heart J.* 2018. 26 (2). 76-4. doi: 10.1007/s12471-017-1068-y.

Получено/Received 14.01.2021

Рецензовано/Revised 28.01.2021

Принято в печать/Accepted 03.02.2021 ■

О.А. Лоскутов^{1,2}, О.М. Дружина^{1,2}, Г.І. Ковтун¹, А.В. Хохлов¹, О.М. Поступальський¹, С.Р. Маруняк^{1,2},
D.O. Loskutov², B.M. Todurov^{1,2}

¹SI "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The use of extracorporeal membrane oxygenation during myocardial revascularization in patients with coronary heart disease and cardiogenic shock

Abstract. Background. Extracorporeal membrane oxygenation has become an effective method in the treatment of adults and children with severe cardiac and pulmonary dysfunction resistant to conventional therapy. The aim of this article was to summarize an experience of extracorporeal membrane oxygenation usage for cardiac dysfunction, which develops in patients with coronary heart disease during percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Materials and methods.** The study comprised a retrospective, single-center analysis of 23 patients with coronary heart disease (19 men and 4 women, average age — 65.7 ± 12.3 years), who undertook the extracorporeal membrane oxygenation technique during percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Results.** Thirteen (56.52 %) patients died directly in the hospital, or 30 days after a discharge. Independent predictors of fatal outcomes were: diabetes mellitus (OR = 17.58; 95% CI = 6.47–47.48; p = 0.00125), chronic renal failure (OR = 20.81; 95% CI = 5.95–72.21; p = 0.00014), damage to the right coronary

artery (OR = 25.51; 95% CI = 8.27–79.12; p = 0.00013). For deceased patients, the “no-reflow” phenomenon was indicated in a larger portion of cases (23.1 % in the group of deceased versus 10 % in the group of survivors). A routine connection to extracorporeal membrane oxygenation before the occurrence of cardiac events was significantly more often used in the group of survived patients (90 % of cases) compared with the deceased (p = 0.0000001). **Conclusions.** Diabetes mellitus, chronic renal failure, and damage to the right coronary artery were independent predictors of mortality during percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with coronary heart disease. The routine use of extracorporeal membrane oxygenation in high-risk patients with percutaneous transluminal coronary angioplasty was a positive prognostic factor of patient survival.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation; myocardial infarction; percutaneous transluminal coronary angioplasty; cardiogenic shock

Лоскутов О.А.^{1,2}, Дружина О.М.^{1,2}, Ковтун Г.І.¹, Хохлов А.В.¹, Поступальський О.М.¹, Маруняк С.Р.^{1,2},
Лоскутов Д.О.¹, Тодуров Б.М.^{1,2}

¹ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Використання екстракорпоральної мембранної оксигенації при ревазуляризації міокарда у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на фоні кардіогенного шоку

Резюме. Актуальність. Використання екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) стало ефективною методикою в лікуванні дорослих і дітей із тяжкою серцевою і легеневою дисфункцією, резистентною до традиційної терапії. **Метою** даної роботи було узагальнення досвіду використання ЕКМО при кардіальній дисфункції, що розвивається у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при проведенні рентгеноваскулярної ревазуляризації міокарда. **Матеріали та методи.** У дослідженні проведено ретроспективний одноцентровий аналіз 23 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (19 чоловіків і 4 жінки, середній вік — 65,7 ± 12,3 року), яким в ДУ «Інститут серця МОЗ України» в період з березня 2014 по червень 2018 р. при проведенні черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ЧТКА) використовувалася методика ЕКМО. **Результати.** 13 (56,52 %) пацієнтів, яким проводили ЕКМО при ЧТКА, померли безпосередньо в стаціонарі або через 30 днів після виписки, серед них переважали особи чоловічої статі (92,30 %). Незалежними предикторами фатальних наслідків виступали цукровий діабет (ВШ = 17,58; 95% ДІ = 6,47–47,48; p = 0,00125), хронічна ниркова недо-

статність (ВШ = 20,81; 95% ДІ = 5,95–72,21; p = 0,00014), ішемія міокарда в басейні правої коронарної артерії (ВШ = 25,51; 95% ДІ = 8,27–79,12; p = 0,00013). Процедура тромбоекстракції та феномен «no reflow» на 18,5 і на 13,1 % частіше реєструвались у пацієнтів, які померли. Перераховані вище обставини зумовили і менший процедуральний успіх у пацієнтів, що померли (ТІМІ потік після ЧТКА становив 1,50 ± 0,48), тоді як у тих, що вижили, ТІМІ становив 2,40 ± 0,37 (p = 0,00138). Підключення ЕКМО до виникнення кардіологічних подій достовірно частіше виявлялося в групі пацієнтів, які вижили (90 % випадків), порівняно з померлими (0 %) (p = 0,0000001). **Висновки.** Цукровий діабет, ниркова недостатність, ураження правої коронарної артерії є незалежними предикторами летальності при проведенні рентгеноваскулярної реканалізації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Планове використання ЕКМО у пацієнтів групи високого ризику при черезшкірній ревазуляризації міокарда є позитивним прогностичним фактором виживання пацієнтів.

Ключові слова: ЕКМО; інфаркт міокарда; черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика; кардіогенний шок

УДК 618.2+618.6)-06:616.988:578.834]-08.-039.35

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230641>Матолінець Н.В.^{1,2}, Самчук О.О.², Глуховська С.І.^{1,2}, Живіцька Х.З.^{1,2}¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова», м. Львів, Україна

Особливості інтенсивної терапії вагітних та породіль з тяжким перебігом коронавірусної хвороби (COVID-19)

Резюме. Актуальність. COVID-19 — це найбільший виклик, з яким зіткнувся увесь сучасний світ. Медики та науковці намагаються відшукати вирішення цієї актуальної проблеми. Саме тому останнім часом створено багато гайдлайнів для ведення пацієнтів з COVID-19, які постійно оновлюються з урахуванням результатів останніх досліджень для того, аби забезпечити пацієнтів найкращою допомогою. Але помітно, що існує нестача протоколів для певних особливих груп населення, ведення яких відрізняється від лікування загальної популяції. До таких груп належать діти, вагітні та породілля, люди похилого віку, пацієнти, які потребують хірургічного втручання. **Мета.** Оцінювання допомоги вагітним та породіллям в умовах комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова» (КНП «КЛШМД м. Львова»). **Матеріали та методи.** Із вересня 2020 року на базі КНП «КЛШМД м. Львова» проводилося лікування вагітних та породіль з COVID-19, три випадки з яких подано вашій увазі. **Результати.** На жаль, проведене лікування не завжди веде до позитивних наслідків і може закінчитися летально, оскільки перебіг часто супроводжується бактерійними ускладненнями, картина яких особливо яскраво проявляється на фоні імуносупресії. Проте визначено, що найкращою схемою лікування залишається поєднання застосування антибіотиків, антикоагулянтів та гормонів і виключає широке застосування протівірусних або протималарійних препаратів. Визначальним чинником також залишається постійний моніторинг вітальних функцій та оцінка функціонування печінки, нирок, серця з метою запобігання розвитку ускладнень чи виявлення їх на ранній стадії. **Висновки.** При лікуванні вагітних у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії важливо правильно підібрати емпіричну терапію, вчасно провести розродження та здійснювати кисневу терапію, ґрунтуючись на теоретичних і практичних принципах штучної вентиляції легень.

Ключові слова: COVID-19; породілля; інтенсивна терапія

Вступ

Сучасний світ стикнувся з глобальною проблемою COVID-19. На даний момент кількість людей, уражених збудником SARS-CoV-2 сягає 40 мільйонів, а кількість летальних випадків перевищила 1 мільйон [1]. Серед пацієнтів, які потребують госпіталізації, все більше зростає кількість вагітних жінок. Згідно зі статистикою, у Сполучених Штатах Америки кількість госпіталізованих вагітних жінок із COVID-19 перевищує кількість госпіталізованих невагітних жінок того ж віку більш як на 20 % [2]. Це вкотре вказує на те, що

через фізіологічні зміни [3] у дихальній, серцево-судинній, імунній та інших системах організму вагітної жінки пацієнтки цієї когорти більш схильні до тяжкого перебігу коронавірусної інфекції [4], частішої госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) та потреби в під'єднанні до апаратів штучної вентиляції легень (ШВЛ). Варто зауважити, що госпіталізації підлягають здебільшого жінки з групи ризику, до якої належать особи віком понад 35 років, а також пацієнтки з імуносупресією, ожирінням, цукровим діабетом, хронічними захворюваннями легень та онкопатологі-

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

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

Для кореспонденції: Матолінець Наталія Василівна, доктор медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: e-mail: nmatolinets@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 7741348.

For correspondence: Nataliya Matolinets, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nmatolinets@gmail.com; phone: +38 (067) 7741348.

єю [5]. Окрім цього наявність коронавірусної інфекції спричиняє виникнення багатьох ускладнень у вагітних. До таких належать дистрес-синдром плода [6] та передчасні пологи [7], що частіше проводяться шляхом кесаревого розтину [8]. Позитивним моментом одночасно є відсутність доказової бази про вертикальний шлях передачі коронавірусної інфекції від матері до дитини [9]. На жаль, відсутність специфічного лікування [10], недостатня кількість наявних чітких протоколів і гайдлайнів для ведення вагітних та породіль у ВІТ змушує українських лікарів добирати схеми лікування, що базуються на декількох міжнародних протоколах, описах клінічних випадків та на безпосередньому досвіді лікуючих лікарів-анестезіологів і реаніматологів. Тому ми хочемо поділитися схемою лікування вагітних і породіль з COVID-19, яку ми застосовуємо в умовах КНП «КЛШМД м. Львова».

Мета дослідження: дослідити та оцінити особливості надання допомоги вагітним та породільям з COVID-19 в умовах КНП «КЛШМД м. Львова».

Матеріали та методи

Наявні міжнародні та український протоколи надання допомоги вагітним і породільям з COVID-19, три клінічні випадки ведення вагітних в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) КНП «КЛШМД м. Львова».

Результати

Пропонуємо вашій увазі аналіз схем лікування у трьох клінічних випадках.

Клінічний випадок 1

Хвора Н., 31 рік, 11.09.2020 р. надійшла у КНП «ПКБ № 1» зі скаргами на підвищення температури тіла до 38 °С, вологий кашель. 10.09.2020 р. здано ПЛР-тест на COVID-19, результат позитивний. При надходженні: загальний стан відносно задовільний, температура тіла — 37 °С, дихання самостійне, ЧД — 18/хв. Здійснюється постійна інсуфляція зволоженого кисню через лицеву маску з мішком-резервуаром. При FiO_2 0,3 SpO_2 утримується на рівні 96–97 %. Аускультативно: в легенях жорстке дихання, ослаблене в нижніх відділах справа. Гемодинамічно стабільна. АТ — 130/80 мм рт.ст., Ps — 85/хв. Живіт збільшений внаслідок вагітності, неболючий. Проведено обстеження: ЗАК, ЗАС, БАК, коагулограма, ЕКГ, КТ ОГК без контрасту, УЗД плода, визначення рівня прокальцитоніну, СРП, D-димеру, феритину, газометрію крові. Проведено антибіотико-, антикоагулянтну, гормональну терапію та профілактику стресових виразок.

У зв'язку з погіршенням стану пацієнтку 19.09.2020 р. переведено на неінвазивну вентиляцію легень апаратом ШВЛ Hamilton C1 з параметрами: Ps_{supp} — 9 см вод.ст., РЕЕР — 6 см вод.ст., FiO_2 — 0,7, SpO_2 — 95–96 %.

23.09.2020 р. стан жінки погіршився, з'явилися скарги на болі в ділянці шиї та обох ключиць. Пальпаторно: крепітація в цих ділянках. Продовжується неінвазивна вентиляція легень. Консультована тора-

кальним хірургом, який заперечив гостру хірургічну патологію ОГК, проте вказав на наявність емфіземи м'яких тканин шиї.

У зв'язку з подальшим погіршенням стану за узгодженням з адміністрацією переведена у КНП «КЛШМД м. Львова» з терміною госпіталізацією у ВАІТ. Загальний стан критичний, виражене психомоторне збудження. Шкірні покриви ціанотичні. SpO_2 — 38–40 % при інсуфляції зволоженого кисню через лицеву маску. ЧД — 36/хв. Аускультативно: дихання жорстке, різко ослаблене у верхніх відділах. Гемодинамічно нестабільна. АТ — 70/40 мм рт.ст., Ps — 130–140 уд/хв. негайно налагоджено подачу 100% кисню через лицеву маску з подальшою інтубацією трахеї та переведенням на ШВЛ апаратом Uvent у режимі PCV з такими параметрами: FiO_2 — 100 %, РЕЕР — 5 см вод.ст., P_{contg} — 20 см вод.ст., SpO_2 — 60–65 %. Артеріальна газометрія (рис. 1): pO_2 — 25 мм рт.ст., pCO_2 — 77 мм рт.ст., pH — 6,98, лактат — 11,5 ммоль/л. Проведено рентгенографію ОГК, де діагностовано напружений пневмомедіастинум, викликано хірурга, проведено дренування. За даними УЗД та консультацією чергового гінеколога: гостре маловоддя, тенденція до брадикардії плода — 80–90 уд/хв. Гострий дистрес-синдром плода. Вагітній налагоджено постійну інфузію норадреналіну в дозі 0,5 мкг/кг/хв.

На підставі критичного стану жінки та погіршення стану плода консиліумом лікарів було прийняте рішення про завершення вагітності шляхом операції кесаревого розтину. Встановлено клінічний діагноз: COVID-2019 (ПЛР від 10.09.2020 р., результат позитивний). Двобічна позагоспітальна вірусно-бактеріальна пневмонія, вкрай тяжкий перебіг, IV клінічна група. ЛН III ст. РДС. Напружений пневмомедіастинум, підшкірна емфізема грудної клітки, шиї, потиличної ділянки (дренування середостіння 24.09.2020 р.). Гостра дихальна, серцево-судинна, церебральна недостатність. Набряк головного мозку. Вагітність III, 31 тиждень. Дистрес плода. Маловоддя. Ожиріння II ст.

24.09.2020 р. — операційне розродження шляхом кесаревого розтину. Народжений живий хлопчик, переведений під нагляд лікарів-неонатологів. Стан хворої залишається критичним. На контрольній рентгенограмі ОГК діагностовано правобічний пневмоторакс, проведено дренування. 02.10.2020 р. — здійснено накладання трахеостоми.

Протягом перебування у ВАІТ хворій проведено діагностично-лікувальний комплекс, який поєднував лабораторно-інструментальні дослідження (ЗАК, ЗАС, коагулограма, газометрія артеріальної крові, визначення рівня прокальцитоніну (0,34 нг/мл від 02.10.2020 р.), рентгенографія ОГК у динаміці, консультована суміжними спеціалістами (кардіологом, гінекологом, хірургом). Проводилося таке лікування: антибактеріальна терапія (меропенем 2 г 3 р/добу, лінезолід 600 мг 2 р/добу), протигрибкова терапія (флюконазол 100), гормональна терапія (дексаметазон за схемою 8–8–4 мг), профілактика стресових виразок (діапрозол 40 мг), антикоагулянтна терапія (клексан 0,8 г 3 р/добу).

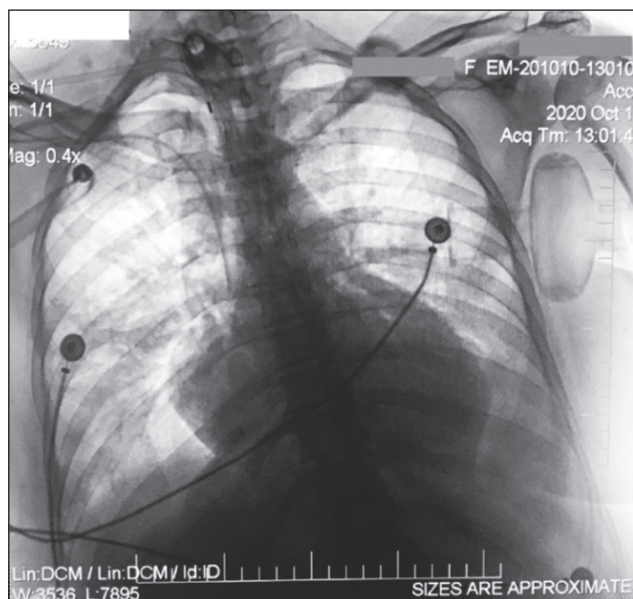


Рисунок 1. Результати рентгенографії пацієнтки Н. від 10.10.2020 р.

Таблиця 1. Результати газометрії пацієнтки Н. від 24.09.2020 р.

Показник	Значення
pH	6,98
pCO ₂	77 мм рт.ст.
pO ₂	26 мм рт.ст.
Na ⁺	132 ммоль/л
K ⁺	4,6 ммоль/л
Ca ⁺⁺	0,86 ммоль/л
Hct	43 %
Lactate	11,5 ммоль/л
HCO ₃ ⁻	18,1 ммоль/л
tCO ₂	20,5 ммоль/л
BE ecf	-13,5 ммоль/л
BE (В)	-14,6 ммоль/л

Таблиця 2. Результати лабораторних тестів пацієнтки Н. у динаміці

Дата	25.09 (2-га доба)	26.09 (3-тя доба)	28.09 (4-та доба)	30.09 (6-та доба)	11.10 (18-та доба)
Респіраторна підтримка	PCV (FiO ₂ — 0,8)	PCV (FiO ₂ — 0,8)	PCV (FiO ₂ — 0,8)	PCV (FiO ₂ — 0,8)	PCV (FiO ₂ — 1,0)
SpO ₂ , %	78–80	86	95	87	72–74
pO ₂ , мм рт.ст.	48	53	87	64	45
pH	7,086	7,46	7,363	7,313	7,1
PT, с	10,5		11		
INR	0,92		0,96		
FIB, г/л	2,2		5,4		
PTA, %	110,4		104,2		
Антикоагулянтна терапія	Клексан 1,6	Клексан 1,6	Клексан 1,6	Клексан 1,6	Клексан 0,8

Незважаючи на проведене лікування, стан пацієнтки погіршувався. Наростали явища сепсису та поліорганної недостатності. Гемодинаміка нестабільна, попри введення адреноміметиків. При огляді живота відзначається гіперемія, припухлість та пастозність, що поширюється від правого кута післяопераційної рани до попереку справа. Пов'язки промокли гнійно-геморагічним вмістом. Дном рани є м'язи та почорніла фасція. На консилиумі з хірургами прийнято рішення про ургентне оперативне втручання — розкриття та дренування флегмони передньої стінки живота та попереку справа. Після проведеного оперативного втручання стан пацієнтки прогресивно погіршувався, що призвело до смерті 12.10.2020 р.

Остаточний діагноз: коронавірусна хвороба (COVID-19), ПЛР від 10.09.2020 р. позитивний. Двобічна позагоспітальна вірусно-бактеріальна пневмонія, вкрай тяжкий перебіг, IV клінічна група, ЛН III ст. Респіраторний дистрес-синдром, дорослий тип. Набряк-набухання головного мозку. Флегмона тулуба. Сепсис (гемокультура від 29.09.2020 р. — *St.aureus-MRSA*). Поліорганна недостатність: ГДН, ГССН, ГНН, церебральна недостатність. 18-та доба післяпологового періоду, шляхом кесаревого розтину в терміні 31 тиждень.

Лабораторні, інструментальні дані хворої Н. наведено у табл. 1, 2, на рис. 1.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Б., 32 роки, I вагітність, 29–30 тижнів, бажана, прееклампсія I ст., ожиріння II ст. З анамнезу відомо: вважає себе хворою з 25.07.2020 р., коли відзначила першіння в горлі, збільшення температури тіла до 38,5 °С. Пацієнтці було проведено консультацію сімейним лікарем, призначено лікування. Проте стан хворої не покращувався, наростили явища дихальної недостатності, через що 01.08.2020 р. пацієнтка була госпіталізована в міський пологовий будинок. 02.08.2020 р. проведено забір матеріалу на ПЛР-тест. У зв'язку з наростанням явищ дихальної недостатності на фоні двобічної позагоспітальної полісегментарної вірусно-бактеріальної пневмонії IV клінічної групи, ЛН

II, COVID-19 (?), утриманням гіпертермії, погіршенням лабораторних показників та стану плода (БПП 4 бали) консильярно прийняте рішення про ургентне дострокове розродження шляхом кесаревого розтину 03.08.2020 р.

Наступного дня, через добу після кесаревого розтину, була переведена у відділення анестезіології та інтенсивної терапії лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова. На момент госпіталізації стан хворої критичний, скарги на виражену задишку, загальну слабкість, підвищення температури тіла. Свідомість на рівні глибокого оглушення, шкірні покриви бліді, акроціаноз, виражені явища дихальної недостатності. ЧД 30–32/хв, SpO₂ — 57–60 %, АТ — 150/80 мм. рт.ст., Ps — 115/хв. У ВАІТ пацієнтці проведено комплекс лабораторних та інструментальних досліджень, що включали: ЗАК (WBC — 16,8 × 10⁹/л, Hgb — 128 г/л, RBC —

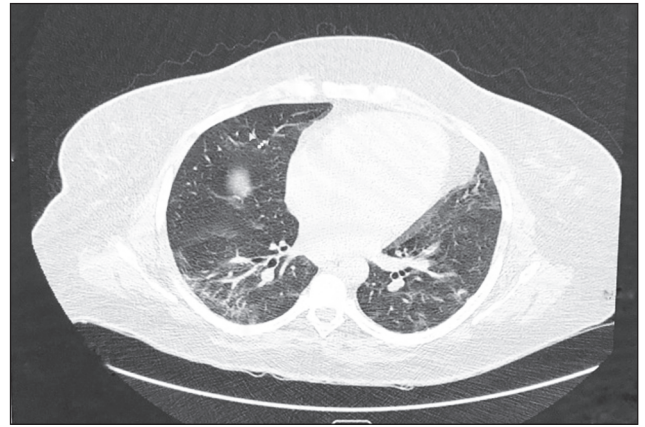


Рисунок 2. КТ ОГК (ознаки альвеолярного набряку легень/двобічної пневмонії вірусного генезу, CO-RADS 5, ураження 95 % легень)

Таблиця 3. Результати лабораторних тестів пацієнтки Б. у динаміці

Дата	Результати лабораторних тестів пацієнтки Б. у динаміці													
	04.08 — надходження	04.08 — 1-ша доба	05.08 — 2-га доба	07.08 — 4-та доба	08.08 — 5-та доба	10.08 — 7-ма доба	11.08 — 8-ма доба	12.08 — 9-та доба	13.08 — 10-та доба	14.08 — 11-та доба	17.08 — 14-та доба	18.08 — 15-та доба	22.08 — 19-та доба	24.08 — 21-ша доба
Респіраторна підтримка	Носові канюлі													
	NIV (FiO ₂ — 0,75, PEEP — 8)	NIV (FiO ₂ — 0,8, PEEP — 8)	VCV (FiO ₂ — 0,5, Pcontrol — 35, PEEP — 12)	PCV (FiO ₂ — 0,5, Pcontrol — 20, PEEP — 12)	PCV (FiO ₂ — 0,5, Pcontrol — 20, PEEP — 12)	PCV (FiO ₂ — 0,5, Pcontrol — 30, PEEP — 12)	PCV (FiO ₂ — 0,5, Pcontrol — 30, PEEP — 12)	PCV (FiO ₂ — 0,5, Pcontrol — 25, PEEP — 9)	PCV (FiO ₂ — 0,5, Pcontrol — 25, PEEP — 9)	PCV (FiO ₂ — 0,5, Pcontrol — 20, PEEP — 7)	Інгаляція в трахеостому (FiO ₂ — 0,21)	Самостійне (FiO ₂ — 0,21)	Інгаляція в трахеостому (FiO ₂ — 0,3)	
SpO ₂ , %	57–60	80–87	83–85	93	96–98	94–96	94–96	97	94–96	94–96	94–97	97	95	97
pO ₂ , мм рт.ст.			38	73	105	96	84	120	100	113	123		72	85
pCO ₂ , мм рт.ст.		26,7	14,5										38	30
pH		7,37	7,3	7,213	7,344	7,507	7,513	7,520	7,371	7,550	7,564		7,38	7,44
PT, с		22,7		13,5	13	20,5		16,8	28,5		10,3	6,4		
INR														
FIB, г/л		5,1	6,38	3,0	2,63	2,2		3,93	5,5		3,04	3,72		
PTA, %			62,5		65,5		90,3	53,8	75	93,7	71,4	65,2	88,2	78,4
Гепаринотерапія		НФГ — 20 000 МО	НФГ — 20 000 МО	НФГ — 20 000 МО	НФГ — 20 000 МО	НМГ — 16 000	НМГ — 16 000	НМГ — 8000	НМГ — 8000	НМГ — 8000	НМГ — 16 000	НМГ — 16 000	НМГ — 8000	НМГ — 8000

$2,95 \times 10^{12}/l$, PLT — $240 \times 10^9/l$), ЗАС, коагулограму (PT — 22,7 sec, APTT — 100 sec, TT — 100 sec, FIB — 7,1 г/л), БАК (Hct — 48 %, глюкоза — 14,1 ммоль/л, сечовина — 7,5 ммоль/л, загальний білок — 52,5 г/л, білірубін — 14 ммоль/л), проведено забір крові на гемокультуру (ріст не отримано), УЗД ОЧП, Rtg ОГК (двобічна субтотальна пневмонія), КТ ОГК (КТ-ознаки альвеолярного набряку легень/двобічної пневмонії вірусного генезу, CO-RADS 5, ураження 95 % легень).

При надходженні налагоджено NIV апаратом ШВЛ Hamilton C6 (SpO_2 — 80–82 %, PaO_2 — 58 %), через 6 год, у зв'язку з наростанням явищ дихальної недостатності ($\downarrow SpO_2$ — до 69 %, $\downarrow PaO_2$ — 50 %), було вирішено перевести хвору на інвазивну ШВЛ апаратом Hamilton C6 в режимі PCV+; P_{contr} = 15, PEEP — 10, I : E — 1 : 1,5, FiO_2 — 60 %, SpO_2 — 78–83 %. Призначено лікування, що включало антибіотикотерапію (меропенем 2 г 3 р/добу), антикоагулянту терапію (гепарин 30 000 МО/добу, з 3-ї доби еноксапарин по 0,8 г 2 р/добу), гормонотерапію, противиразкову терапію, відхаркуючі середники, ентеральне білково-збагачене зондове харчування.

На 5-ту добу стан пацієнтки залишався критичним, проте відносно стабілізувався. Рівень свідомості — медикаментозний сон (седація дексмететомідином). Накладено трахеостому та продовжено ШВЛ у режимі PSIMV з параметрами: P_{cont} — 14; PEEP — 9; I : E — 1 : 1,5; FiO_2 — 50 %; SpO_2 — 94–96 %. Аускультативно: дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах, більше справа, провідні хрипи. Гемодинамічно: АТ — 120/80 мм рт.ст., ЧСС — 100/хв, пульс ритмічний, утримувалася гіпертермія з піками до 39,5 °С. Спостерігалися виражені периферичні набряки. Живіт м'який, не болючий, перистальтика млява. На 15-ту добу проведено зміну схеми антибіотикотерапії: призначений піперацилін із тазобактамом 4,5 г 3 р/добу. Поступово змінювали режими механічної вентиляції на PSIMV та Spont CPAP/PS, і 24.08.2020 р. пацієнтці проведено деканюляцію, дихання самостійне через трахеостомічний отвір з інсуфляцією кисню через носові канюлі апаратом Боброва (SpO_2 — 95–97 %).

На 27-му добу інтенсивної терапії хвору переведено у терапевтичне відділення. Стан середньої тяжкості, дихання самостійне, SpO_2 — 98–99 %, ЧД — 16–18/хв, $t = 36,7$ °С).

Як бачимо, причиною загибелі породіллі у випадку 1 стали легенева недостатність і набряк головного мозку, що виникли на фоні сепсису, прогресуючої поліорганної недостатності. Слід відзначити несприятливий вплив вимушеного відтермінування родорозршення (через 14 дів з моменту госпіталізації) у випадку 1 на противагу випадку 2, коли прийняте рішення про ургентне дострокове розродження шляхом кесаревого розтину на 3-тю добу госпіталізації супроводилося сприятливим перебігом COVID-19.

Клінічний випадок 3

Хвора М., 33 роки, II вагітність, 30 тижнів. З анамнезу відомо, що вважає себе хворою з 24.08.2020 р., коли відзначила підвищення температури тіла, появу

кашлю, загальну слабкість, з приводу чого звернулася до сімейного лікаря. Хворій призначено лікування (риваміцин 3 млн МО 2 р/день). Під час контрольного огляду у сімейного лікаря аускультативно було виявлено хрипи у нижніх відділах легень, більше зліва. Хвору направлено на госпіталізацію до КНП «Пологовий будинок № 1 м. Львова».

01.09.2020 р. пацієнтку госпіталізовано до пологового відділення з діагнозом: лівобічна негоспітальна (вірусно-бактерійна) пневмонія, III клінічна група. ЛН I–II ступеня. II вагітність, 30 тижнів.

08.09.2020 р. в умовах пологового стаціонару хворій катетеризовано vena subclavia dextra та налагоджено лікування згідно з листком лікарських призначень (фленокс 0,4 мл 2 р/добу, муколван 2,0 мл 2 р/добу, дексаметазон 8 мг 2 р/добу, омепразол 40 мг 1 р/день, цефтріаксон 1 г 2 р/добу, фуросемід 2,0 мл 3 р/добу, тівортін 100,0 мл 1 р/день). Проведено інфузійну терапію в об'ємі 2000 мл на добу, ентерально введено близько 750 мл. Незважаючи на проведену терапію стан хворої погіршувався. Хворій вирішено налагодити неінвазивну ШВЛ апаратом Hamilton у режимі NIV. У зв'язку з подальшим прогресуванням явищ дихальної недостатності хвору переведено на інвазивну ШВЛ через ендотрахеальну трубку № 8,0 апаратом Hamilton у режимі PSIMV з параметрами: F — 13/хв, FiO_2 — 0,8, PEEP — 10 см вод.ст., P_{insp} — 18 см вод.ст., SpO_2 — 93–99 %.

08.09.2020 р. лікарським складом за узгодженням з адміністрацією прийнято рішення про переведення хворої до КНП «КЛШМД м. Львова».

08.09.2020 р. хвора М. доставлена бригадою швидкої медичної допомоги до відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «КЛШМД м. Львова».

На момент надходження загальний стан хворої вкрай тяжкий, критичний. Свідомість — медикаментозний сон (пропофол 1% у комбінації з дексмететомідином та атракуріумом). Шкірні покриви виражено ціанотичні, пастозні. Дихання — кероване через ендотрахеальну трубку, мішком Амбу. Аускультативно дихання жорстке зліва, справа не вислуховується (виявлено ознаки односторонньої вентиляції, проведено корекцію глибини ендотрахеальної трубки до 22 см, після чого дихання справа відновилося, аускультативно — жорстке), ослаблене у нижніх відділах легень, сухі хрипи з обох боків. SpO_2 — 76 %. Гемодинамічно: АТ — 80/40 мм. рт.ст., ЧСС — 110/хв. Живіт збільшений внаслідок вагітності. Перистальтика ослаблена. Встановлено попередній діагноз: позагоспітальна двобічна вірусно-бактеріальна пневмонія, IV клінічна група, ЛН II–III ступеня. COVID-19 (?). II вагітність, 30-й тиждень. ОАА (рубць на матці після перенесеного кесаревого розтину).

Хвору переведено на керовану вентиляцію через ендотрахеальну трубку апаратом UVENT у режимі PSIMV з параметрами: F — 13/хв, FiO_2 — 0,8, PEEP — 10 см вод.ст., P_{insp} — 18 см вод.ст., SpO_2 — 93–99 %.

Під час перебування у ВАІТ хворій було проведено низку лабораторних та інструментальних досліджень, неодноразово консультовано консилиумом у складі лікарів та членів адміністрації КНП «КЛШМД м. Львова».

08.09.2020 р. проведено рентгенографію органів грудної клітки. Висновок: ознаки двобічної пневмонії (рис. 3).

08.09.2020 р. проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Висновок: у порожнині матки візуалізується плід. ЧСС плода — 130–143 уд/хв. Розгинальні-згинальні рухи відсутні впродовж 10 хвилин спостереження. Плацента по задній боковій стінці матки, неоднорідної структури, набрякла. Води мутні. Ймовірно, маловоддя (?). Шийка закрита.

08.09.2020 р. відбувся консилиярний огляд у складі лікарів відділення анестезіології та інтенсивної терапії, лікарів центру терапії, лікарів гінекологічного відділення та членів адміністрації. За результатами огляду рекомендовано проведення ультразвукового обстеження органів черевної порожнини, оцінка біофізичного профілю плода; продовжити антибіотикотерапію меропенемом 1 г 3 р/добу у комбінації із тігацилом 50 мг 2 р/добу; гепаринотерапію 20 тис./добу; противіразкову, гормонотерапію, протигрибкову терапію, газометрію у динаміці, посів крові та мокротиння, огляд та консультація лікарів гінекологічного відділення у динаміці.

09.09.2020 р. здійснено забір назо- та орофарингального мазка для ПЛР на визначення COVID-19. Результат позитивний.

09.09.2020 р. проведено оцінку біофізичного профілю плода. Результат: 7 балів (задовільний стан плода).

09.09.2020 р. вдруге відбувся консилиярний огляд у складі лікарів відділення анестезіології та інтенсивної терапії, лікарів центру терапії, лікарів гінекологічного відділення та членів адміністрації, за результатами якого рекомендовано: параметри ШВЛ виставити згідно з протективною стратегією та респіраторними показниками; змінити антибіотикотерапію на тайгецилін 50 мг 2 р/добу у комбінації з лінезолідом 600 мг 2 р/добу, клексан 0,6 мл 2 р/добу; гормонотерапія, зокрема, зменшити дозування дексаметазону до 16 мг/добу, а через 2 дні до 8 мг/добу; ентеральне харчування в межах 1500–2000 ккал/добу; вітаміни Е (400 мг/добу) та С (100 мг/добу).

10.09.2020 р. проведено ультразвукове дослідження серця. Висновок: розміри серця, товщина стінок лівого шлуночка в межах вікової норми. Аорта не розширена. Структура клапанів звичайна. Скоротливість міокарда лівого шлуночка — задовільна. ФВ — 65 %. Наявна аномальна хорда в порожнині лівого шлуночка (N). Рідина у плевральній порожнині не візуалізується.

10.09.2020 р. проведено ультразвукову діагностику органів черевної порожнини та плода. Зафіксовано відсутність серцевої діяльності плода, що стало підставою для проведення спільного консилиярного огляду лікарів гінекологічного відділення та лікуючого лікаря ВАІТ. На підставі отриманих даних лабораторних та інструментальних досліджень встановлено діагноз: II вагітність, 30–31 тиждень. Завмерла вагітність. Антенатальна загибель плода. Рекомендовано: оперативне втручання в обсязі нижньосередньої лапаротомії, надпівкової ампутації матки.

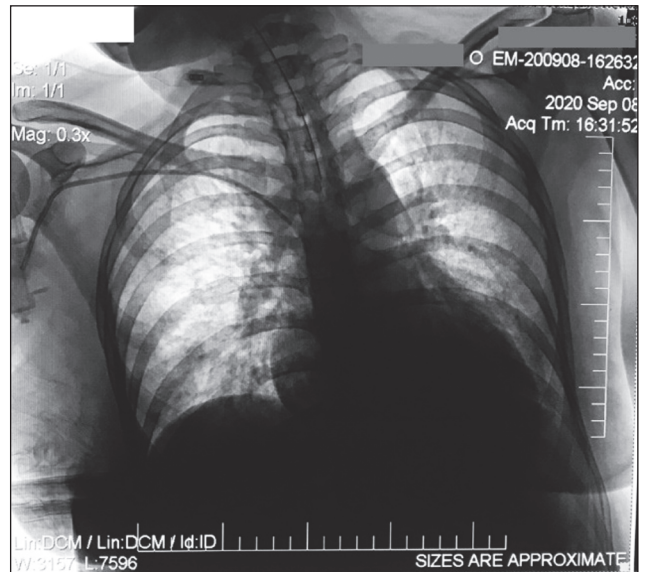


Рисунок 3. Рентгенографія органів грудної клітки хворої М. від 08.09.2020 р. (ознаки двобічної пневмонії)

10.09.2020 р. хворій проведено оперативне втручання: операція Поро (ампутація матки). Двобічна тубектомія. Дренування черевної порожнини.

11.09.2020 р. у зв'язку з необхідністю пролонгації штучної вентиляції легень, потребою частішої санації трахеобронхіального дерева, глибоким пригніченням свідомості до сопору хворій проведено операцію з накладання трахеостоми.

15.09.2020 р. хворій проведено рентгенографію органів грудної клітки для встановлення динаміки розвитку захворювання. Результат: ознаки двобічної пневмонії.

22.09.2020 р. повторно взято зразки для проведення ПЛР щодо визначення COVID-19. Результат — негативний.

23.09.2020 р. проведено комп'ютерну томографію органів грудної клітки. Висновок: ознаки двобічної пневмонії, характерні для COVID-19 у фазі організації, CORADS-6, ураження легеневої тканини близько 50–60 %.

28.09.2020 р. загальний стан хворої з позитивною динамікою. Хвора в свідомості, контактна, адекватна. Шкірні покриви звичайного кольору, сухі, чисті, теплі. Дихання самостійне, SpO₂ — 98–99 %, при постійній інсуфляції зволоженого кисню через носові канюлі. SpO₂ без носових канюль утримується на рівні 95–97 %. Аускультативно дихання жорстке, ослаблене у нижніх відділах. Гемодинамічно: АТ 130/80 мм рт.ст., ЧСС — 76/хв. Живіт м'який, неболючий. Перистальтика звучна. Діурез по сечовому катетеру Фолея.

З огляду на покращення стану пацієнтку для подальшого лікування переведено до терапевтичного відділення КНП «КЛШМД м. Львова».

За час лікування у ВАІТ для забезпечення адекватної оксигенації органів та тканин, за допомогою штучної вентиляції легень, хворій неодноразово проводилась корекція режимів та параметрів ШВЛ (табл. 4) на основі клінічних симптомів та результатів артеріальної газометрії (табл. 5).

Таблиця 4. Режими та параметри ШВЛ

Дата	Режим	F/хв	PEEP, мм вод.ст.	FiO ₂ , %	Pcont, мм вод.ст.	Pmax, мм вод.ст.	MV, %	fsp, %	SpO ₂ , %
28.09.2020	Самост.	18	–	30	–	–	–	–	98
27.09.2020	Самост.	16	–	30	–	–	–	–	94–96
26.09.2020	SPONT	16	5	40	–	–	–	–	94
25.09.2020	SPONT	16	6	40	–	–	–	–	95
24.09.2020	SPONT	16	6	30	–	–	–	–	96–98
23.09.2020	Advent	16	8	30	–	–	115	75	92–95
22.09.2020	Advent	16	8	35	–	–	115	75	96–98
21.09.2020	Advent	16	8	65	–	–	15	75	97–99
20.09.2020	Advent	16	8	65	–	–	115	75	97–99
19.09.2020	Advent	14	8	50	–	–	115	75	99
18.09.2020	PCV	14	10	50	17	40	–	–	98
17.09.2020	PCV	14	10	50	24	40	–	–	92–95
16.09.2020	PCV	14	10	50	25	40	–	–	92
15.09.2020	PSIMV	14	10	50	25	–	–	–	79
14.09.2020	PCV	14	9	50	15	40	–	–	95–96
13.09.2020	PCV	15	10	60	15	40	–	–	92–94
12.09.2020	PCV	15	10	60	15	40	–	–	93
11.09.2020	PCV	15	12	0	15	40	–	–	90–92
10.09.2020	PCV	17	12	70	17	40	–	–	91–93
16.09.2020	PCV	17	9	80	17	40	–	–	90–91
08.09.2020	PSIMV	18	9	70	16	–	–	–	90–91

Таблиця 5. Результати лабораторних досліджень пацієнтки М. у динаміці

Дата	11.09.2020	12.09.2020	13.09.2020	14.09.2020	16.09.2020	17.09.2020	19.09.2020	21.09.2020	22.09.2020	23.09.2020	26.09.2020	27.09.2020	29.09.2020
SpO ₂	93	93	92–94	93–96	92	92–95	99	97–99	96–98	92–95	94	94–96	99
pO ₂	118	62	79	70	73	82	105	111	90	109	84	120	148
pCO ₂	–	–	–	–	–	–	40	34	36	33	34	–	35
pH	7,35	7,48	7,56	7,51	7,46	7,46	7,46	7,46	7,46	7,48	7,47	7,45	7,4
Na ⁺	138,9	139,0	138,5	136,2	136,7	–	135	136	132	130	135	130	128
K ⁺	3,71	2,013	2,55	3,03	3,39	–	3,3	3,8	4,0	3,5	3,0	3,21	2,7
PT	7,3	11,9	12,8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
INR	0,62	1,01	1,09	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
FIB	3,72	2,92	9,06	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PTA	18,8	49,3	28,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гепаринотерапія	0,12*	0,12*	0,12*	0,12*	0,12*	0,12*	0,12*	0,12*	0,12*	0,12*	0,12*	0,12*	0,12*

Примітка: * — клексан по 0,6 мл два рази на добу.

Обговорення

Відомо, що вагітність не впливає на клінічні симптоми або час госпіталізації після появи симптомів. У наших пацієнок спостерігалось підвищення температури тіла до 38 °С, вологий кашель, загальна слабкість, першіння в горлі. Слід відзначити, що етап амбулаторного лікування у двох із наших пацієнок тривав 7–8 діб. Згідно з літературними даними, у 28 % вагітних жінок була клінічно діагностована коронавірусна інфекція [13]. Рівень тяжкої пневмонії, про який повідомлялося з серії випадків, коливається від 0 до 14 %, при цьому більшість випадків потребують госпіталізації до відділення інтенсивної терапії. Майже всі випадки з серії випадків [13] мали позитивні комп'ютерні томографії грудної клітки, що корелює з нашими даними, адже в усіх вагітних на рентгенограмах і томограмах ОГК виявлено двобічні пневмонії, а також ознаки альвеолярного набряку легень (рис. 1–3).

Ускладнення та несприятливі результати є поширенішими серед вагітних жінок: у жінок, які були вагітні, перебування в лікарні було тривалішим, у них статистично значуще частіше розвивались ниркова недостатність, сепсис та ДВЗ-синдром, і вони частіше потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії [6]. Сорок відсотків вагітних жінок потребували штучної вентиляції легень порівняно з 13 % невагітних пацієнок ($P = 0,07$). Вагітні жінки також значно частіше помирали ($P = 0,01$). Тому в наших спостереженнях нами проводився ретельний моніторинг лабораторних показників вагітних та породіль. Відзначали помірний лейкоцитоз, що свідчило про розвиток загальної запальної реакції, зростання гематокриту внаслідок дегідратації, що пояснюється недопустимістю переливання значних об'ємів рідини, гіперглікемію, гіпопротеїнемію. Показники дихальної та серцево-судинної систем теж зазнавали суттєвих відхилень: тахіпноє $> 30/\text{хв}$, SpO_2 — 57–60 %, артеріальна гіпер- або гіпотензія, тахікардія. Корекція вказаних параметрів проводилась згідно з принципами лікування коронавірусної хвороби 2019 року під час вагітності, що включають ранню ізоляцію, агресивні процедури інфекційного контролю, кисневу терапію, уникнення перевантаження рідиною, врахування емпіричних антибіотиків (на фоні ризику бактеріальної інфекції), лабораторне дослідження на вірус та коінфекцію [5].

Лікування COVID-19 у вагітної пацієнтки має також включати моніторинг скорочення плода та матки, якщо це необхідно, залежно від гестаційного віку, індивідуалізоване планування пологів, багатофункціональний, командний підхід, який повинен складатись з консультацій спеціалістів з акушерства, материнсько-фетальної медицини, інфекційних захворювань, пульмонології та критичної медицини, педіатрами, якщо це необхідно [11]. Причиною загибелі породіллі у випадку 1 стали легенева недостатність, набряк головного мозку, що виникли на фоні сепсису, прогресуючої поліорганної недостатності, тому очевидною була потреба в участі мультидисциплінарної команди, яка включала також невропатолога, нефролога, хірурга гнійно-септичного центру.

Слід відзначити несприятливий вплив вимушеного відтермінування розродження (через 14 діб з моменту госпіталізації) у випадку 1 на противагу випадку 2, коли прийняте рішення про ургентне дострокове розродження шляхом кесарського розтину на 3-тю добу госпіталізації супроводилось сприятливим перебігом COVID-19. Подібний позитивний вплив на перебіг COVID-19 мало проведення кесарського розтину на 3-тю добу госпіталізації у випадку 3 з приводу антенатальної загибелі плода в термін вагітності 30–31 тиждень. Таким чином, якщо вагітній жінці показана госпіталізація через COVID-19, слід за необхідності надавати допомогу в закладі, який може проводити моніторинг материнської смертності та плода, що корелює з даними літератури [11].

У наших пацієнтів основна увага приділена дотриманню параметрів вентиляції легень пацієнок, відстеженню динаміки показників згортальної системи крові, УЗД черевної порожнини вагітних та плода. В кожному випадку нами застосовано індивідуальні схеми лікування вагітних. За результатами лабораторних та інструментальних досліджень проводили консильярні огляди пацієнок у складі лікарів відділення анестезіології та інтенсивної терапії, лікарів центру терапії, лікарів гінекологічного відділення та членів адміністрації, корекцію лікування з індивідуалізованим підбором параметрів антибіотикотерапії згідно з чинними протоколами, як і в більшості випадків лікування даної патології, коли схеми лікування добираються емпірично, на підставі декількох міжнародних протоколів, описів клінічних випадків і на досвіді лікуючих лікарів-анестезіологів та реаніматологів. Нині відсутні єдині вітчизняні протоколи ведення вагітних та породіль з COVID-19 у відділеннях інтенсивної терапії, через що актуальними залишаються подальші дослідження даної патології для того, щоб відповісти на конкретні питання щодо впливу COVID-19 на вагітних жінок та плід.

Висновки

1. Зараз відсутні чіткі вітчизняні протоколи ведення вагітних та породіль з COVID-19 у відділеннях інтенсивної терапії. В більшості випадків схеми лікування добираються емпірично на підставі декількох міжнародних протоколів, описів клінічних випадків і на безпосередньому досвіді лікуючих лікарів-анестезіологів та реаніматологів.

2. В даній статті наведено схеми лікування жінок з COVID-19 на етапі вагітності та після вимушеного розродження. Призначене лікування базувалось на оцінці запальної реакції, актуальному розумінні патогенезу захворювання і даних ретельного лабораторного, бактеріологічного та інструментального обстеження, моніторингу стану жінки і плода.

3. Ключова роль у лікуванні в умовах ВАІТ відводиться своєчасному розродженню і кисневій терапії у вигляді неінвазивної та інвазивної вентиляції легень. Визначальним у досягненні терапевтичного ефекту ШВЛ є чітке розуміння і дотримання параметрів вентиляції.

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

Список літератури

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, Available from: <https://covid19.who.int/>

2. Elflein J. Hospitalization among COVID-19 positive women, U.S. 2020, by age and pregnancy status. July 16, 2020.

3. Tan E.K., Tan E.L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol.* 2013. 27. 791-802.

4. Sascha Ellington, Penelope Strid, Van T. Tong, Kate Woodworth, Romeo R. Galang, Laura D. Zambrano, John Nahabedian, Kayla Anderson, Suzanne M. Gilboa. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22 — June 7, 2020, *Weekly/June 26, 2020/69(25).* 769-775.

5. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Royal college of obstetricians & gynaecologists [Internet] www.rcog.org.uk [cited 24.07.2020]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>. [2, pp. 21-23, 33-38].

6. Sonja A. Rasmussen, John C. Smulian, John A. Lednický, Tony S. Wen, Denise J. Jamieson. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2020 May. 222(5). 415-426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.

7. Vincenzo Berghella, Brenna Hughes. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Pregnancy issues* 8. Marian Knight, Kathryn Bunch, Nicola Vousden, Erward Morris, Nigel Simpson, Chris Gale, Patrick O'Brien, Maria Quigley, Peter Brocklehurst, Jennifer J. Kurinczuk. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national popula-

tion based cohort study. *BMJ.* 2020. 369. m2107. doi: 10.1136/bmj.m2107.

9. Huijun Chen, Juanjuan Guo, Chen Wang, Fan Luo, Xuechen Yu, Wei Zhang, Jiafu Li, Dongchi Zhao, Dan Xu, Qing Gong, Jing Liao, Huixia Yang, Wei Hou, Yuanzhen Zhang. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020 Mar 7. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

10. Alessandro Favilli, Marta Mattei Gentili, Francesca Raspa, Irene Giardina, Fabio Parazzini, Amerigo Vitagliano, Anna V. Boriso-va, and Sandro Gerli. Effectiveness and safety of available treatments for COVID-19 during pregnancy: a critical review. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2020. 1-14. doi: 10.1080/14767058.2020.1774875.

11. Guidance for Management of Pregnant Women in COVID-19 Pandemic ICMR. National Institute for Research in Reproductive Health Jehangir Merwanji Street, Parel, Mumbai -400 012.

12. Balakrishnan Ashokka, May-Han Loh, Cher Heng Tan, Lin Lin Su, Barnaby Edward Young, David Chien Lye, Arijit Biswas, Sebastian E. Illanes and Mahesh Choolani. Care of the pregnant woman with coronavirus disease 2019 in labor and delivery: anesthesia, emergency cesarean delivery, differential diagnosis in the acutely ill parturient, care of the newborn, and protection of the healthcare personnel. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020 Jul. 223(1). 66-74.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.005.

13. Juan J., Gil M.M., Rong Z., Zhang Y., Yang H., Poon L.C. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jul. 56(1). 15-27. doi: 10.1002/uog.22088. PMID: 32430957. PMID: PMC7276742.

Отримано/Received 16.01.2021

Рецензовано/Revised 01.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2021 ■

N.V. Matolinets^{1,2}, O.O. Samchuk², S.I. Hlukhovska^{1,2}, K.Z. Zhyvitska^{1,2}

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Care Hospital", Lviv, Ukraine

Peculiarities of intensive care for pregnant and postpartum women with severe course of coronavirus disease (COVID-19)

Abstract. Background. Coronavirus disease (COVID-19) is the biggest challenge the whole modern world has faced. Physicians and scientists are trying to find a solution to this problem. That is why many guidelines for the management of patients with COVID-19 have been created recently and they are constantly updating because of new results of the latest studies. But it is noticeable that there is a lack of protocols for certain special groups of the population the management of which differs from the treatment of the general population. Such groups include children, pregnant and postpartum women, the elderly, and patients who need surgery. The purpose of our study is to evaluate the management of pregnant and postpartum women in the Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Care Hospital". **Materials and methods.** From September 2020, at the premises of the Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Care Hospital", treatment

has been carried out for pregnant and postpartum women with COVID-19; three case reports are presented. **Results.** Unfortunately, the treatment does not always lead to positive outcomes, sometimes it can be fatal, as the course is often accompanied by bacterial complications on the background of immunosuppression. However, it was found that the best treatment regimen is still a combination of antibiotics, anticoagulants and hormones and excludes the widespread use of antiviral or antimalarial drugs. Continuous monitoring of vital functions and assessment of liver, kidney, and heart function is essential to prevent complications or detect them at an early stage. **Conclusions.** During treatment of pregnant women in the intensive care units, it is important to choose the right empirical therapy, think about delivery done in time and oxygen therapy, based on theoretical and practical principles of ventilation.

Keywords: COVID-19; postpartum women; intensive care

УДК 616.379-008.64-06:616.1322

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230651>

Болюк М.В., Галушко О.А.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Особливості больового синдрому при інфаркті міокарда у хворих на цукровий діабет

Резюме. Актуальність. З огляду на частий розвиток нейропатії у хворих на діабет існує думка, що для даної категорії пацієнтів характерна висока частота атипового перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС), але дані про це досить суперечливі. **Мета дослідження:** визначити особливості больового синдрому й ступінь його вираженості в пацієнтів із гострим коронарним синдромом і цукровим діабетом. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 24 пацієнти із цукровим діабетом (19 чоловіків і 5 жінок) віком 45–83 роки, госпіталізовані ургентно з приводу гострого коронарного синдрому. Оцінка больового синдрому проводилася на момент госпіталізації і відразу після ревазуляризації коронарних артерій за такими критеріями: візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), цифровою оцінювальною шкалою (NRS), клінічними даними (пітливість, тремор, артеріальний тиск, пульс), біохімічними маркерами (глюкоза крові). **Результати.** Більша частина пацієнтів (87,5 %) на момент госпіталізації скаржилася на біль у грудях, решту не турбував жоден біль. Хворі описували біль як «печіння» (29,17 %), «стискання» (29,17 %), «здавлювання» (25,0 %), «поколювання» (4,17 %). Також були скарги на тяжкість під час дихання (12,5 %), відчуття нестачі повітря (12,5 %), серцебиття (41,67 %), надмірне потовиділення (16,67 %). Статистично значущої відмінності між результатами оцінки болю за ВАШ і NRS не виявлено ($p > 0,1$). Результати суб'єктивної оцінки больового синдрому за ВАШ і NRS свідчать, що до ревазуляризації помірний і сильний біль зустрічається з однаковою частотою. Статистично значущого коливання артеріального тиску й частоти серцевих скорочень (ЧСС) до і після втручання у пацієнтів з різною інтенсивністю болю не спостерігалось ($p > 0,1$). Під час госпіталізації середнє значення систолічного артеріального тиску становило $135,71 \pm 18,70$ мм рт.ст., діастолічного — $83,71 \pm 14,67$ мм рт.ст., ЧСС — $73,08 \pm 11,35$ уд/хв. Середнє значення рівня глікемії на момент госпіталізації становило $8,19 \pm 3,45$ ммоль/л (у чоловіків — $8,17 \pm 3,61$ ммоль/л, у жінок — $8,28 \pm 3,13$ ммоль/л). Глікемія понад 10,0 ммоль/л виявлена в 5 пацієнтів, що становило 20,83 % усіх хворих. Серед цієї категорії пацієнтів переважали хворі із сильним больовим синдромом (60,0 %). **Висновки.** У пацієнтів з інфарктом міокарда й цукровим діабетом переважала типова клінічна картина ГКС (87,5 % пацієнтів) над безбольовою формою. До ревазуляризації помірний і сильний біль зустрічався з однаковою частотою; відсутня статистична відмінність між рівнями артеріального тиску, ЧСС і глікемії ($p > 0,1$) у пацієнтів із сильним і помірним больовим синдромом. Гіперглікемія ($\geq 10,0$ ммоль/л) виявлена у 20,83 %, серед цієї категорії пацієнтів переважали хворі із сильним больовим синдромом (60,0 %). Відсутність відмінності між значеннями досліджуваних критеріїв болю може бути зумовлена розміром вибірки, низькою чутливістю критеріїв, розвитком діабетичної нейропатії, тому існує необхідність у подальшому дослідженні феномену больового синдрому в пацієнтів із ГКС і цукровим діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет; інфаркт міокарда; гострий коронарний синдром; біль; безбольова форма

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

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

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

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

Вступ

За даними ВООЗ, кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) зросла зі 108 мільйонів у 1980 році до 422 мільйонів у 2014 році. Майже вдвічі зросла загальна поширеність ЦД серед дорослих, старших за 18 років. Поширеність ЦД зростає швидше в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, ніж у країнах з високим рівнем доходу [1]. Поширеність ЦД в Україні збільшилася за останні 10 років наполовину й становила у 2017 році 1,2 мільйони хворих [2].

У період з 2000 року по 2016 рік спостерігалося 5-відсоткове збільшення глобальної передчасної смертності від ЦД. У 2016 році, за оцінками ВООЗ, 1,6 мільйона смертей були безпосередньо спричинені діабетом. Ще 2,2 мільйона смертей спричинені високим рівнем глюкози в крові у 2012 році. Майже половина всіх смертей, спричинених високим вмістом глюкози в крові, припадає на вік до 70 років. ВООЗ вважає, що діабет був сьомою причиною смерті у 2016 році [1].

Цукровий діабет є основною причиною сліпоти, ниркової недостатності, інфарктів, інсульту й ампутації нижніх кінцівок [1].

Серцево-судинні захворювання, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), залишаються частою причиною госпіталізації хворих на ЦД. Так, за даними Центрів з контролю й профілактики захворювань у США (англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC), у 2020 році серед 7,8 мільйонів дорослих пацієнтів, у яких при виписці зі стаціонару одним із діагнозів був ЦД, поширеність серцево-судинної патології становила 75,5 на 1000 хворих, у тому числі ІХС була у 18,9 на 1000 пацієнтів [3].

З огляду на частий розвиток нейропатії у хворих на діабет [4, 5] існує думка, що для даної категорії пацієнтів характерна висока частота атипового перебігу гострого коронарного синдрому, але дані про це досить суперечливі [6–8].

Так, згідно з даними F.U. Rui та співавт., які обстежили 4450 пацієнтів із ЦД та інфарктом міокарда, безсимптомний перебіг спостерігався в 1,6 % хворих, що не відрізнялося від пацієнтів без діабету. Діабетики рідше скаржилися на тривалий за грудиною біль і пітливість [9, 10].

Мета: визначити особливості больового синдрому та ступінь його вираженості в пацієнтів з гострим коронарним синдромом і цукровим діабетом.

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика у 2019–2020 роках проведено дослідження, у рамках якого проаналізовано медичні карти й результати опитування 24 пацієнтів (19 чоловіків і 5 жінок) віком 45–83 роки, госпіталізованих в ургентному порядку.

До дослідження включено пацієнтів з раніше діагностованим ЦД 2-го типу і 1-го типу та інфарктом міокарда (ІМ), яким в ургентному порядку проведено діагностичну коронарографію і стентування. Критеріями невключення досліджуваних були кардіогенний шок; тяжкі невиліковні супутні захворювання.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 944 від 14.12.2009, № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз гострого ІМ виставлявся за умови появи клінічних даних про ішемію серцевого м'яза (у тому числі больового синдрому) і подальшого підвищення і/або зниження рівня кардіального тропоніну I хоча б на 1 пункт вище за 99-й перцентиль референтних значень, а також відповідності хоча б одному з таких критеріїв:

- поява клінічних симптомів міокардальної ішемії;
- нові ішемічні зміни на ЕКГ;
- поява патологічного зубця Q;
- виявлення тромбозу коронарних артерій під час ангіографії чи автопсії.

На госпітальному етапі пацієнтам проводився стандартний набір діагностичних заходів (фізикальне обстеження, інструментальні: ЕКГ, пульсоксиметрія, неінвазивне вимірювання артеріального тиску, лабораторні: визначення маркерів пошкодження міокарду тропоніну I, МВ-КФК, загальний і біохімічний аналізи крові, визначення глюкози крові).

Лікування гострого коронарного синдрому відбувалося за стандартною програмою згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [11] і МОЗ України [12].

Стандартне лікування передбачає:

- 1) медикаментозну терапію (антитромбоцитарна терапія, призначення антикоагулянтів, β-блокаторів, нітратів за показаннями);
- 2) оксигенотерапію за показаннями;
- 3) ревазуляризацію шляхом первинного черезшкірного коронарного втручання зі стентуванням коронарних артерій.

Хірургічні втручання виконувалися в умовах рутинної седації та аналгезії (рівень седації II–III за Ramsey) діазепамом, і/або фентанілом, і/або морфіном.

Оцінка больового синдрому проводилася на момент госпіталізації та одразу після діагностичної коронарографії і стентування коронарних артерій за такими критеріями: візуально-аналоговою шкалою, цифровою шкалою, клінічними даними (пітливість, тремор, артеріальний тиск, пульс), біохімічними маркерами (глюкоза крові).

Візуальна аналогова шкала (ВАШ), Visual Analogue Scale (VAS). Цей метод суб'єктивної оцінки болю полягає в тому, що пацієнта просять відзначити на неградуйованій лінії завдовжки 10 см точку, яка відповідає ступеню інтенсивності болю. Ліва межа лінії відповідає значенню «0» (відсутність болю), права — «10» (біль нестерпний). Як правило, використовується паперова, картонна або пластмасова лінійка завдовжки 10 см. Зі зворотного боку лінійки нанесені сантиметрові поділки, за якими лікар

Візуально-аналогова шкала болю (ВАШ)									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Рисунок 1. Візуально-аналогова шкала болю [за 14]

відмічає отримане значення й заносить у лист спостереження. До безумовних переваг цієї шкали відносяться її простота та зручність. При динамічній оцінці зміна інтенсивності болю вважається об'єктивною й істотною, якщо справжнє значення ВАШ відрізняється від попереднього більше ніж на 13 мм. Візуально-аналогова шкала відображає інтенсивність болю, що відчуває пацієнт на час обстеження. Інтенсивність болю пацієнт відзначає самостійно (рис. 1) [13, 14].

Цифрова оцінювальна шкала (Numerical Rating Scale, NRS). Це шкала, за якою пацієнт може оцінити свій біль від 0 (зовсім не болить) до 10 (нестерпний біль). За результатами шкали біль класифікують так [15, 16]:

— 0–3 бали — відсутність болю або слабкий біль, що мало турбує;

— 4–6 балів — біль помірний або середнього ступеня інтенсивності;

— 7–10 балів — біль сильної інтенсивності.

У досліджуваній групі чоловіків (19 осіб, 79,17 %) було більше, ніж жінок (5 осіб, 20,83 %). Вік пацієнтів варіював від 45 до 83 років. Середній вік чоловіків становив $60,47 \pm 10,41$ року, жінок — $64,00 \pm 5,66$ року. Половину хворих становили пацієнти віком 55–65 років (табл. 1).

Серед пацієнтів переважали хворі із цукровим діабетом 2-го типу (91,67 %), також були 2 пацієнти (8,33 %) із цукровим діабетом 1-го типу. Розподіл пацієнтів відображений у табл. 2.

Середня маса тіла пацієнтів становила $87,88 \pm 14,11$ кг (чоловіків — $89,74 \pm 13,29$ кг, жінок — $80,8 \pm 16,47$ кг); середній індекс маси тіла (ІМТ) —

$29,86 \pm 4,78$ (чоловіків — $29,65 \pm 4,4$; жінок — $30,67 \pm 6,57$). У більшості пацієнтів у дослідженні (табл. 3) спостерігалися надлишкова маса тіла (у 37,50 % хворих) та ожиріння I ступеня (у 33,33 %).

У структурі супутньої патології при надходженні до стаціонару переважала гіпертонічна хвороба різних стадій і ступенів (87,5 %, у 12 пацієнтів). Пароксизм фібриляції передсердь був в 1 пацієнта (4,17 %).

У більшості пацієнтів (95,83 %) перебіг ІХС супроводжувався розвитком клінічних ознак серцевої недостатності (табл. 4), з яких у 2 (8,33 %) випадках — зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ) (табл. 5).

Серед довгострокових ускладнень цукрового діабету спостерігалися поодинокі випадки діабетичної нефропатії і діабетичної полінейропатії. Чверть пацієнтів мала в анамнезі інфаркт міокарда різної локалізації, в 1 пацієнта (4,17 %) раніше було гостре порушення мозкового кровообігу.

Усім пацієнтам проводили діагностичну коронарографію і стентування інфаркт-залежної коронарної артерії. Середня тривалість втручання становила $27,27 \pm 6,47$ хв. Найчастіше (у 83,33 % випадків) пацієнтам імпантували 1 стент, у решті випадків (16,67 %) встановлено 2 стенти. Багатосудинні ураження зі стенозами (> 60 % просвіту судини) і/або оклюзіями кількох коронарних артерій чи їх гілок спостерігалися в 66,67 % випадків. При цьому ураження 3 гілок вінцевих артерій виявлено в 11 пацієнтів (45,83 %).

Статистичне опрацювання отриманих даних проводили з використанням програмного статистичного пакета Statistica 12 і MS Excel. Для порівняння даних

Таблиця 1. Статева й вікова структура пацієнтів

Вік, роки	Усього		Чоловіки		Жінки	
	N	%	N	%	N	%
40 < x ≤ 45	1	4,17	1	4,17	0	0
45 < x ≤ 50	2	8,33	2	8,33	0	0
50 < x ≤ 55	3	12,50	3	12,50	0	0
55 < x ≤ 60	5	20,83	3	12,50	2	8,33
60 < x ≤ 65	7	29,17	6	25,0	1	4,17
65 < x ≤ 70	2	8,33	1	4,17	1	4,17
70 < x ≤ 75	2	8,33	1	4,17	1	4,17
75 < x ≤ 80	1	4,17	1	4,17	0	0
80 < x ≤ 85	1	4,17	1	4,17	0	0
Усього	24	100	19	79,17	5	20,83

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за типом цукрового діабету

Нозологія	Усього пацієнтів		Чоловіки		Жінки	
	N	%	N	%	N	%
Цукровий діабет, тип 1	2	8,33	2	8,33	0	0
Цукровий діабет, тип 2	22	91,67	17	70,83	5	20,83

використовувався критерій χ^2 Пірсона і t-критерій для залежних вибірок, статистично значущими вважалися результати при $p < 0,05$.

Результати

Характеристика больового синдрому й скарги. Більша частина пацієнтів (87,5 %) на момент госпіталізації скаржилася на біль у грудях, решту не турбував жоден біль. Під час опитування хворі описували біль як «печіння» (29,17 %), «стискання» (29,17 %), «здавлювання» (25,0 %), «поколювання» (4,17 %). Також були скарги на тяжкість під час дихання (12,5 %), відчуття нестачі повітря (12,5 %), серцебиття (41,67 %). Появу надмірного потовиділення зауважили 16,67 % пацієнтів.

Середнє значення оцінки за ВАШ на момент госпіталізації становило $6,29 \pm 1,76$, після віднов-

лення перфузії — $3,17 \pm 1,49$. За NRS середнє значення оцінки болю спочатку становило $6,17 \pm 1,63$, після ревазуляризації — $3,29 \pm 1,23$. Детальна характеристика суб'єктивної оцінки болю відображена в табл. 6.

Статистично значущої відмінності між результатами оцінки за ВАШ і NRS не виявлено ($p > 0,1$). Результати суб'єктивної оцінки больового синдрому за ВАШ і NRS свідчать, що до ревазуляризації помірний і сильний біль зустрічалися з однаковою частотою. Після проведеного лікування суттєве зниження болю відчули більше ніж половина пацієнтів (62,5 і 66,66 % за ВАШ і NRS відповідно). Та все ж значна частина хворих продовжувала скаржитися на помірний біль (від 33,34 % за NRS до 37,5 % за ВАШ).

Оцінка гемодинаміки. Під час госпіталізації середнє значення систолічного артеріального тиску (САТ) становило $135,71 \pm 18,70$ мм рт.ст., діастолічного (ДАТ) —

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів за ІМТ

ІМТ, кг/м ²	Інтерпретація за [17]	Усього пацієнтів		Чоловіки		Жінки	
		N	%	N	%	N	%
18,00–25,00	Нормальна маса тіла	4	6,67	3	5,79	1	20,0
25,00–30,00	Надлишкова маса тіла	9	37,50	7	36,84	2	40,0
30,00–35,00	Ожиріння I	8	33,33	7	36,84	1	20,0
35,00–40,00	Ожиріння II	1	4,17	1	5,26	0	0
> 40,00	Ожиріння III	2	8,33	1	5,26	1	20,0

Таблиця 4. Наявність ознак серцевої недостатності серед хворих з ІХС

Серцева недостатність, ступінь	Усього пацієнтів		Чоловіки		Жінки	
	N	%	N	%	N	%
IIA	16	66,67	13	68,42	3	60,0
I	7	29,17	5	26,32	2	40,0
Відсутня	1	4,17	1	5,26	0	0

Таблиця 5. Характеристика функціональної здатності лівого шлуночка

Фракція викиду ЛШ, %	Усього пацієнтів		Чоловіки		Жінки	
	N	%	N	%	N	%
≥ 50 (збережена)	17	70,84	13	68,41	4	80,0
40–50	5	20,83	4	21,06	1	20,0
< 40 (знижена)	2	8,33	2	10,53	0	0

Таблиця 6. Характеристика больового синдрому за шкалами самооцінки

Шкала	Оцінка, бали	Інтерпретація	При госпіталізації		Після ревазуляризації	
			N	%	N	%
Візуально-аналогова шкала	0–3	Відсутній/слабкий	2	8,34	15	62,50
	4–6	Помірний	11	45,83	9	37,50
	7–10	Сильний	11	45,83	0	0
Цифрова оцінювальна шкала	0–3	Відсутній/слабкий	2	8,34	16	66,66
	4–6	Помірний	10	41,66	8	33,34
	7–10	Сильний	12	50,00	0	0

83,71 ± 14,67 мм рт.ст., частоти серцевих скорочень (ЧСС) — 73,08 ± 11,35 уд/хв. Детальну характеристику гемодинаміки подано в табл. 7. Статистично значущого коливання артеріального тиску та ЧСС до та після втручання в пацієнтів з різною інтенсивністю болю не спостерігалось ($p > 0,1$).

Оцінка рівня глікемії. Середнє значення рівня глікемії на момент госпіталізації становило 8,19 ± 3,45 ммоль/л (у чоловіків — 8,17 ± 3,61 ммоль/л, у жінок — 8,28 ± 3,13 ммоль/л). Глікемія понад 10,0 ммоль/л виявлена в 5 пацієнтів, що становило 20,83 % усіх хворих. Серед цієї категорії пацієнтів переважали хворі із сильним больовим синдромом (60,0 %). Гіпоглікемія не спостерігалась. У пацієнтів із сильним болем за ВАШ і NRS середній рівень глікемії був 7,85 ± 2,84 ммоль/л і 8,47 ± 3,48 ммоль/л відповідно. За відсутності або при слабкому больовому синдромі рівень глюкози крові становив у середньому 6,25 ± 0,21 ммоль/л. Статистично значущої відмінності між рівнями глікемії в пацієнтів із сильним і помірним больовим синдромом не виявлено ($p > 0,1$).

Детальну характеристику рівня глікемії під час госпіталізації відображено в табл. 8.

Обговорення

У нашому дослідженні серед пацієнтів чоловіків (19 осіб, 79,17 %) було більше, ніж жінок (5 осіб, 20,83 %). Вік пацієнтів варіював від 45 років до 83 років. Серед-

ній вік чоловіків становив 60,47 ± 10,41 року, жінок — 64,0 ± 5,66 року. За даними великих обсерваційних досліджень, у які було включено 21 994 пацієнтів (Китай) [18], 3367 пацієнтів (США) [19], 24 390 пацієнтів (Шотландія) [20], серед хворих із гострим коронарним синдромом і ЦД було більше жінок, осіб віком понад 60 років, із супутньою артеріальною гіпертензією.

У пацієнтів із ЦД частіше було аортокоронарне шунтування й стентування коронарних артерій в анамнезі [9]. У досліджуваних нами хворих у структурі супутньої патології при надходженні до стаціонару також переважала гіпертонічна хвороба різних стадій та ступеня (87,5 %, 12 пацієнтів). А чверть пацієнтів мала в анамнезі інфаркт міокарда різної локалізації, в 1 пацієнта (4,17 %) раніше було гостре порушення мозкового кровообігу.

Автори великого проспективного дослідження, проведеного в США, стверджують, що безсимптомний перебіг інфаркту міокарда переважав у пацієнтів із ЦД [7]. У нашому випадку частка безбольової форми становила 12,5 % від усієї досліджуваної групи. Нещодавно в Британському медичному журналі опублікували статтю, у якій автори проаналізували інтерв'ю 39 пацієнтів, госпіталізованих у лікувальні заклади Великої Британії з інфарктом міокарда та ЦД типу 1 і типу 2 [8]. Більшість пацієнтів скаржилися на біль у грудях та інші симптоми, але, за словами хворих, больові відчуття не були на-

Таблиця 7. Оцінка гемодинаміки

Середнє значення	Пацієнти із сильним болем під час госпіталізації		Пацієнти з помірним болем під час госпіталізації		Пацієнти з відсутнім/слабким болем під час госпіталізації	
	ВАШ	NRS	ВАШ	NRS	ВАШ	NRS
САТ під час госпіталізації, мм рт.ст.	133,64 ± 20,72	135,50 ± 20,78	138,82 ± 16,54	135,75 ± 18,23	130,00 ± 28,28	136,25 ± 17,97
ДАТ під час госпіталізації, мм рт.ст.	84,27 ± 16,87	85,17 ± 16,38	82,45 ± 12,00	83,38 ± 10,46	87,50 ± 24,75	80,00 ± 19,58
ЧСС під час госпіталізації, уд/хв	70,17 ± 9,28	75,50 ± 13,67	72,82 ± 10,16	70,38 ± 8,75	68,00 ± 2,83	71,25 ± 8,77
САТ після ревазуляризації, мм рт.ст.	126,33 ± 12,88	126,33 ± 12,88	127,33 ± 10,01	126,57 ± 11,30	120,00 ± 28,28	125,00 ± 17,49
ДАТ після ревазуляризації, мм рт.ст.	85,00 ± 11,10	85,00 ± 11,10	77,11 ± 11,88	73,29 ± 9,62	76,50 ± 19,09	83,50 ± 14,98
ЧСС після ревазуляризації, уд/хв	70,17 ± 9,28	70,17 ± 9,28	74,33 ± 10,59	73,43 ± 8,68	69,50 ± 20,51	73,50 ± 17,37

Таблиця 8. Оцінка рівня глікемії

Середнє значення	Пацієнти із сильним болем під час госпіталізації		Пацієнти з помірним болем під час госпіталізації		Пацієнти з відсутнім/слабким болем під час госпіталізації	
	ВАШ	NRS	ВАШ	NRS	ВАШ	NRS
Глікемія під час госпіталізації, ммоль/л	7,85 ± 2,84	8,47 ± 3,48	8,89 ± 4,23	8,24 ± 3,84	6,25 ± 0,21	6,25 ± 0,21
Глікемія після ревазуляризації, ммоль/л	5,90 ± 1,83	6,23 ± 2,08	7,03 ± 1,42	6,75 ± 1,14	6,00 ± 0,71	6,00 ± 0,71

стільки інтенсивними, як при «справжньому серцевому нападі» [9]. Таку відмінність вчені пояснюють різним застосуванням термінів і визначень, наприклад, слід диференціювати атипові чи стерті клінічні прояви ГКС від так званого тихого або нерозпізаного інфаркту міокарда (silent or unrecognized myocardial infarction). Адже випадок безсимптомного перебігу інфаркту міокарда може бути зареєстрований як через значний час після епізоду гострої ішемії за допомогою електрокардіографії (ЕКГ) чи магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця, так і одразу — за умови появи ускладнень [21–23].

Згідно з визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), біль — це неприємне відчуття і пов'язаний з ним або схожий на нього емоційний досвід, що виникають після ймовірного або реального пошкодження тканин [24]. Важливим аспектом цього визначення є те, що вербалізація болю — не єдиний спосіб його вираження. Тому й досі важливим для медиків залишається завдання максимально деталізувати критерії, що можуть свідчити про наявність болю і його ступінь, не обмежуючись лише суб'єктивною оцінкою пацієнта. Саме тому для оцінки болю нами було використано інші критерії.

Суб'єктивна оцінка за ВАШ і NRS є добре вивченою і невід'ємною складовою дослідження [13, 15, 16, 25, 26]. У нашому дослідженні ми не виявили вірогідної відмінності в показниках цих шкал. Також було визначено динаміку артеріального тиску й ЧСС у групах із помірним і сильним болем, які, за даними дослідників, можуть корелювати з появою ноцицептивних стимулів [25]. Але суттєвої відмінності цих показників нами не виявлено, що може бути пов'язане із застосуванням нітрогліцерину, β -блокаторів згідно зі стандартами лікування ГКС [11, 12, 27], відносно коротким інтервалом спостереження (тривалість ендovasкулярного втручання становила $27,27 \pm 6,47$ хв).

Для хворих на ЦД рівень глікемії є важливим показником стану організму і є визначальним для прогнозу перебігу ГКС. Так, метааналіз 15 досліджень показав, що в пацієнтів із рівнем глюкози в крові понад 180–198 мг/дл (10–12 ммоль/л) є підвищений ризик летального кінця. Однак цей аналіз 2000 року, імовірно, не передбачає впливу сучасних методів реперфузії і тромболізу. Більш релевантний звіт японського дослідження ГКС (80 % пацієнтів проводили черезшкірне коронарне втручання) демонструє лінійну залежність між моніторингом рівня глюкози в крові та смертністю в пацієнтів [28]. У нашому дослідженні глікемія понад 10,0 ммоль/л виявлена у 20,83 % хворих. Серед цієї категорії пацієнтів переважали хворі із сильним больовим синдромом (60,0 %).

Висновки

На підставі проведеного дослідження можна виділити такі особливості больового синдрому в пацієнтів з інфарктом міокарда й цукровим діабетом:

- переважання типової клінічної картини ГКС (87,5 % пацієнтів) над безбольовою формою;
- до ревазуляризації помірний і сильний біль зустрічався з однаковою частотою (статистично значущою відмінності між результатами оцінки за ВАШ і NRS не виявлено ($p > 0,1$));

— після проведеного лікування суттєве зниження болю відчули більше ніж половина пацієнтів;

— відсутня статистична відмінність між рівнями артеріального тиску, ЧСС і глікемії ($p > 0,1$) у пацієнтів із сильним і помірним больовим синдромом;

— гіперглікемія ($\geq 10,0$ ммоль/л) виявлена в 5 пацієнтів, що становило 20,83 % усіх хворих, серед цієї категорії пацієнтів переважали хворі із сильним больовим синдромом (60,0 %).

Відсутність відмінності між значеннями досліджуваних критеріїв болю в пацієнтів з помірним і сильним больовим синдромом за суб'єктивними шкалами оцінки може бути зумовлена розміром вибірки, низькою чутливістю критеріїв, розвитком діабетичної нейропатії, тому існує необхідність у подальшому дослідженні феномену больового синдрому в пацієнтів із ГКС і цукровим діабетом.

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

Список літератури

1. World Health Organization. Diabetes 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. МОЗ України. Всесвітній день боротьби з діабетом: що треба знати про хворобу. 2017. <https://moz.gov.ua/article/health/vsesvitnij-den-borotbi-z-diabetom-scho-treba-znati-pro-hvorobu>.
3. CDC. National Diabetes Statistics Report, 2020. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. 2020. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>.
4. Iqbal Z., Azmi S., Yadav R. et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clinical Therapeutics*. 2018. 40(6). [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(18\)30140-1/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(18)30140-1/fulltext).
5. Wheeler S., Singh N., Boyko E.J. The Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Veves A., Malik R.A. *Diabetic Neuropathy: Clinical Management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. P. 7–30. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-311-0_2.
6. Symptoms and delay times during myocardial infarction in 694 patients with and without diabetes; an explorative cross-sectional study | *BMC Cardiovascular Disorders* | Full Text. <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0282-7>.
7. Canto J.G., Shlipak M.G., Rogers W.J., Malmgren J.A., Frederick P.D., Lambrew C.T. et al. Prevalence, Clinical Characteristics, and Mortality Among Patients With Myocardial Infarction Presenting Without Chest Pain. *JAMA*. 2000. 283(24). 3223–9.
8. Berman N., Jones M.M., Coster D.A.D. 'Just like a normal pain', what do people with diabetes mellitus experience when having a myocardial infarction: a qualitative study recruited from UK hospitals. *BMJ Open*. 2017. 7(9). <https://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e015736>.
9. Галушко О.А., Болюк М.В. Небезпеки і труднощі під час діагностики інфаркту міокарда у пацієнтів з цукровим діабетом (огляд літератури та власний досвід). *Медицина невідкладних станів*. 2020. 16(2). 37–41.
10. Шлапак І.П., Маньковський Б.М., Галушко О.А., Кондрацька І.М. *Інфузійна терапія в практиці лікаря-ендокринолога*. Київ, 2016. 294 с.
11. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J*. 2019. 40(2). 87–165.

12. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST». МОЗ України, 2014. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_455-uk-pmd_gks.pdf.
13. Huskisson E.C. Measurement of pain. *Lancet*. 1974. 2(7889). 1127-31.
14. Барило О.С., Фурман Р.Л. Комплексний аналіз больового синдрому в пацієнтів з переломами нижньої щелепи при використанні перпарату «Нуклео ЦМФ форте». *Современная стоматология*. 2014. 3. 62-7.
15. Мішук В.П. Оцінка больового синдрому у дітей. *Сучасний стан проблеми. Медицина невідкладних станів*. 2016. 8. 134-9.
16. Haefeli M., Elfering A. Pain assessment. *Eur. Spine J*. 2006. 15(Suppl. 1). S17-24.
17. Defining Adult Overweight and Obesity | Overweight & Obesity | CDC. 2020. <https://www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html>.
18. Fu R., Li S.-D., Song C.-X., Yang J.-A., Xu H.-Y., Gao X.-J. et al. Clinical significance of diabetes on symptom and patient delay among patients with acute myocardial infarction — an analysis from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) registry. *J. Geriatr. Cardiol*. 2019. 16(5). 395-400.
19. Arnold S.V., Spertus J.A., Lipska K.J., Tang F., Goyal A., McGuire D.K. et al. Association between diabetes mellitus and angina after acute myocardial infarction: analysis of the TRIUMPH prospective cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2015. 22(6). 779-87.
20. Read S.H., Fischbacher C.M., Colhoun H.M., Gasevic D., Kerssens J.J., McAllister D.A. et al. Trends in incidence and case fatality of acute myocardial infarction, angina and coronary revascularisation in people with and without type 2 diabetes in Scotland between 2006 and 2015. *Diabetologia*. 2019. 62(3). 418-25.
21. Draman M.S., Thabit H., Kiernan T.J., O'Neill J., Sreenan S., McDermott J.H. A silent myocardial infarction in the diabetes outpatient clinic: case report and review of the literature. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep*. 2013. 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3921998>.
22. Silent Myocardial Infarction | Elsevier Enhanced Reader. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S073510971741432X?toKen=9EED8910E9978D6392A6CB476BC09E20731C416BA80CC7095E7264B5047205EF8B2560D153651A19121D91B58779AE57>.
23. Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic type-2 diabetic patients | Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00727514/full?highlightAbstract=ischaemi%7Cischaemia%7Csilent%7Cmyocardial%7Cwithdrawn%7Cmyocardi%7Cischemia>.
24. IASP Terminology — IASP. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>.
25. Cowen R., Stasiowska M.K., Laycock H., Bantel C. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia*. 2015. 70(7). 828-47.
26. Tracey I., Woolf C.J., Andrews N.A. Composite Pain Biomarker Signatures for Objective Assessment and Effective Treatment. *Neuron*. 2019. 101(5). 783-800.
27. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J*. 2020. 41(2). 255-323.
28. Hirsch I.B., O'Brien K.D. How to Best Manage Glycemia and Non-Glycemia During the Time of Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Technol. Ther*. 2012. 14 (Suppl. 1). S-22-S-32.

Отримано/Received 16.01.2021

Рецензовано/Revised 28.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2021 ■

M.V. Boliuk, O.A. Halushko
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The features of the pain syndrome in diabetic patients with myocardial infarction

Abstract. Background. Due to the frequent development of neuropathy in diabetic patients, it is believed that this category of patients is characterized by a high incidence of atypical acute coronary syndrome, but data about this are quite contradictory. The purpose of the study was to determine pain syndrome features and its severity in patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus. **Materials and methods.** The study involved 24 patients with diabetes (19 men and 5 women) aged 45–83 years, hospitalized urgently for the acute coronary syndrome. Assessment of pain syndrome was performed at the time of hospitalization and immediately after coronary artery revascularization according to the following criteria: visual analogue scale (VAS), numerical rating scale (NRS), clinical data (sweating, tremor, blood pressure, pulse), blood glucose level. **Results.** Most patients (87.5 %) at the time of hospitalization complained of chest pain, the rest were not bothered by any pain. Patients described pain as “burning” (29.17 %), “squeezing” (29.17 %), “tightness” (25.0 %), “tingling” (4.17 %). There were also complaints of difficulty breathing (12.5 %), shortness of breath (12.5 %), palpitations (41.67 %), excessive sweating (16.67 %). There was no statistically significant difference between the results of pain assessment by VAS and NRS ($p > 0.1$). The results of the subjective assessment of pain syndrome by VAS and NRS indicate that before revascularization, moderate and severe pain occurred with equal fre-

quency. There were no statistically significant fluctuations in blood pressure and heart rate before and after the intervention in patients with different pain severity ($p > 0.1$). At the time of hospitalization, the mean systolic blood pressure was 135.71 ± 18.70 mmHg, diastolic blood pressure was 83.71 ± 14.67 mmHg, heart rate was 73.08 ± 11.35 bpm. The mean value of glycemia at the time of hospitalization was 8.19 ± 3.45 mmol/l (8.17 ± 3.61 mmol/l in men, 8.28 ± 3.13 mmol/l in women). Blood glucose level ≥ 10.0 mmol/l was detected in 5 patients, i.e. in 20.83 % of all patients. The majority of these individuals had severe pain (60.0 %). **Conclusions.** In patients with myocardial infarction and diabetes mellitus, the typical clinical picture of ACS (87.5 %) prevailed over the painless form. Before revascularization, moderate and severe pain occurred with equal frequency; there is no statistical difference between blood pressure, heart rate and blood glucose level ($p > 0.1$) in patients with severe and moderate pain. Hyperglycemia (≥ 10.0 mmol/l) was detected in 20.83 % of patients, most of them had severe pain (60.0 %). The lack of difference between the values of the studied pain criteria may be due to the sample size, the low sensitivity of the criteria, the development of diabetic neuropathy. As a result, there is a need for further study of the phenomenon of pain syndrome in patients with ACS and diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus; myocardial infarction; acute coronary syndrome; pain; painless form

Сусак Я.М.¹, Палиця Р.Я.², Маркулан Л.Ю.¹, Максименко М.В.¹¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

Інфекція жовчовивідних шляхів при паліативному дрениванні у хворих з хілярною злоякісною жовтяницею

Резюме. Актуальність. Хілярна злоякісна жовтяниця приблизно у 80 % хворих не підлягає радикальному лікуванню. Черезшкірна черезпечінкова холангіостомія (ЧЧХС) позбавляє хворих синдрому жовтяниці, але асоціюється з втратою жовчі. Внутрішньо-зовнішній дренаж покликаний усунути цей недолік, але баланс між його користю і ризиком ускладнень, зокрема холангіту, досі не визначено. **Мета роботи:** провести порівняльний аналіз частоти холангіту і виживаності при черезшкірній черезпечінковій і зовнішньо-внутрішній супрапаліярній холангіостоміях у хворих з проксимальною механічною жовтяницею пухлинного генезу. **Матеріали та методи.** Проспективно обстежено 50 хворих з проксимальною механічною жовтяницею пухлинного генезу. Хворі, яким була виконана черезшкірна черезпечінкова холангіостомія, увійшли до групи ЧЧХС (n = 24); хворі, яким була виконана зовнішньо-внутрішня супрапаліярна холангіостомія, — до групи ЗВСХС (n = 26). Кінцевими точками дослідження були частота холангіту, індекс тривалості холангіту (кількість холангіто-днів на 100 пацієнто-днів у групі), кумулятивна виживаність. **Результати.** Холангіт протягом усього періоду спостереження виник у 7 (14,0 %) хворих: у групі ЗВСХС — у 3 (11,5 %), у групі ЧЧХС — у 4 (16,7 %), p = 0,602. Враховуючи цензуровані дані (померлих хворих протягом цього періоду), різниця в кумулятивній частоті холангіту була більш суттєвою (у групі ЗВСХС — 25,6 %, у групі ЧЧХС — 49,1 %), p = 0,142. Середній термін виникнення холангіту від початку операції становив у групі ЧЧХС 68,8 ± 14,7 доби, у групі ЗВСХС — 90,7 ± 42,0 доби, p = 0,601. У групі ЗВСХС індекс тривалості холангіту був меншим порівняно з групою ЧЧХС: 0,46 проти 1,4 холангіто-дня на 100 пацієнто-днів відповідно, p = 0,001. У хворих групи ЗВСХС відмічалась більша кумулятивна виживаність порівняно з групою ЧЧХС: медіана виживаності становила відповідно 90 дів (95% довірчий інтервал (ДІ) 70,0–109,9 доби) та 75 дів (95% ДІ 51,1–98,9 доби), p = 0,033. **Висновки.** У разі паліативного лікування проксимальної механічної жовтяниці пухлинного генезу ЗВСХС має бути пріоритетним методом відносно ЧЧХС.

Ключові слова: механічна жовтяниця; пухлина Клацкіна; зовнішньо-внутрішня супрапаліярна холангіостомія; черезшкірна черезпечінкова холангіостомія; холангіт; тривалість життя

Вступ

Механічна жовтяниця пухлинного генезу залишається складною клінічною проблемою. П'ятирічна виживаність таких хворих становить менше 5 % [1]. У 80 % хворих захворювання виявляється на пізній стадії, коли радикальне хірургічне лікування неможливе [2]. Паліативна декомпресія жовчних проток на даний час є єдиним методом допомоги таким хворим: зменшення болю, симптомів, що пов'язані із жовтяницею, і в

низці випадків проведення хіміотерапії [3]. Декомпресія жовчних проток не тільки покращує якість життя хворих, але і збільшує виживаність [4–6]. Вибір методу декомпресії жовчних проток досі дискутується [7]. Принципово існує два шляхи дренивання жовчних проток — антеградний і ретроградний [8]. У хворих з високою (проксимальною або хілярною) непрохідністю жовчних проток застосовуються обидва підходи, але кожен з них має певні переваги і недоліки [9]. Як

відомо, черезшкірний черезпечінковий підхід, забезпечуючи декомпресію жовчних шляхів, пов'язаний із втратою жовчі, тоді як ретроградний транспапілярний підхід позбавлений даного недоліку, але асоціюється з підвищеним ризиком холангіту [10]. Зовнішньо-внутрішнє дренивання жовчних проток при хілярній обструкції може поєднати переваги обох підходів і бути методом вибору паліативного лікування таких хворих, однак це питання вивчено недостатньо.

Мета роботи: провести порівняльний аналіз частоти холангіту і виживаності при черезшкірній черезпечінковій і зовнішньо-внутрішній супрапапілярній холангіостомії у хворих з проксимальною механічною жовтяницею пухлинного генезу.

Матеріали та методи

У проспективне дослідження ввійшло 50 хворих з проксимальною механічною жовтяницею пухлинного генезу. Хворі, яким була виконана черезшкірна черезпечінкова холангіостомія, увійшли до групи ЧЧХС ($n = 24$); хворі, яким була виконана черезшкірна черезпечінкова супрапапілярна холангіостомія, увійшли до групи ЗВХС ($n = 26$).

Критеріями включення до дослідження були наявність механічної жовтяниці (рівень білірубину понад 34 мкмоль/л), вік пацієнта будь-якої статі від 18 років, неможливість проведення радикальної операції.

Критеріями невключення до дослідження були механічна перешкода жовчовідведенню без синдрому жовтяниці, вік менше 18 років, високий анестезіологічний ризик — ASA 4 [11], множинні метастатичні ураження печінки, асцит, геморагічний діатез, наявність запальних захворювань легень, сечовивідних шляхів.

Кінцевими точками дослідження були частота холангіту, індекс тривалості холангіту як кількість холангіто-днів на 100 пацієнто-днів у групі, кумулятивна виживаність.

Клінічний діагноз холангіту встановлювали на основі таких критеріїв: температура тіла вище 38,5 °С, кількість лейкоцитів $> 10 \times 10^9$ /л, а частка нейтрофілних гранулоцитів у білих кров'яних клітинах $> 70\%$ [12, 13].

Після надання поінформованої згоди всім пацієнтам виконували холангіостомію під ультразвуковим і рентгенологічним контролем за стандартними методиками [10, 14] з використанням дренажів типу pig-tail (у групі ЧЧХС) і mini-pig (у групі ЗВХС) діаметром 9 Fr.

Зразки жовчі для дослідження на наявність бактерій отримували одразу після пункції жовчної протоки, об'ємом 10 мл та направлялися до бактеріологічної лабораторії. Після цього етапу всім хворим проводили антибіотикопрофілактику із застосуванням цефтріаксону 1 г в/в або ампіциліну/сульбактаму 1,5–3 г в/в, аналогічні дози на наступну добу. У разі наявності ознак холангіту, який існував до маніпуляції, антибіотики призначали до усунення ознак запалення (4–5 діб). У випадках післяопераційного холангіту антибіотикотерапія проводилася відповідно до чутливості мікрофлори, що була отримана з вмісту дренажу.

З метою підтримання прохідності дренажу рекомендували хворим самостійно проводити його санацію 20 мл фізіологічного розчину двічі на добу.

Відповідно до даних наших досліджень первинні холангіокарциноми класифікували за Н. Bismuth, M.V. Corlette [15] та стадіювали відповідно до класифікації TNM [16].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакета IBM SPSS Statistics 22. Виконували описову (дискриптивну) статистику. Оцінку нормальності розподілу змінних проводили за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. Порівняння двох незалежних груп за однією кількісною ознакою проводили з використанням U-критерію Манна — Уїтні, порівняння груп за якісною ознакою проводили з використанням χ^2 -критерію Пірсона; аналіз зв'язку двох змінних (ознак) здійснювали за допомогою кореляційного аналізу Спірмена. Кореляційний аналіз проводили за Спірменом. Для оцінки виживання застосовували метод Каплана — Майєра, порівняння рівнів факторів проводили за допомогою лог-ранг тесту. Нульову гіпотезу рівності змінних відхиляли при $p < 0,05$.

Результати дослідження

Хворі обох груп не відрізнялися за середнім віком. Так, у групі ЗВХС середній вік становив $60,4 \pm 1,6$ року, у групі ЧЧХС — $63,6 \pm 1,7$ року, $p = 0,258$ (рис. 1).

Також групи статистично не відрізнялися за гендерним складом: у групі ЗВХС співвідношення чоловіків та жінок становило 14/12, у групі ЧЧХС — 11/13, $p = 0,571$.

Причинами високого блоку жовчовивідних шляхів в обох групах були переважно пухлини Клацкіна та рідше — метастази пухлин органів черевної порожнини (шлунка або кишечника). За причинами високого блоку жовчовивідних шляхів групи були статистично ідентичні, $p = 0,887$ (табл. 1).

Не було вірогідних відмінностей між групами стосовно розподілу категорій хілярних холангіокарцином за Н. Bismuth, M.V. Corlette [15], $p = 0,137$ (табл. 2).

Групи дослідження також статистично не відрізнялися за критеріями TNM та стадією онкологічного процесу, $p > 0,05$ (табл. 3).

Рівень білірубину до виконання мініінвазивної процедури в групі ЗВХС становив $196,8 \pm 13,4$ мкмоль/л (від 77,2 до 333,1 мкмоль/л), у групі ЧЧХС — $184,9 \pm 15,4$ мкмоль/л (від 69,3 до 383,4 мкмоль/л), $p = 0,269$ (рис. 2).

Тривалість жовтяниці у хворих групи ЗВХС становила в середньому $16,8 \pm 0,5$ доби (від 14 до 24 діб), у хворих групи ЧЧХС — $17,7 \pm 0,7$ доби (від 9 до 23 діб), $p = 0,269$.

В обох групах при оперативному втручанні надавали перевагу правобічному доступу. У групі ЗВХС правосторонній доступ здійснили у 17 (65,4 %), лівосторонній — у 9 (34,6 %) хворих; у групі ЧЧХС — відповідно у 15 (62,5 %) і 9 (37,5 %), $p = 0,832$.

Загальна середня кількість пункцій печінки, проведених для катетеризації біліарного дерева, у групі ЗВХС становила $1,04 \pm 0,19$ спроби (діапазон: 1–2

спроби). У групі ЗВСХС і ЧЧХС дві спроби потребували лише по одному хворому — 3,9 та 4,2 % відповідно, $p = 0,954$.

У всіх хворих вдалося дренувати більше 50 % печінки. За розподілом відсотка дренованої печінки групи статистично не відрізнялися, $p = 0,540$ (табл. 4).

Технічний успіх мініінвазивних процедур, який визначався у разі розміщення дренажної трубки у біліарних протоках, в обох групах становив 100 %.

Загальний клінічний успіх, що визначався як зниження рівня загального білірубіну після процедури понад 50 %, протягом двох тижнів [17] становив 94,0 %: у групі ЗВСХС — 96,2 %, у групі ЧЧХС — 91,7 %, $p = 0,504$.

Суттєвих ускладнень у разі виконання ендобіліарних втручань не спостерігали. Мали місце три випадки незначної кровотечі з дренажу (6,0 %) без клінічних наслідків (два в групі ЗВСХС — 7,7 %, один у

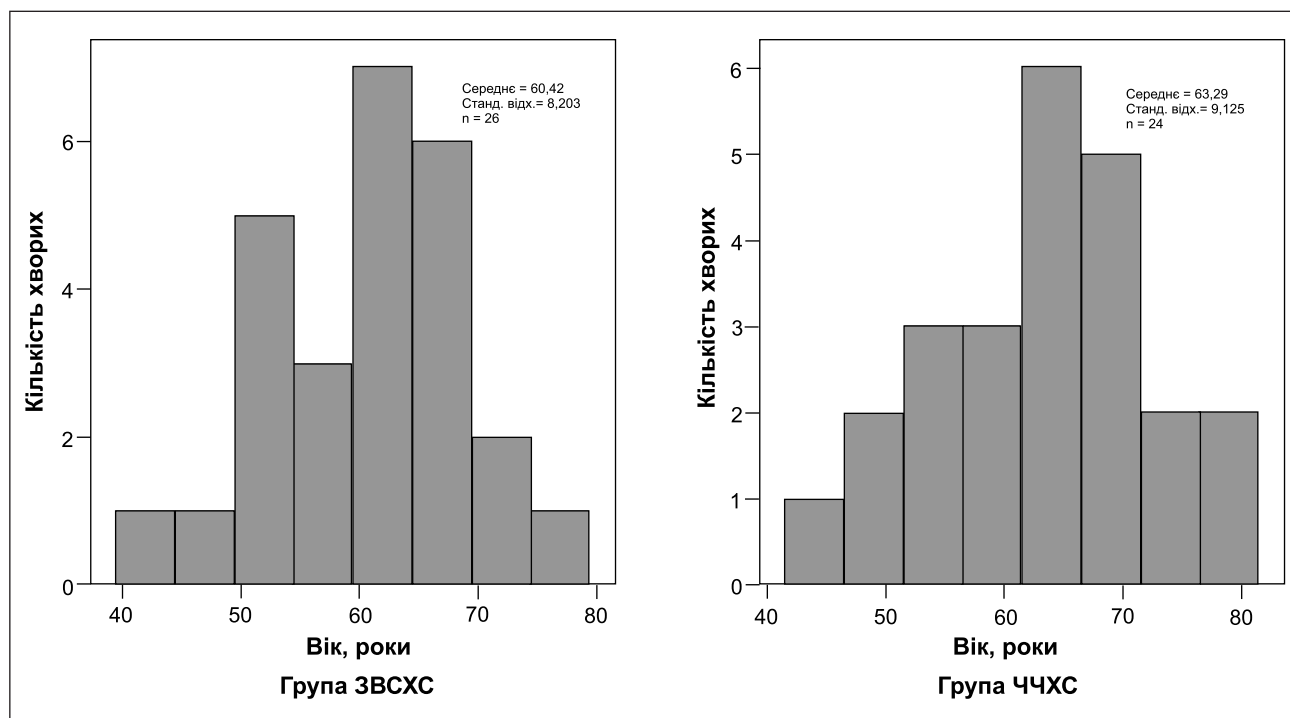


Рисунок 1. Розподіл хворих у групах за віком

Таблиця 1. Розподіл хворих у групах за причинами механічної жовтяниці

Причини	Група				Усього	
	ЗВСХС		ЧЧХС			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пухлини Клацкіна	21	80,8	19	79,2	40	80,0
Mts	5	19,2	5	20,8	10	20,0
Усього	26	100,0	24	100,0	50	100,0

Таблиця 2. Розподіл хворих з холангіокарциномами за Н. Bismuth, М.В. Corlette [15]

Категорії холангіокарциноми	Група				Усього	
	ЗВСХС		ЧЧХС			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	5	23,8	3	15,8	8	20,0
2	2	9,5	8	42,1	10	25,0
3А	8	38,1	6	31,6	14	35,0
3В	5	23,8	1	5,3	6	15,0
4	1	4,8	1	5,3	2	5,0
Усього	21	100,0	19	100,0	40	100,0

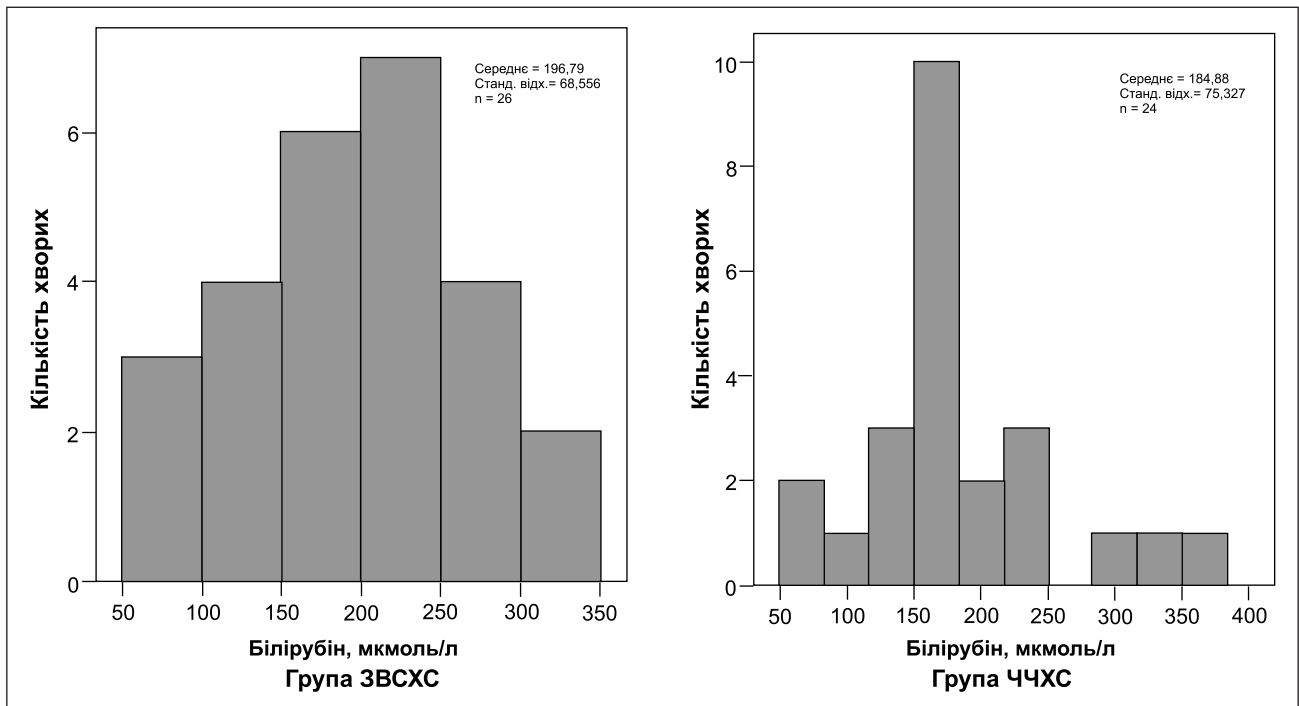


Рисунок 2. Розподіл хворих у групах за рівнем білірубіну

Таблиця 3. Розподіл хворих у групах за стадією онкологічного процесу і критеріями TNM

Критерії TNM	Група				P	Усього	
	ЗВСХС (n = 26)		ЧЧХС (n = 24)			Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%			
T							
T2	1	3,8	3	12,6	0,452	4	8,0
T3	14	53,8	10	41,7		24	48,0
T4	11	42,3	11	45,8		22	44,0
N							
N0	3	11,5	1	4,2	0,640	4	8,0
N1	16	61,5	17	70,8		33	66,0
N2	1	3,8	2	8,3		3	20,0
Nx	6	23,1	4	16,7		10	20,0
M							
M0	18	69,2	13	54,2	0,273	31	62,0
M1	8	30,8	11	45,9		19	38,0
Стадія							
IIA	0	0	3	12,2	0,155	3	6,0
III	8	30,8	8	33,3		19	32,0
IV	18	69,2	13	54,2		31	62,0

Таблиця 4. Розподіл хворих у групах за відсотком дренажної печінки

Відсоток дренажної печінки	Група				Усього	
	ЗВСХС		ЧЧХС		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%		
50	16	61,5	14	58,3	30	60,0
70	1	3,8	1	4,2	2	4,0
75	4	15,4	7	29,2	11	22,0
100	5	19,2	2	8,3	7	14,0
Усього	26	100,0	24	100,0	50	100,0

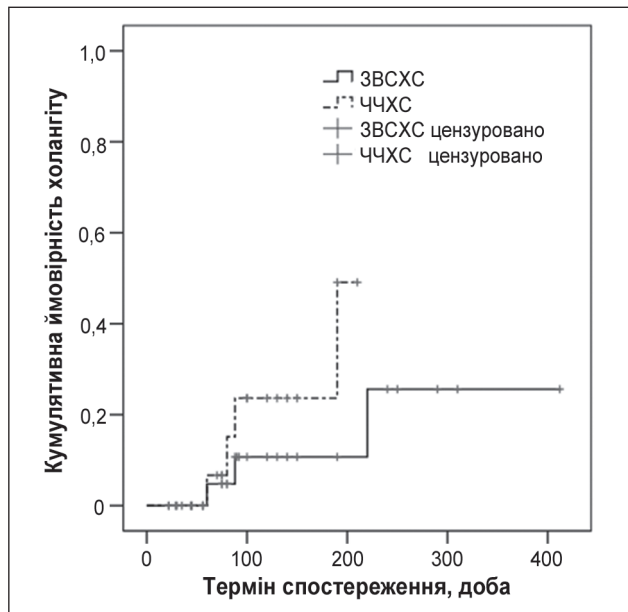


Рисунок 3. Графік Каплана — Майєра. Кумулятивна частота холангіту в групах дослідження після оперативного втручання протягом терміну спостереження

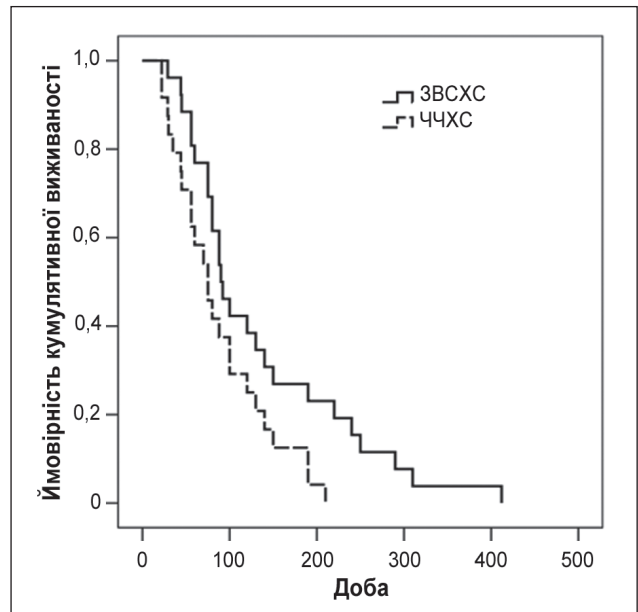


Рисунок 4. Графік Каплана — Майєра. Кумулятивна виживаність в групах дослідження

групі ЧЧХС — 4,2 %), транслокація дренажу виникла в одного хворого (4,2 %) групи ЧЧХС через 5 діб після встановлення.

Бактеріобілія у вигляді монокультури до холангіостомії виявлена у 12 хворих: у 6 (23,1 %) групи ЗВСХС та 6 (25,0 %) — групи ЧЧХС, $p = 0,874$. У тому числі з наявністю холангіту у 6 хворих: 2 (7,7 %) з групи ЗВСХС і 4 (16,7 %) з групи ЧЧХС, $p = 0,329$. У 6 хворих висівалися *E.coli*, у 4 — *Klebsiella* spp., у 2 — *Enterococcus* spp. Усі бактерії були чутливі до антибіотиків. Наявні бактеріобілія і ознаки холангіту були усунені протягом 4–5 діб після дренивання.

Холангіт протягом усього періоду спостереження за хворими виник у 7 (14,0 %). Не було вірогідної різниці у частоті холангіту між групами дослідження: 3 (11,5 %) хворих у групі ЗВСХС і 4 (16,7 %) хворих у групі ЧЧХС, $p = 0,602$. Водночас, враховуючи цензуровані дані (померлих хворих протягом цього періоду), різниця в кумулятивній частоті холангіту протягом терміну спостереження була більш суттєвою (у групі ЗВСХС — 25,6 %, у групі ЧЧХС — 49,1 %), але невірогідно, $p = 0,142$ (рис. 3).

Середній термін виникнення холангіту від початку мініінвазивної процедури був коротшим у групі ЧЧХС, ніж у групі ЗВСХС: $68,8 \pm 14,7$ доби проти $90,7 \pm 42,0$ доби, але невірогідно, $p = 0,601$.

Склад мікрофлори в зразках жовчі у разі холангіту був подібний в обох групах, $p = 0,646$ (табл. 5).

Усі виділені мікроби були чутливі до цефтріаксону. Регулярна санація дренажу поряд із призначенням цефтріаксону дозволила усунути клінічні прояви холангіту і досягти стерильності жовчі протягом 5–6 діб в обох групах. Водночас за індексом тривалості холангіту групи вірогідно відрізнялися: у групі ЗВСХС цей показник становив 0,46 холангіто-дня на 100 пацієнто-днів, у групі ЧЧХС — 1,4 холангіто-дня на 100 пацієнто-днів, $p = 0,001$.

Аналіз виживаності в групах показав більшу кумулятивну виживаність у хворих групи ЗВСХС порівняно з групою ЧЧХС. Так, медіана виживаності в групі ЗВСХС становила 90 діб (95% довірчий інтервал (ДІ) 70,0–109,9 доби), у групі ЧЧХС — 75 діб (95% ДІ 51,1–98,9 доби), $p = 0,033$ (рис. 4).

Кореляційний аналіз не виявив суттєвого зв'язку між наявністю холангіту і тривалості життя як у групі ЗВСХС ($r = 0,047$, $p = 0,820$), так і ЧЧХС ($r = 0,134$, $p = 0,533$). Також не було суттєвої різниці у кумулятивній частоті виживаності у хворих з епізодами холангіту і без такого в даних групах (рис. 5).

Таблиця 5. Склад мікрофлори в зразках жовчі у разі холангіту в групах хворих

Мікрофлора	Група				Усього	
	ЗВСХС		ЧЧХС			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Escherichia coli</i>	2	66,7	2	50,0	4	57,1
<i>Enterobacter</i> spp.	0	0,0	1	25,0	1	14,3
<i>Klebsiella</i> spp.	1	33,3	1	25,0	2	28,6
Усього	3	100,0	4	100,0	7	100,0

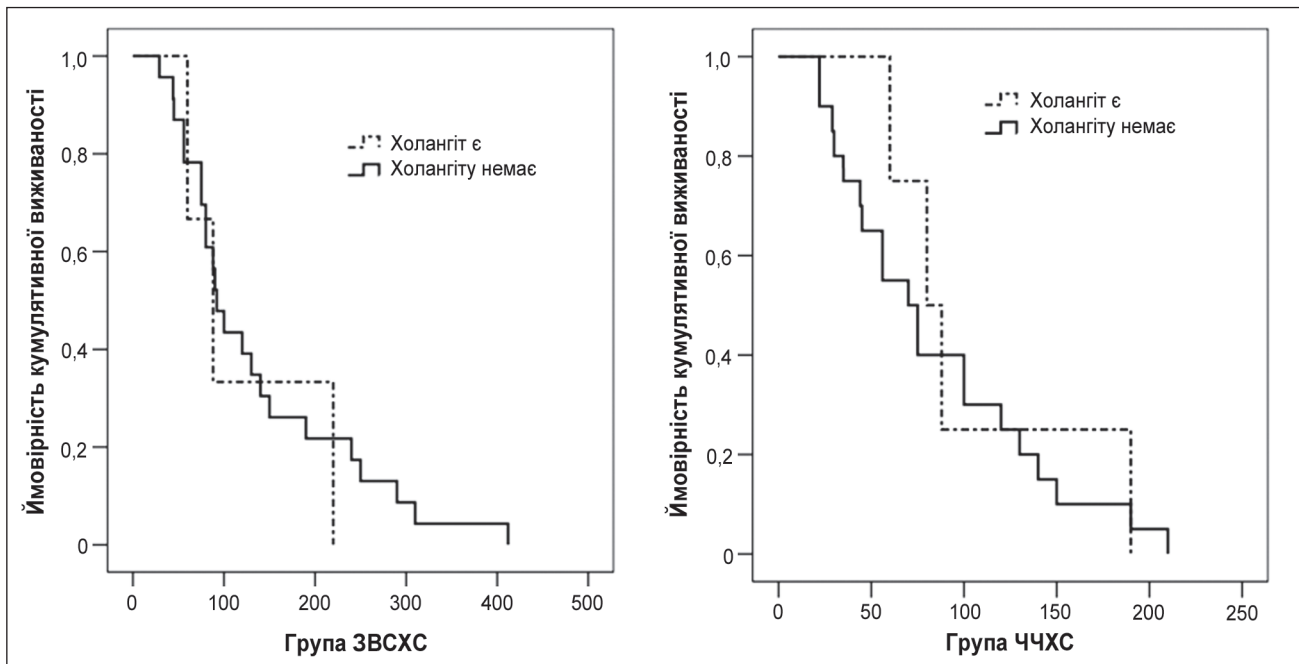


Рисунок 5. Графіки Каплана — Майєра. Кумулятивна виживаність у хворих з епізодами холангіту і без такого в групах дослідження

Медіана виживаності у хворих з епізодами холангіту в групі ЗВСХС становила 88 днів (95% ДІ 43,2–132,8 доби), без епізодів холангіту — 92 доби (95% ДІ 73,2–110,8 доби), $p = 0,679$. У хворих групи ЧЧХС медіана виживаності у разі холангіту становила 80 днів (95% ДІ 52,6–107,4 доби), без епізодів холангіту — 70 днів (95% ДІ 42,2–97,7 доби), $p = 0,639$.

Обговорення

Холангіокарцинома, що є основною причиною механічної хілярної жовтяниці, зустрічається в європейських країнах з частотою 0,5–2 людини на 100 000 населення на рік [18]. У Південно-Східній Азії частота вища — 60 на 100 000 на рік [19]. На холангіокарциному припадає лише 3 % злоякісних захворювань шлунково-кишкового тракту [20].

У 80 % хворих захворювання виявляється на пізній стадії, коли радикальне хірургічне лікування неможливе. Паліативна декомпресія жовчних проток на даний час є єдиним методом допомоги хворому: зменшення болю, симптомів, що пов'язані із жовтяницею, і в низці випадків проведення хіміотерапії [5, 10, 14]. Паліативні заходи не тільки подовжують тривалість життя, але й покращують його якість, а отже, збільшують комплаєнс таких процедур [21]. Протягом багатьох років варіанти лікування передбачають або ендоскопічне ретроградне стентування, або черезшкірну черезпечінкову холангіостомію [22, 23].

Існуючі методи паліативної декомпресії жовчних проток мають свої переваги та недоліки. Вважається, що холангіт є предиктором зменшення тривалості виживаності [13]. Найважливішими перевагами ЧЧХС є нижчий, ніж у разі ендоскопічного ретроградного біліарного стентування (ЕРБСт), рівень холангіту та

можливість контролю дренажу [10, 14]. Нещодавнє дослідження показало, що ЕРБСт не має переваг щодо виживаності порівняно з ЧЧХС у пацієнтів із поширеною холангіокарциномою і злоякісною жовчною обструкцією [24]. Інші дослідження показали значне збільшення запальних маркерів у пацієнтів з ЕРБСт порівняно з пацієнтами з ЧЧХС [25].

Дослідження, що порівнюють ЧЧХС з ендоскопічним стентуванням у пацієнтів з пухлинами Клацкіна, також свідчать про більш високі показники технічного та клінічного успіху ЧЧХС у популяції з проксимальними перешкодами [26, 27].

До недоліків ЧЧХС, яких позбавлена ЕРБСт, можна віднести втрату жовчі. Відомо, що жовч і жовчні кислоти виконують важливі функції підтримки нормальної роботи та цілісності кишечника, а також функції кишкового бар'єру. Це позитивно впливає на імунну функцію кишечника. Жовчні кислоти пригнічують ріст деяких бактерій, таких як бактероїди, клостридії, лактобактерії та стрептококи [28]. Відсутність солей жовчі призводить до порушення балансу кишкових бактерій із переважанням грамнегативних, підвищує проникність кишечника, що спричиняє транслокацію бактерій та ендотоксинів і призводить до септичних та ниркових ускладнень [29]. Відсутність жовчі спричиняє пригнічення очищаючої здатності клітин Купфера — основної популяції макрофагів гепатоцитів через накопичення жовчних кислот у печінці, сприяючи тим самим поширенню ендотоксинів з портальної циркуляції в системний кровотік із вивільненням прозапальних цитокінів [30, 31].

Теоретично застосування ЗВСХС поєднує в собі переваги ЧЧХС і ЕРБСт. Але є роботи, які вказують, що смертність пацієнтів, яким встановлено зовнішньо-внутрішній дренаж, значно перевищує таку при ЧЧХС

або ЕРБСт [32, 33], та на високу частоту холангіту — до 47,6 % [34]. Але ці дослідження не диференціюють характер зовнішньо-внутрішнього дренажу. Водночас вони можуть бути принаймні двох типів: ті, що контактують з вмістом дванадцятипалої кишки, тобто проходять через фатерів сосок, і ті, що не контактують з ним і розташовуються субпапілярно. Це дуже важливий факт, адже серед шляхів інфекції дренажу: антеградного (ззовні), ретроградного (з кишкової флори) і гематогенного — найважливішим є ретроградний, і за умови ЗВХС даний шлях інфікування виключається. Треба зазначити, що в літературі не наводяться дані щодо частоти холангіту при паліативному лікуванні хілярного блоку за допомогою саме ЗВХС.

У нашому дослідженні ми встановили, що у разі ЗВХС частота холангіту низька і не відрізняється від такої у разі застосування ЧХС — відповідно 3 (11,5 %) і 4 (16,7 %) хворих, $p = 0,602$. Водночас, враховуючи цензуровані дані (померлих хворих протягом цього періоду), різниця в кумулятивній частоті холангіту протягом терміну спостереження була більш суттєвою (у групі ЗВХС — 25,6 %, у групі ЧХС — 49,1 %), але невірогідно, $p = 0,142$.

Склад мікрофлори в зразках жовчі у разі холангіту був подібний в обох групах. Як і інші автори (у разі ЧХС), висівали *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., чутливі до антибіотиків [35].

Середній термін виникнення холангіту від початку мініінвазивної процедури був коротшим у групі ЧХС, ніж у групі ЗВХС: $68,8 \pm 14,7$ доби проти $90,7 \pm 42,0$ доби, але невірогідно, $p = 0,601$. Водночас за індексом тривалості холангіту групи вірогідно відрізнялися: у групі ЗВХС цей показник був меншим і становив 0,46 холангіто-дня на 100 пацієнто-днів проти 1,4 холангіто-дня на 100 пацієнто-днів у групі ЧХС, $p = 0,001$. Можливо, останній факт можна пояснити більшою кумулятивною виживаністю у хворих групи ЗВХС порівняно з групою ЧХС. Так, медіана виживаності в групі ЗВХС становила 90 дів (95% ДІ 70,0–109,9 доби), у групі ЧХС — 75 дів (95% ДІ 51,1–98,9 доби), $p = 0,033$.

В свою чергу, більша тривалість життя, можливо, пов'язана з відсутністю втрати жовчі у разі застосування ЗВХС.

Висновки

Наші дослідження показують, що ЗВХС має бути пріоритетним відносно ЧХС у разі паліативного лікування хілярної механічної жовтяниці пухлинного генезу.

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

Інформація про внесок кожного автора: Сусак Я.М. — концепція та дизайн дослідження; Палиця Р.Я. — збір та обробка матеріалу, написання тексту; Маркулан Л.Ю. — аналіз отриманих матеріалів, статистична обробка; Максименко М.В. — збір матеріалу, оформлення статті.

Список літератури

1. Moole H., Bechtold M.L., Forcione D., Puli S.R. A meta-analysis and systematic review: success of endoscopic ultrasound guided biliary stenting in patients with inoperable malignant biliary strictures and a failed ERCP. *Medicine*. 2017. 96. e5154. PMID: 28099327.
2. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P. et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2001. 234(4). 507-517. doi: 10.1097/0000658-200111000-00010.
3. Parsi M.A. Common controversies in management of biliary strictures. *World J. Gastroenterol.* 2017. 23(7). 1119-1124. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1119.
4. Covey A.M., Brown K.T. Percutaneous transhepatic biliary drainage. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2008. 11(1). 14-20. doi: 10.1053/j.tvir.2008.05.003.
5. Vandenaabee L.A.M., Dhondt E., Geboes K.P., Defreyne L. Percutaneous stenting in malignant biliary obstruction caused by metastatic disease: clinical outcome and prediction of survival according to tumor type and further therapeutic options. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2017. 80(2). 249-255. PMID: 29560690.
6. Sellier F., Bories E., Sibertin-Blanc C. et al. Clinical outcome after biliary drainage for metastatic colorectal cancer: survival analysis and prognostic factors. *Dig. Liver Dis.* 2017. 50(2). 189-194. DOI: 10.1016/j.dld.2017.09.121.
7. Fong Z.V., Brownlee S.A., Qadan M., Tanabe K.K. The Clinical Management of Cholangiocarcinoma in the United States and Europe: A Comprehensive and Evidence-Based Comparison of Guidelines. *Ann. Surg. Oncol.* 2021 Mar 1. doi: 10.1245/s10434-021-09671-y.
8. Soares K.C., Kamel I., Cosgrove D.P. et al. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobil. Surg. Nutr.* 2014. 3. 18-34. PMID: 24696835.
9. Tian X., Zhang Z., Li W. Internal drainage versus external drainage in palliation of malignant biliary obstruction: a meta-analysis and systematic review. *Arch. Med. Sci.* 2020. 16(4). 752-763. doi: 10.5114/aoms.2020.94160.
10. Riaz A., Pinkard J.P., Salem R., Lewandowski R.J. Percutaneous management of malignant biliary disease. *J. Surg. Oncol.* 2019. 120(1). 45-56. doi: 10.1002/jso.25471.
11. Mayhew D., Mendonca V., Murthy B.V.S. A review of ASA physical status — historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*. 2019. 74. 373-9. PMID: 30648259.
12. Telford J.J., Carr-Locke D.L., Baron T.H., Poneris J.M., Bounds B.C., Kelsey P.B. et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest. Endosc.* 2010. 72. 907-14. PMID: 21034891.
13. Yu H., Yuanyuan S., Guo Z., Xing W., Si T., Guo X., Liu F. Multifactorial analysis of biliary infection after percutaneous transhepatic biliary drainage treatment of malignant biliary obstruction. *J. Cancer Res. Ther.* 2018. 14(7). 1503-1508. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_256_18.
14. Chandrashekhara S.H., Gamanagatti S., Singh A., Bhatnagar S. Current Status of Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Palliation of Malignant Obstructive Jaundice: A Review *Indian J. Palliat. Care.* 2016. 22(4). 378-387. DOI: 10.4103/0973-1075.191746.
15. Liver Cancer Study Group of Japan. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, 2nd English edition. Tokyo, Japan: Kanehara, 2003.
16. Nishio H., Nagino M., Oda K., Ebata T., Arai T., Nimura Y. TNM classification for perihilar cholangiocarcinoma: comparison between 5th and 6th editions of the AJCC/UICC staging system. *Langen-*

becks Arch. Surg. 2005. 390(4). 319-27. doi: 10.1007/s00423-005-0561-8.

17. Lesmana C.R., Gani R.A., Lesmana L.A. Non-alcoholic fatty pancreas disease, pancreatic cancer, and impact of endoscopic ultrasound examination on screening and surveillance. *EMJ Gastroenterol.* 2017. 6(1). 69-74. doi: 10.1002/jgh3.12032.

18. Bridgewater J.A., Goodman K.A., Kalyan A., Mulcahy M.F. Biliary Tract Cancer: Epidemiology, Radiotherapy, and Molecular Profiling. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2016. 35(36). e194-203. doi: 10.1200/EDBK_160831.

19. Bosman Frank T. "Chapter Chapter 5.6: Liver cancer". *World Cancer Report the International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Chapter 5.6.* 2014. ISBN 978-92-832-0443-5.

20. De Jong M.C., Marques H., Clary B.M. et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer.* 2012. 118. 4737-47. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.27492>.

21. Covey A.M., Brown K.T. Percutaneous transhepatic biliary drainage. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2008. 11(1). 14-20. doi: 10.1053/j.tvir.2008.05.003.

22. Lorenz J.M. Management of Malignant Biliary Obstruction. *Semin. Intervent. Radiol.* 2016. 33(4). 259-267. doi: 10.1055/s-0036-1592330.

23. Boulay B.R., Birg A. Malignant biliary obstruction: From palliation to treatment. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2016. 8. 498-508.

24. Kurniawan J., Hasan I., Gani R.A. et al. Mortality-related factors in patients with malignant obstructive jaundice. *Acta Med. Indones.* 2016. 48(4). 282-8. PMID: 28143989.

25. Sabarudin A., Gani R.A., Abdullah M., Rumende C.M. Changes in tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 levels in patients with obstructive jaundice due to pancreatobiliary cancer who underwent biliary drainage. *Indones J. Gastroenterol. Hepatol. Dig. Endosc.* 2016. 17(2). 93-8.

26. Walter T., Ho C.S., Horgan A.M. et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage for Klatskin tumors? *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013. 24(1). 113-121. PMID: 23182938.

27. Guidi M.A., Curvale C., Viscardi J. et al. Hilar bile duct tumors: endoscopic or percutaneous drainage? A prospective analysis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2015. 107. 488-494. doi: 10.17235/reed.2015.3704/2015.

28. Guibaud I., Bret P.M., Reinhold C., Atri M., Barkun A.N. Bile duct obstruction and choledocholithiasis: diagnosis with MR cholangiography. *Radiology.* 1995. 197. 109-115. doi: 10.1148/radiology.197.1.7568807.

29. Vagholkar K. Obstructive jaundice: understanding the pathophysiology. *International Journal of Surgery and Medicine.* 2020. 6(4). 26-31.

30. Sano T., Ajiki T., Takeyama Y., Kuroda Y. Internal biliary drainage improves decreased number of gut mucosal T lymphocyte and MAdCAM-1 expression in jaundiced rats. *Surgery.* 2004. 136. 693-699.

31. Assimakopoulos S.F., Scopu C.D., Vagianos C.E. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. *World J. Gastroenterol.* 2007. 13. 6458-6464.

32. Ho C.S., Warkentin A.E. Evidence-based decompression in malignant biliary obstruction. *Korean J. Radiol.* 2012. 13(Suppl. 1). S56-S61. doi: 10.3348/kjr.2012.13.S1.S56.

33. Manwong M., Songserm N., Promthet S. et al. Risk factors for cholangiocarcinoma in the lower part of Northeast Thailand: a hospital-based case-control study. *Asian Pac. J. Prev.* 2013. 14. 5953-6. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5953.

34. Xu C., Lv P.H., Huang X.E., Sun L., Wang S.X., Wang F.A. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for patients with malignant obstructive jaundice. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. 15(21). 9391-4. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.21.9391.

35. Barkay O., Khashab M., Al-Haddad M., Fogel E.L. Minimizing complications in pancreaticobiliary endoscopy. *Current Gastroenterology Reports.* 2009. 11(2). 134-141. doi: 10.1007/s11894-009-0021-7.

Отримано/Received 14.01.2021

Рецензовано/Revised 25.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2021 ■

Ya.M. Susak¹, R.Ya. Palitsa², L.Yu. Markulan¹, M.V. Maksymenko¹
¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
²National Military Clinical Center "CMCH", Kyiv, Ukraine

Infection of the biliary tract during palliative drainage in patients with hilar malignant jaundice

Abstract. Background. Hilar malignant biliary obstruction in about 80 % of patients is not subject to radical treatment. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) eliminates jaundice syndrome but is associated with bile loss. External-internal drainage is intended to eliminate this disadvantage, however, the balance between its benefits and the risk of complications, in particular cholangitis, has not yet been determined. The aim was to compare the rate of cholangitis and survival after percutaneous transhepatic biliary drainage and external-internal suprapapillary drainage treatment in patients with hilar malignant jaundice. **Materials and methods.** Fifty patients with hilar malignant jaundice were prospectively examined. Patients who underwent percutaneous transhepatic biliary drainage were included in the PTBD group (n = 24); patients who underwent external-internal suprapapillary biliary drainage (EISBD) treatment were included in the EISBD group (n = 26). The endpoints of the study were the rate of cholangitis, cholangitis duration index (number of cholangitis-days per 100 patient-days in a group), and cumulative survival. **Results.** Cholangitis during the entire follow-up period occurred in 7 (14.0 %) patients:

in 3 (11.5 %) patients in the EISBD group, in 4 (16.7 %) patients in the PTBD group; p = 0.602. Taking into account the census data (patients who died during this period), the difference in the cumulative frequency of cholangitis was more significant (25.6 % in the EISBD group, 49.1 % in the PTBD group); p = 0.142. The average time of the onset of cholangitis from the beginning of the operation was 68.8 ± 14.7 days in the PTBD group, 90.7 ± 42.0 days in the EISBD group; p = 0.601. In the EISBD group, the cholangitis duration index was less than in the PTBD group: 0.46 versus 1.4 cholangitis-days per 100 patient-days, respectively, p = 0.001. Patients of the EISBD group had a greater cumulative survival rate compared with the PTBD group: the median survival was 90 days (95% CI: 70.0–109.9 days) and 75 days (95% CI: 51.1–98.9 days), respectively; p = 0.033. **Conclusions.** For palliative management of hilar malignant jaundice, EISBD treatment should be the priority over PTBD treatment.

Keywords: obstructive jaundice; Klatskin tumor; external-internal suprapapillary biliary drainage; percutaneous transhepatic biliary drainage; cholangitis; life expectancy

УДК 616.132:2-089.884-089.168.1-073.97-08-039.72

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230654>Сиворакша О.О.¹, Чайковський І.А.^{1,2}, Антонюк Я.А.³, Дзюба Д.О.¹, Кривова О.А.², Лоскутов О.А.¹¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Інститут кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України, м. Київ, Україна³ДУ «Інститут серця МОЗ України», м. Київ, Україна

Оцінка пошкодження міокарда під час стентування коронарних артерій за даними аналізу тонких змін електрокардіограми та варіабельності серцевого ритму

Резюме. Актуальність. Із кожним роком смертність від серцево-судинних захворювань неспинно зростає. Одними з методів їх лікування є рентгенендоваскулярна пластика й стентування коронарних артерій. Проте рентгенендоваскулярне втручання само по собі неминуче викликає пошкодження коронарних судин та міокарда хоча б мінімального ступеня. **Метою** цього дослідження є оцінка малих змін електрокардіограми за допомогою оригінального методу шкалювання безпосередньо після процедури стентування коронарних артерій. **Матеріал та методи.** Дослідження було проведено у 2020 році на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України». Обстежені 23 хворі в періопераційному періоді стентування коронарних артерій. У даному дослідженні проводились парні вимірювання, а саме реєстрація електрокардіографії упродовж 3 хвилин до та після (через декілька годин) хірургічної процедури. Обстеження здійснювали за допомогою програмно-апаратного комплексу «Кардіо+П». Усього було проаналізовано 23 пари електрокардіографічних записів. У кожній електрокардіограмі проаналізовано 240 первинних та розрахункових показників електрокардіографії. **Результати.** За результатами електрокардіографічного дослідження було виділено підгрупу зі суттєвішим пошкодженням міокарда. У неї увійшли хворі, децю старші за віком порівняно з рештою пацієнтів. Уданій підгрупі середня кількість стентів була більша та разом із змінами електрокардіограми у хворих виявлене погіршення психоемоційного стану.

Ключові слова: електрокардіографія; стентування коронарних артерій; шкалювання; пошкодження міокарда

Вступ

Останніми десятиріччями, незважаючи на прогрес у науці, у світі зростає кількість хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ). Це відбувається через епідемію ожиріння, що домінує у світі. З кожним роком смертність від ССЗ неспинно зростає. Близько половини летальних випадків у США та країнах Європи відносять на їх рахунок [1, 2]. На ішемічну хворобу серця (ІХС), згідно з даними Американської асоціації серця (АНА) за 2020 рік, хворіють 7,4 % чоловіків та 6,2 % жінок, а інфаркт міокарда виникає в 3 % громадян віком понад 20 років [3]. В Україні кількість хворих на ІХС стрімко наближається до 10 мільйонів та впевнено посідає перші місця [4].

Серед методів лікування тяжких форм даного захворювання одними з найсучасніших та найефективніших є рентгенендоваскулярна пластика й стентування коронарних артерій. Так, серед загальної кількості оперативних втручань із приводу ССЗ кількість стентувань коронарних артерій щороку зростає. За три роки (із 2014 по 2017 рік) в Україні кількість ендovasкулярних втручань на артеріях серця зросла вдвічі, про що свідчать дані Центру медичної статистики МОЗ України [5].

Проте рентгенендоваскулярне втручання саме собою неминуче викликає пошкодження коронарних судин та міокарда хоча б мінімального ступеня. Судинна травма, що виникає під час черезшкірних коронарних втручань

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

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

Для кореспонденції: Дзюба Дмитро Олександрович, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; факс: +38 (044) 440-02-48; e-mail: dr_dzuba@ukr.net

For correspondence: Dmytro Dzyuba, Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; fax: +38 (044) 440-02-48; e-mail: dr_dzuba@ukr.net

(ЧКВ), за відносно короткий час (від декількох тижнів до декількох місяців) викликає складний запальний та репаративний процес, що призводить до ендотеліалізації та неоінтимального патологічного покриття. Згідно з гістопатологічними спостереженнями, неоінтимальна гіперплазія після імплантації стента в основному складається з проліферативних клітин гладких м'язів у багатому протеогліканами позаклітинному матриці [6].

Тому, починаючи з перших років значного поширення рентгенендоваскулярної хірургії коронарних судин, дослідники ставили перед собою завдання розробити методи діагностики ступеня пошкодження міокарда та прояснити прогностичне значення цього пошкодження щодо смертності, повторних ревазуляризацій, частоти інфаркту міокарда упродовж декількох років після втручання [7].

На сьогодні загальноприйнятим методом діагностики такого пошкодження є реєстрація періопераційного підвищення міокардіальних біомаркерів — СК-МВ та тропоніну. Проведені численні дослідження щодо зв'язку підвищеного рівня СК-МВ та тропоніну зі смертністю та серйозними серцево-судинними подіями (особливо в короткостроковій перспективі), проте результати даних досліджень неоднорідні, багато питань залишаються спірними. Це передусім питання щодо співвідношення прогностичної цінності СК-МВ та тропоніну (дані щодо значення підвищення тропоніну особливо суперечливі), рівнів підвищення біомаркерів, які мають прогностичне значення, взагалі ситуацій, в яких слід вимірювати ці маркери [8–11].

Неясність цих аспектів, а також бажання знизити витрати призводять до того, що більшість лікарень не проводять рутинного періопераційного вимірювання міокардіальних біомаркерів. Так, за даними [12], навіть у США таких клінік приблизно 75 %. У той же час існує тенденція до нижчої смертності та більшої прихильності до лікування в лікарнях, в яких регулярно проводять періопераційне тестування зазначених біомаркерів, що свідчить про крашу загальну якість допомоги в цих лікарнях.

У більш ранніх роботах щодо оцінки пошкодження міокарда під час рентгенендоваскулярних втручань у коронарних судинах аналіз рівня міокардіальних біомаркерів комбінувався з аналізом електрокардіограми [13, 14]. Насамперед досліджувалося формування патологічного зубця Q електрокардіограми. Виявлено, що під час рентгенендоваскулярної пластики й стентування коронарних артерій він формується рідко.

Це останнім часом знизило зацікавленість в електрокардіографії (ЕКГ) як методі періопераційного контролю ушкодження міокарда. У той же час поступ засобів діагностичного дослідження, особливо інструментального (тобто методів функціональної діагностики), насамперед полягає в постійному збільшенні розподільної спроможності цих методів, тобто в здатності виявляти все менші зміни функції, що вивчається тим чи іншим методом.

Таки можливості з'являються завдяки прогресу технічних засобів вимірювання тієї чи іншої функції, а ще більшою мірою завдяки розвитку інформаційних технологій, іншими словами, створенню нових метрик, тобто численних показників, за допомогою яких можна оціни-

ти недоступні раніше аспекти діяльності різних органів та систем людського організму.

У результаті, по-перше, відкриваються шляхи для підвищення діагностичної точності того чи іншого методу в рамках традиційних для цього методу сценаріїв застосування, а по-друге, звичні методи починають використовуватися в нових для себе сферах.

Усе сказане повною мірою стосується нових інформаційних технологій дослідження електричної діяльності серця, які розвиваються в Інституті кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України.

Головна мета, що поставили перед собою розробники в цьому контексті, — зробити будь-яке електрокардіографічне дослідження інформативним [15]. Дійсно, рутинний аналіз електрокардіограми ґрунтується на наявності в ній тих чи інших електрокардіографічних синдромів чи феноменів, сформульованих у рамках одного з існуючих алгоритмів візуального аналізу електрокардіограми. Але здебільшого при аналізі конкретної електрокардіограми не знаходиться жодний електрокардіографічний синдром, принаймні такий, що ясно свідчить про патологію серця, тобто такий, що належить до категорії мажор, наприклад, за системою Міннесотського кодування. При рутинному аналізі доводиться відносити всі ці електрокардіограми до єдиного класу — електрокардіограми, при аналізі яких не виявлено жодного електрокардіографічного синдрому категорії мажор. Постає питання: чи однакові всі ці електрокардіограми з точки зору їх умовної «відстані» до «еталонної» електрокардіограми здорової людини? Зрозуміло, що неоднакові. Ця «відстань» може бути більшою чи меншою, залежно від стану міокарда, більше того, обґрунтованою є гіпотеза, що ця «відстань» відображає ймовірність виникнення серйозних серцево-судинних подій. У цьому сенсі рутинний аналіз електрокардіограми є неінформативним.

Тому розроблені метод (Universal Scoring system) та програмне забезпечення для шкалювання електрокардіограми, що здатне давати кількісну оцінку найменшим змінам електрокардіографічного сигналу [16].

Ідея даного підходу полягає, по-перше, у вимірі максимальної кількості параметрів ЕКГ і варіабельності ритму серця (ВРС), по-друге — в позиціонуванні кожного параметра на шкалі між абсолютною нормою і крайньої патологією. Фактично запропонований підхід заснований на поширеній ідеології Z-scoring, коли кількісна (звичай бальна) оцінка результатів тесту встановлюється за спеціальною шкалою, яка містить дані про внутрішньогруповий розкид результатів тесту. Для обчислення Z-score потрібні середнє значення тесту в групі та його стандартне відхилення [17].

Метою даного дослідження є оцінка малих змін електрокардіограми за допомогою оригінального методу шкалювання безпосередньо після процедури стентування коронарних артерій.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено у 2020 році на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України». Обстежені 23 хворі, середній вік — $58,8 \pm 11,2$ року. Усім було проведено стентування коронарних артерій. 15 пацієнтів отримали стен-

тування з приводу лікування гострого Q-інфаркту, 8 — з приводу лікування хронічної ІХС, стенокардії напруження II–III ФК. Усім пацієнтам було проведено інтраопераційну аналгоседацію. Середня тривалість оперативного втручання становила $39,1 \pm 18,3$ хвилини, а кількість стентів — $1,7 \pm 0,8$.

Критерії виключення були такі: вік понад 75 років, дисфункція печінки, прогресуюча ниркова недостатність, гостра та хронічна інфекція, серцева недостатність, анемія, запалення, захворювання периферичних судин, вагітність, підозри на системні тромботичні захворювання, діабет та рак, інші захворювання серця, дисфункція щитоподібної залози та аутоімунні захворювання.

Клініко-лабораторні передопераційні показники та антропометричні ознаки надано в табл. 1.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів, $n = 23$

Показник	Значення
Вік, роки	$63,4 \pm 5,3$
Стать, ч/ж	16/7
ІМТ, кг/м ²	$28,4 \pm 5,2$
АГ, n (%)	20 (86,9)
Hb, г/л	$136,3 \pm 17,1$
Ht	$41,2 \pm 4,4$
Тр., $\times 10^9$ /л	$231,3 \pm 38,2$
ПТІ	$93,4 \pm 10,5$
Сеч., ммоль/л	$6,4 \pm 2,2$
Кр., мкмоль/л	$94,7 \pm 22,5$

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; АГ — артеріальна гіпертензія; Hb — гемоглобін; Ht — гематокрит; Тр. — кількість тромбоцитів; ПТІ — протромбіновий індекс; Сеч. — сечовина; Кр. — креатинін.

Усім пацієнтам після закінчення оперативного втручання проводилась модифікована комп'ютерна ЕКГ з аналізом за інноваційною методикою шкалювання.

Принципи інноваційної методики шкалювання електрокардіограми та варіабельності ритму серця для виявлення малих змін

Останнім часом в Інституті кібернетики розроблена інноваційна методика шкалювання електрокардіограми та ВРС. На основі цього методу розроблено оригінальне забезпечення.

Програма побудована за ієрархічним принципом. Вона складається з чотирьох рівнів, які наводяться далі в порядку зростання:

1) нижній рівень становлять безліч окремих показників, що описують: а) різноманітні аспекти варіабельності ритму серця; б) амплітудно-часові показники, а також форму зубців електрокардіограми; в) наявність основних порушень частоти, ритмічності і послідовності скорочень серцевого м'яза (іншими словами, порушення ритму серця);

2) другий рівень становлять групи споріднених показників, що мають близький фізіологічний сенс;

3) третій рівень представлений трьома інтегральними блоками, кожен з яких відображає різні сторони функціонування серцево-судинної системи, які можна оцінити за електрокардіограмою. Це блоки оцінки регуляції, стану міокарда, діагностики порушень ритму серця;

4) четвертий, найвищий рівень — це загальний інтегральний показник функціонального стану серцево-судинної системи.

Численні кількісні параметри, які фіксуються програмою і використовуються для аналізу, вимірюються в різних одиницях (с, мв та ін.) або є безрозмірними. Природно, виникає проблема приведення даних до компактного і доступного для аналізу вигляду, зручного для отримання висновків і прийняття рішень, тобто застосувати перехід, наприклад, до безрозмірних величин параметрів. Для вирішення цієї задачі використовується метод функціонального шкалювання. Застосовується інтервальна шкала від 0 до 100 умовних одиниць (бали), що розділена на 4 діапазони рівної ширини: 0–25, 26–50, 51–75, 76–100. Ці діапазони відповідають 4 градациям стану: норма, незначні зміни, істотні зміни, виражені зміни відповідно. При цьому медіанне значення діапазону нормальних значень кожного окремого показника в абсолютних величинах (наприклад, у секундах) відповідає значенню в 100 балів застосовуваної нами інтервальної шкали функціонального стану. Таким чином, для кожного показника встановлюються 4 інтервали абсолютних значень, які відповідають 4 рівням за шириною (по 25 балів) діапазонам на застосованій нами шкалі. На наступному етапі всередині кожного діапазону проводиться процедура встановлення лінійних зв'язків між дискретними значеннями показників в абсолютних величинах і кількістю балів, що відповідає даному дискретному значенню. У результаті для кожного окремого показника отримана лінійна шкала відповідностей між абсолютними значеннями показника і кількістю балів шкали функціонального стану. При переході на більш високі рівні аналізу відбуваються узагальнення й агрегація інформації, отриманої на попередньому рівні. Комплексний індекс, наявний у цьому програмному забезпеченні, сформований на основі оцінок загальноприйнятих й оригінальних показників ВРС, характеристик зубців і комплексів електрокардіограми.

Запропонований метод шкалювання винайдений саме для вирішення практичних задач і вже знаходить досить широке застосування в Україні та за кордоном [18–21] для вирішення низки різноманітних завдань у різних розділах клінічної, спортивної медицини, медицини праці, а також у масштабних популяційних дослідженнях [22]. Метод шкалювання ЕКГ, що розроблено, застосовується і при аналізі великого масиву електрокардіографічних даних у рамках дослідження Інституту популяційного здоров'я Університету Оксфорда [23].

Окремо треба відмітити, що запропонована методика шкалювання включає низку адаптованих загальноприйнятих лікарських алгоритмів аналізу електрокардіограми (порушення ритму серця, морфологічний аналіз ЕКГ-кривих), а також електрокардіографічні алгоритми ознак, що мають доведену у великих міжнародних дослідженнях цінність щодо прогнозу серйозних серцево-судинних подій.

Реєстрація та аналіз електрокардіограми та варіабельності ритму серця

У даному дослідженні проводились парні вимірювання, а саме реєстрація ЕКГ упродовж 3 хвилин до та після (через декілька годин) хірургічної процедури. Обстеження здійснювали за допомогою програмно-апаратного комплексу «Кардіо+П», розробленого в Інституті кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України та виготовленого ТОВ «Метекол». Усього було проаналізовано 23 пари електрокардіографічних записів. У кожній електрокардіограмі проаналізовано 240 первинних та розрахованих показників ЕКГ, серед яких було 11 комплексних показників (бальні оцінки від 0 до 100).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась із застосуванням пакета Statistica 10. Кількісні величини були подані як середнє \pm стандартне відхилення (за умови нормального розподілу). Проводили перевірку даних на аномальність (наявність промахів) за критерієм варіаційного розмаху і критерієм однорідності Смирнова. Для перевірки статистичних гіпотез про вид розподілу використовували критерій Шапіро — Уїлка (Shapiro-Wilk's W), що рекомендовано застосовувати для малих вибірок. Величину рівня значущості p брали рівною 0,05, що відповідає критеріям, прийнятим у медико-біологічних дослідженнях [24]. Використовували методи описової статистики. Для аналізу впливу фактора стентування застосовували дисперсійний аналіз для повторних вимірювань. Визначення однорідних груп серед пацієнтів проводили із застосуванням кластерного аналізу [25].

Результати та їх обговорення

Сучасні комп'ютерні технології реєстрації та аналізу ЕКГ дозволяють суттєво підвищувати цінність ЕКГ-обстеження, тобто виявляти патологічні зміни, коли рутинна ЕКГ неінформативна.

Принципова відмінність сучасних методів аналізу електрокардіограми полягає в тому, що інформація, що подають ці методи аналізу, жодним чином не може бути отримана за допомогою візуального аналізу даних без використання відповідного програмного забезпечення.

Статистична значимість змін середніх значень усіх комплексних показників до та після стентування була перевірена за t -критерієм для 2 пов'язаних вибірок (за умови нормального розподілу), в інших випадках — за непараметричним критерієм Wilcoxon. Усі зміни виявилися статистично незначимими. Але вже візуальний аналіз гістограм комплексних показників до і після стентування вказує на те, що група досліджених є неоднорідною, імовірно, існують окремі кластери.

Крім того, виявлено суттєві індивідуальні відмінності як у значеннях комплексних показників на початку дослідження, так і в динаміці показників, що також є ознакою неоднорідності групи.

Для визначення однорідних груп (кластерів) застосовували метод кластерного аналізу K -середніх (K -means) [25]. Розбиття на однорідні групи здійснювали за 4 ознаками, а саме за різницями між значеннями комплексних показників після і до стентування. Для цього були відібрані ті комплексні показники, які найбільше змінилися, а також відповідали умовам застосування K -means —

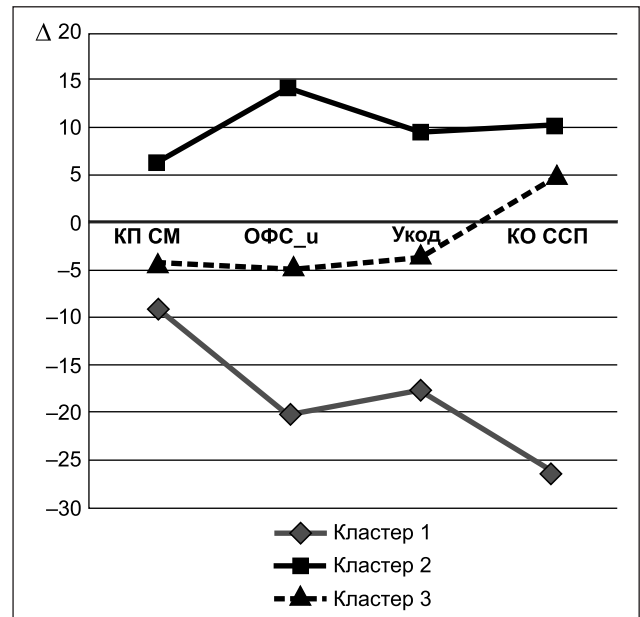


Рисунок 1. Профілі 3 кластерів (за змінами комплексних показників)

нормальному розподілу. Показники, за змінами яких проводили кластеризацію: комплексний показник стану міокарда (КП СМ), оперативний функціональний стан (ОФС), комплексна оцінка ФС, універсальний код (Укод), комплексна оцінка ризику виникнення суттєвих серцево-судинних подій (КО ССП).

За допомогою алгоритму K -means із 10-кратною крос-валідацією було визначено три кластери, які значимо відрізняються один від одного за змінами комплексних показників: регуляції (КПР) та стану міокарда (КПМ). Застосування крос-валідації (10-кратної перехресної перевірки) вибірок дає можливість визначити оптимальну кількість кластерів і мінімізувати помилку віднесення до того чи іншого кластера. На рис. 1 наведено профілі 3 кластерів (підгруп), що виділені серед 23 пацієнтів.

Кластер 1 включає 5 пацієнтів із найбільш негативними змінами комплексних показників (зменшення відносно початкових значень).

Кластер 2 — 7 пацієнтів із позитивними відхиленнями (кінцеві оцінки збільшуються).

Кластер 3 включає 11 пацієнтів із незначними відхиленнями комплексних показників.

У табл. 2 надані середні значення змін комплексних показників та кількість пацієнтів у кожному з 3 кластерів.

Аналіз базових передопераційних параметрів пацієнтів у різних кластерах показав, що хворі, які увійшли у 1-й кластер, були дещо старші (63,7 року проти 58,5 року у кластері 2 та 54,1 року в кластері 3). Також у пацієнтів у кластері 1 середня кількість установлених стентів була вищою — 1,7 проти 1,2 у двох інших кластерах. Більшу частину пацієнтів у кластері 3 становили хворі з хронічною ІХС (7 з 11), у кластерах 1 та 2 — хворі з гострим інфарктом міокарда.

Наступним кроком було визначення окремих показників ЕКГ та варіабельності ритму серця, які найбільшою мірою змінюються після стентування і, таким чином, обумовлюють динаміку комплексних показників.

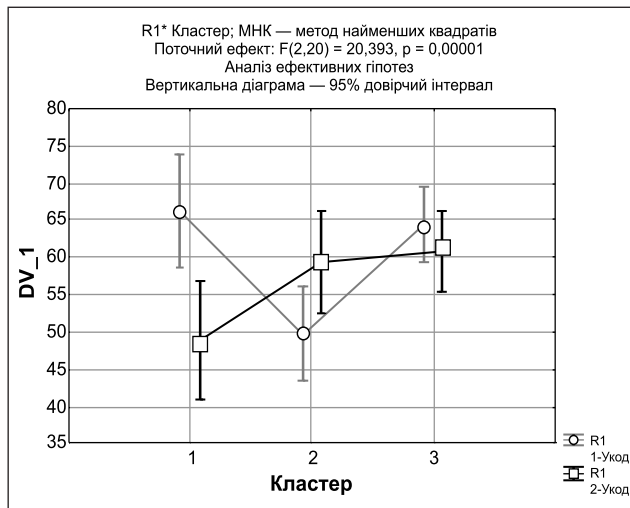


Рисунок 2. Середні значення показника Укод у 3 кластерах до (1-Укод) та після (2-Укод) стентування

Для цього проводили процедуру відбору ознак (Feature selection), пов'язаних із відповідними комплексними показниками. Для відбору використовували F-критерій.

У табл. 3 наведені первинні ознаки ЕКГ, які найбільшою мірою змінюються після стентування.

Зміни деяких комплексних показників та окремих параметрів ЕКГ та ВРС у визначених кластерах наведено на рис. 2, 3.

Як бачимо, в обох випадках після стентування в 1-му кластері значення комплексних показників зростають (позитивні зміни), а в 2-му — зменшуються (негативні зміни).

Далі наводимо графіки змін декількох окремих параметрів ЕКГ та ВРС.

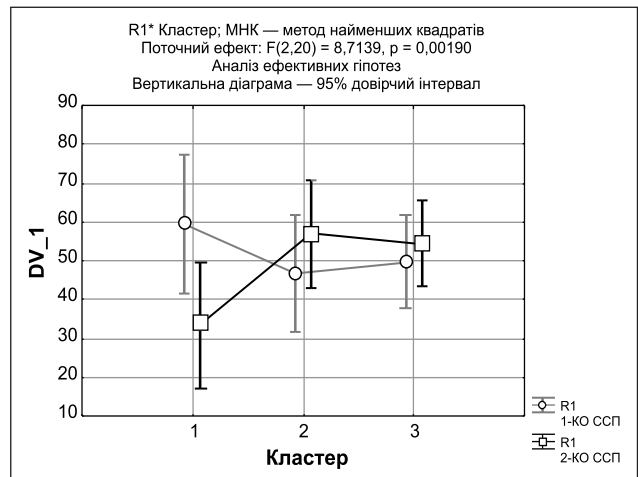


Рисунок 3. Середні значення показника комплексної оцінки ризику виникнення суттєвих серцево-судинних подій у 3 кластерах до (сірі графіки) та після (чорні графіки) стентування

Після стентування кут QRS-T у фронтальній площині значно збільшився ($p = 0,02$), що свідчить про негативні зміни в кластері 1, а в інших — дещо зменшився (рис. 4).

Динаміка інтегрального показника форми інтервалу ST-T у відведенні II (головним чином амплітуди зубця T) подана на рис. 5.

Цікаво прослідкувати за динамікою індексу психоемоційного стану на основі ВРС.

До стентування індекс психоемоційного стану між підгрупами майже не відрізнявся, але після стентування тільки в кластері 1 (5 пацієнтів) знизився (рис. 6).

До стентування підгрупи значимо відрізнялися рівнями порушення ритму серця, а саме в кластері 2 спостерігалися більш значні порушення ритму серця, але після стентування в цій групі порушення ритму стали менш

Таблиця 2. Середні значення змін (Δ) комплексних показників після стентування у всій групі обстежених та в підгрупах (кластерах)

Підгрупи	Кількість пацієнтів	Δ КП СМ	Δ ОФС	Δ Укод	Δ КО ССП	Δ ПО
Усього	23	-2,2	-2,3	-2,5	-0,3	1,4
Кластер 1	5	-9,2	-20,0	-17,4	-26,2	-4,4
Кластер 2	7	6,3	13,9	9,7	10,3	2,1
Кластер 3	11	-4,4	-4,6	-3,5	4,6	3,5

Таблиця 3. Первинні ознаки ЕКГ, які найбільшою мірою змінюються після стентування

Параметри ЕКГ та ВРС	F-value	p-value
Амплітуда зубця T у відведенні II	30,8179	0
Амплітуда зубця T у відведенні AvR	21,8830	0
Кут QRS-T у фронтальній площині	8,622899	0,000128
Індекс порушень ритму серця	4,449352	0,008390
ВЧ-QRS	3,429578	0,021647
Кут альфа-T у фронтальній площині	2,867248	0,022768
Індекс психоемоційного стану	1,964529	0,094522

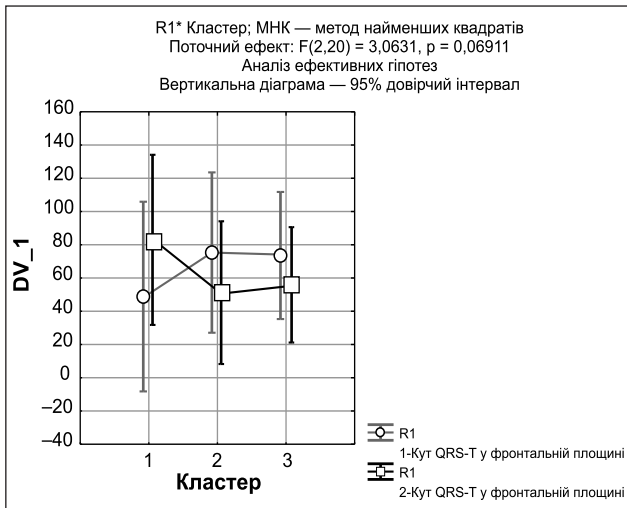


Рисунок 4. Зміни кута QRS-T у фронтальній площині в 3 кластерах до (сірі графіки) та після (чорні графіки) стентування

значними. У той же час у групі 1 зміни були протилежні, а саме в негативному напрямку — порушення ритму серця стали більш значними (рис. 7).

Важливо відмітити, що рутинні системи інтерпретації електрокардіограми, як більш загальні, такі як Міннесотське кодування, алгоритм католицького університету Левена (UCL), так і спеціалізовані для ІХС, такі як, наприклад, код Сільвестра, не виявили значущих змін у досліджених підгрупах після стентування (рис. 8).

У цьому дослідженні, як і в попередніх наших роботах, показано, що саме комбінація показників ЕКГ та ВРС дає найбільший діагностичний ефект. Так, за результатами аналізу ВРС, виявлено погіршення психоемоційного ста-

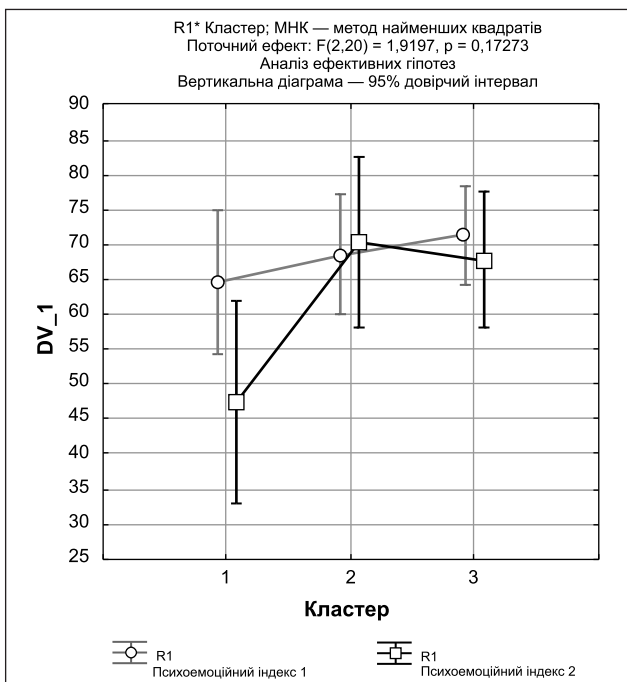


Рисунок 6. Зміни індексу психоемоційного стану в 3 кластерах до (сірі графіки) та після (чорні графіки) стентування

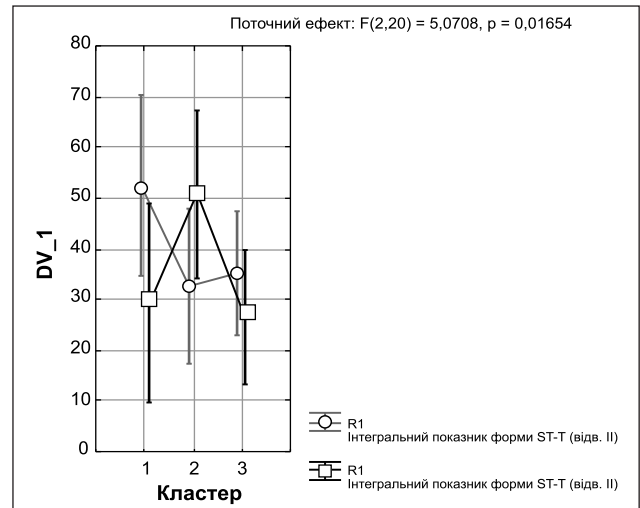


Рисунок 5. Зміни інтегрального показника форми ST-T (відведення II) в 3 кластерах до (сірі графіки) та після (чорні графіки) стентування

ну в підгрупі 1 (тобто в підгрупі, в якій процедура стентування викликала пошкодження міокарда). Аналіз психоемоційної сфери базується на аналізі варіабельності ритму серця за модифікованим алгоритмом McCratty (США) на основі моделі нервово-вісцеральної інтеграції [25].

Зміни окремих показників ЕКГ та ВРС відображають лише окремі аспекти досліджуваного феномена, крім того, вони можуть бути різноспрямованими. Отже, для того щоб зробити певний висновок у нашому випадку щодо ступеня ураження міокарда під час стентування, необхідний узагальнюючий індекс, що синтезує в собі ефект окремих складових. Методика розрахунку такого індексу може бути різною, проте в будь-якому випадку повинна включати такі послідовні кроки, як теоретичне обґрунтування композитного індексу для вирішення конкретно завдання, відбір адекватних поставлених задачі даних,

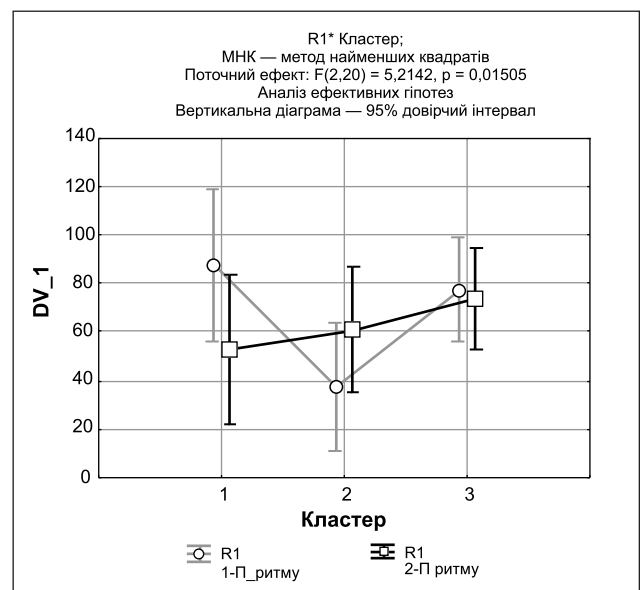


Рисунок 7. Зміни індексу порушень ритму серця в 3 кластерах до (сірі графіки) та після (чорні графіки) стентування

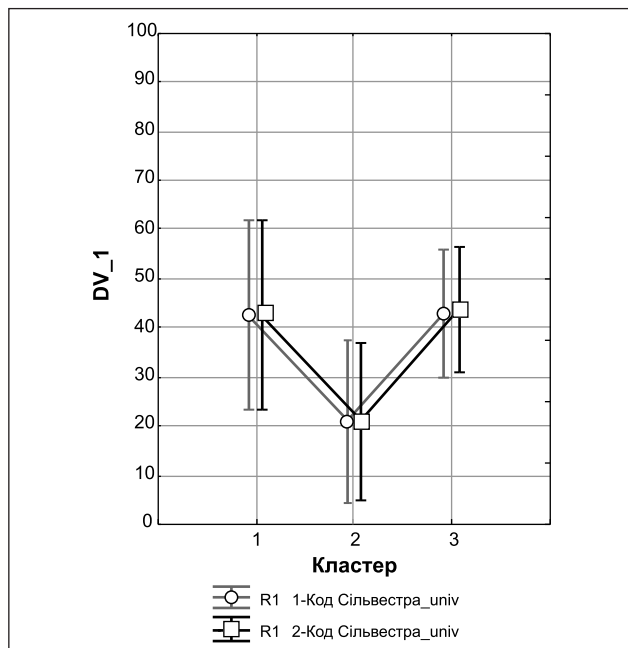


Рисунок 8. Зміни значень коду Сільвестра в 3 кластерах до (сірі графіки) та після (чорні графіки) стентування

аналіз цих даних (включаючи їх нормалізацію) методами мультиваріантної статистики, відбір інформативних приватних показників (включаючи відбракування корельованих показників), власне конструювання композитного індексу шляхом агрегації приватних показників. Як було показано вище, нами були виконані всі ці кроки.

Усі ці методи мають загальний патофізіологічний базис. Усі вони спрямовані на оцінку електричної однорідності міокарда різними засобами. При цьому чим більша неоднорідність міокарда з електричної точки зору (чим більша дисперсія генерованих трансмембранних потенціалів дії за амплітудою та довжиною), тим більша ймовірність серйозних серцево-судинних подій.

У цьому контексті логічно, що серед найбільш інформативних показників ЕКГ та ВРС у нашому дослідженні важливе місце посідають такі сучасні параметри, як кут QRS-T у фронтальній площині та ВЧ-QRS.

Високочастотний аналіз комплексу QRS (ВЧ-QRS) полягає в підрахуванні потужності сигналу в полосі 150–250 Гц у центральній частині комплексу QRS ЕКГ. Показано, що зниження цього показника є вірогідним предиктором ішемії міокарда як при гострому коронарному синдромі, так і при хронічній, зокрема безсимптомній, ішемії.

Кут між вершинами комплексу QRS і зубця Т ЕКГ, по суті, є удосконаленим шлуночковим градієнтом Вільсона (Wilson), відомим із 1934 р. Останнім часом проведені досить масштабні дослідження, які показали, що цей простий показник є сильним предиктором серцево-судинних подій і смертності в загальній популяції.

Дана робота є першим дослідженням, присвяченим оцінці малих змін електрокардіограми за допомогою оригінального методу шкалювання безпосередньо після процедури стентування коронарних артерій.

Воно має низку обмежень. По-перше, кількість пацієнтів є невеликою. По-друге, не проводилося порівняння динаміки малих змін електрокардіограми з рівнем міокардіальних біомаркерів пошкодження. Нарешті, прогностична цінність виявлених змін електрокардіограми стосовно смертності, повторних ревазуляризацій, частоти інфаркту міокарда упродовж декількох років після втручання поки не аналізувалася.

Плануються подальші, більш масштабні дослідження для підтвердження та уточнення отриманих результатів.

Висновки

1. Метод шкалювання ЕКГ та ВРС, що запропоновано, дозволяє реєструвати та аналізувати малі зміни електрокардіограми безпосередньо після процедури стентування коронарних артерій. Найбільш інформативними виявилися сучасні ЕКГ-параметри, які використовуються для поглибленого аналізу електрокардіограми. На відміну від цього рутинний аналіз електрокардіограми не є інформативним для вирішення цього завдання.

2. За результатами електрокардіографічного дослідження, у групі пацієнтів, які були досліджені, виділена підгрупа хворих (підгрупа 1), у яких процедура стентування вірогідно викликала пошкодження міокарда. Ця підгрупа була дещо старшою за віком порівняно з рештою пацієнтів. Також середня кількість стентів у цій підгрупі була вище.

3. Разом із змінами електрокардіограми у хворих, які були включені в підгрупу 1, за результатами аналізу ВРС виявлене погіршення психоемоційного стану.

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

Список літератури

1. Movsisyan N.K., Vinciguerra M., Medina-Inojosa J.R., Lopez-Jimenez F. Cardiovascular Diseases in Central and Eastern Europe: A Call for More Surveillance and Evidence-Based Health Promotion. *Annals of Global Health*. 2020. 86(1).
2. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018. 137(12). 67-492.
3. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W. et al. Heart disease and stroke statistics — 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020. 139-596.
4. Aktualni problemy zdorov'ya ta minimizatsiya yikh v umovakh zbroynogo konfliktu v Ukraini. Ed. by V.M. Kovalenko, V.M. Kornatskiy. K.: SPD FO «Kolomitsyn V.Yu.», 2018. 214 p.
5. Tsent medstatystyky — Statystychni dani [Internet]. Medstat.gov.ua. 2019 [cited 29 July, 2019]. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>
6. Kim M.S., Dean L.S. In-stent restenosis. *Cardiovasc. Ther*. 2011. 29. 190-198.
7. Warren S.G., Wagner G.S., Bethea C.F., Roe C.R., Oldham H.N., Kong Y. Diagnostic and prognostic significance of electrocardiographic and CPK isoenzyme changes following coronary bypass surgery: correlation with findings at one year. *Am. Heart J.* 1977

Feb. 93(2). 189-196. doi: 10.1016/s0002-8703(77)80310-4. PMID: 299973.

8. Sethi S.S., Singh A., Farkouh M.E. Periprocedural myocardial enzyme elevation: prognostic implications for current practice. *Curr. Cardiol. Rep.* 2012 Aug. 14(4). 424-432. doi: 10.1007/s11886-012-0288-4. PMID: 22673863.

9. Gómez-Hospital J.A., Cequier A., Valero J., González-Costello J., Mañas P. et al. Minor myocardial damage during percutaneous coronary intervention does not affect long-term prognosis. *Rev. Esp. Cardiol.* 2009 Jun. 62(6). 625-632. English, Spanish. doi: 10.1016/s1885-5857(09)72226-1. PMID: 19480758.

10. Saadeddin S.M., Habbab M.A., Sobki S.H., Ferns G.A. Biochemical detection of minor myocardial injury after elective, uncomplicated, successful percutaneous coronary intervention in patients with stable angina: clinical outcome. *Ann. Clin. Biochem.* 2002 Jul. 39(Pt 4). 392-397. doi: 10.1258/000456302760042155. PMID: 12117443.

11. Babu G.G., Walker J.M., Yellon D.M., Hausenloy D.J. Periprocedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *Eur. Heart J.* 2011 Jan. 32(1). 23-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehq393. Epub 2010, Oct 29. PMID: 21037252.

12. Wang T.Y., Peterson E.D., Dai D., Anderson H.V., Rao S.V., Brindis R.G., Roe M.T. National Cardiovascular Data Registry. Patterns of cardiac marker surveillance after elective percutaneous coronary intervention and implications for the use of periprocedural myocardial infarction as a quality metric: a report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008, May 27. 51(21). 2068-2074. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.054. PMID: 18498965.

13. Warren S.G., Wagner G.S., Bethea C.F., Roe C.R., Oldham H.N., Kong Y. Diagnostic and prognostic significance of electrocardiographic and CPK isoenzyme changes following coronary bypass surgery: correlation with findings at one year. *Am. Heart J.* 1977 Feb. 93(2). 189-196. doi: 10.1016/s0002-8703(77)80310-4. PMID: 299973.

14. Califf R.M., Abdelmeguid A.E., Kuntz R.E., Popma J.J., Davidson C.J., Cohen E.A. et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998 Feb. 31(2). 241-251. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00506-8. PMID: 9462562.

15. Chaikovsky I. Electrocardiogram scoring beyond the routine analysis: subtle changes matters. *Expert Review of Medical Devices.* 2020. 17(5). 379-382.

16. US10512412B2. Chaikovsky I., Starynska G., Budnyk M. 2020: Method of ECG evaluating based on universal scoring system.

17. Colan S.D. Thy Way and How of Z-Scores. *JASE.* 2013. 26(1). 38-40.

18. Chaikovsky I., Kryvova O., Kazmirchuk A. et al. Assessment of the Post-Traumatic Damage of Myocardium in Patients with Combat Trauma Using a Data Mining Analysis of an Electrocardiogram. 2019 *Signal Processing Symposium (SPSympo)*, Krakow, Poland, 2019. 34-38.

19. Chaikovsky I., Oshlianska O., Artsymovych A., Kryvova O., Kovalenko O., Stadniuk L. Using of Data Mining methods to evaluate the myocardial damage in children with juvenile idiopathic arthritis. 2020 *IEEE 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)*, Kyiv, Ukraine, 2020. 391-395.

20. Apykhtin K., Chaikovsky I., Yaroslavskya S. et al. Adaptation of cardiovascular system to work in the night shifts of doctors and nurses. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018. 72 (Suppl. 16). 243.

21. Neary J.P., Baker T., Jamnik V. Chaikovsky I. et al. Multimodal Approach to Cardiac Screening of Elite Ice Hockey Players During the NHL Scouting Combine. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2014. 46. 742.

22. Chaikovsky I., Lebedev E., Ponomarev V., Necheporuk A. The relationship between ECG/HRV variables and socio-economic factors: results of mass screening in the rural region of Ukraine. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2020. 27(1, Suppl.). 92.

23. Clarke R., Chaikovsky I., Wright N. et al. Independent relevance of left ventricular hypertrophy for risk of ischaemic heart disease in 25,000 adults. *European Heart Journal.* Nov 2020. Vol. 41. Is. Suppl. 2. ehaa946.2938. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2938>.

24. Боровиков В.С. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2003. 688 с.

25. Мандель И.Д. Кластерный анализ. М.: Финансы и статистика, 1988. 176 с.

Отримано/Received 03.01.2021

Рецензовано/Revised 15.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.01.2021 ■

O.O. Syvoraksha¹, I.A. Chaikovskiy^{1,2}, Ya.A. Antoniuk³, D.O. Dziuba¹, O.A. Kryvova², O.A. Loskutov¹

¹Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²VM Glushkov Institute of Cybernetics of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³SE "Institute of Heart of MH of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Assessment of myocardium impairment in coronary stenting according to the results of the analysis of electrocardiogram changes and heart rate variability

Abstract. Background. With every passing year, the mortality from cardiovascular diseases is increasing. One of the treatment methods is X-ray endovascular plasty and coronary stenting. However, the X-ray endovascular plasty by itself inevitably causes at least minimal impairment of coronary vessels and myocardium. The study aimed at the assessment of small electrocardiography changes using an original method of scaling immediately after the procedure of coronary stenting. **Materials and methods.** The study was performed in 2020 based on ES "Institute of Heart of MH of Ukraine". Twenty-three patients were examined before coronary stenting. This investigation included pair measurements, particularly electrocardiography registration within 3 min before and after (in several hours) the surgical intervention.

The examination was performed using hardware-software complex "Cardio+P". Total of 23 pairs of electrocardiograms were analyzed. Two hundred and forty primary and measurement parameters of electrocardiography were analyzed in each electrocardiogram. **Results.** The results of electrocardiographic investigation allowed determining a subgroup with significant myocardium impairments. This subgroup included the patients elder compared to the rest patients. In this subgroup, the average number of stents was higher and the patients demonstrated worsened index of the psychoemotional condition along with the electrocardiogram changes.

Keywords: electrocardiography; coronary stenting; scaling; myocardium impairment

УДК 614.25:616-089.5:311.212

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230656>

Лоскутов О.А., Марков Ю.І., Краснов В.В.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Роль зворотного зв'язку зі слухачами-анестезіологами в оцінці викладача

Резюме. З метою підвищення рівня надання освітніх послуг на циклах тематичного удосконалення та стажування лікарів з анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика у 2019–2020 рр. було проведено соціологічне дослідження (48 людей). Відповіді респондентів показали, що один (0,20 %) з них оцінив отримані знання як рівень «задоволення», 22 (45,83 %) — як рівень «надбаних необхідних знань та навиків». По 16 (33,33 %) анкетованих дали оцінки: рівень ступеня «реалізації отриманих знань на робочому місці» та рівень «впливу на результат лікування». Респонденти вказали на пріоритетні елементи в майстерності викладача: майстерність організатора колективної та індивідуальної діяльності слухачів — 11 (22,91 %), майстерність переконання — 5 (10,41 %), майстерність передачі знань і формування досвіду діяльності — 40 (83,33 %), майстерність володіння педагогічною технікою — 14 (29,16 %). Серед важливих особистісних рис викладача слухачі-анестезіологи виокремили наступні: відкритість — 28 (58,3 %), доброзичливість — 21 (43,75 %), почуття гумору — 22 (45,83 %) та наявність зворотного зв'язку з ним — 35 (72,91 %). Основними професійними компетентностями слухачі-анестезіологи вважають: професійні цінності та особисті якості — 26 (54,16 %), професійні знання — 29 (60,41 %), професійні якості — 11 (22,91 %), професійні дії — 15 (31,25 %). Серед інших респонденти назвали найважливіший елемент педагогічної техніки викладача: культура спілкування зі слухачами — 30 (62,5 %), саморегуляція технічної діяльності — 8 (16,66 %), оволодіння увагою аудиторії — 36 (75 %), виразний показ почуттів — 9 (18,75 %), володіння мовою — 15 (31,25 %). Респонденти вказали найважливіші вимоги до педагогічної техніки викладання: мистецтво одягатися — 4 (8,33 %), володіння своїм тілом — 4 (8,33 %), володіння мімікою, жестами — 7 (14,58 %), сформованість культури мовлення — 19 (39,58 %), вироблення оптимального стилю в навчально-виховній діяльності — 15 (31,25 %), вміння вправно й доцільно здійснювати окремі дидактичні операції — 33 (68,75 %), здатність керувати своїм психічним станом і станом слухачів — 14 (29,16 %). Серед рис успішних викладачів анкетовані вказали: здатність справити приємне враження та завоювати довіру групи — 15 (31,25 %), вміння відзначити заслуги та похвалити людину, якщо вона зробила щось добре, — 8 (16,66 %), комунікабельність, здатність згрупувати людей і сформувати взаємоповагу та довіру зі слухачами — 34 (70,83 %), вміння надавати можливість проявити себе всім учасникам — 22 (45,83 %), вміння помічати комунікативні проблеми учасників — 9 (18,75 %), захопленість своєю роботою і предметом викладання — 16 (33,33 %), чуйність до потреб учасників — 15 (31,25 %), володіння знаннями по суті предмета — 25 (52,08 %). Важливими характеристиками подачі лекційного матеріалу респонденти вважають: доступність викладання матеріалу — 26 (54,16 %), ілюстративність — 13 (27,08 %), теоретичну спрямованість — 17 (35,41 %), практичну значимість — 29 (60,41 %), наведення прикладів із практики — 29 (60,41 %), логічність і послідовність викладання матеріалу за темою — 24 (50 %), задоволеність відповідями на запитання — 8 (16,66 %), новизна матеріалу — 15 (31,25 %), корисність матеріалу — 20 (41,66 %), індивідуальність лектора — 5 (10,41 %), діалог зі слухачами — 21 (43,75 %), етичність поведінки лектора — 5 (10,41 %). Серед методів невербального контакту викладача зі слу-

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

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

Для кореспонденції: Лоскутов Олег Анатолійович, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: bmv.anest@ukr.netFor correspondence: O. Loskutov, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: bmv.anest@ukr.net

хачами важливими респонденти вважають: перше враження від викладача — 14 (29,16 %), постійний зоровий контакт викладача зі слухачами — 21 (43,75 %), пересування в аудиторії, енергійність викладача — 14 (29,16 %), чи підходить він до слухача, коли відповідає на його запитання або висловлює зауваження, — 4 (8,33 %), чи бувають у викладача рухи та жести, що відволікають слухачів, — 5 (10,41 %), чи обмежене застосування стола та кафедри — 2 (4,16 %), ентузіазм та захопленість викладача — 31 анкетований (64,58 %). Зворотний зв'язок зі слухачами-анестезіологами має важливе значення, оскільки дозволяє встановити тенденції щодо оцінки викладача.

Ключові слова: зворотний зв'язок; слухачі-анестезіологи; оцінка викладача

Вступ

Покращення якості надання освітніх послуг і фахової підготовки лікарів залишається пріоритетом у післядипломній медичній освіті. У педагогічній діяльності важливе значення мають: оцінка викладача та якості викладання, його ентузіазму, манери викладання та спілкування, подачі матеріалу, поведінка викладача в аудиторії, встановлення фактів, сприяючих навчанню чи навпаки [1].

Важливою обставиною, що впливає на якість освітнього процесу, є дотримання зворотного зв'язку між тим, кого навчають, та тим, хто навчає. Існують різні варіанти зворотного зв'язку. Наприклад, відносно просто забезпечити зворотний зв'язок у лекційній залі через підняття рук слухачів; отримати запитання від слухача і дати на нього швидко відповідь.

Обов'язок педагога — встановити зворотний зв'язок зі слухачами, щоб знати їх думку про його діяльність. Це дозволить викладачу підвищити свій професійний рівень. Іншою важливою обставиною є врахування досвіду роботи: мінімуму та максимуму досвіду сумісної роботи учасників освітнього процесу — викладача та слухача [2]. У системі моніторингу якості надання освітніх послуг запровадження зворотного зв'язку зі слухачами має важливе значення [3].

Мета роботи: встановити тенденції щодо оцінки викладача слухачами кафедри анестезіології та інтенсивної терапії шляхом їх соціологічного опитування.

Матеріали та методи

З метою підвищення рівня надання освітніх послуг на циклах тематичного удосконалення та стажування лікарів з анестезіології та інтенсивної терапії (АІТ) НМАПО імені П.Л. Шупика у 2019–2020 рр. було проведено соціологічне дослідження (48 людей). Слухачам була запропонована анкета, що містила 9 питань закритого типу. Анкетованим було запропоновано вибрати одну чи декілька правильних відповідей з числа наведених.

Перед початком анкетування респондентам проводилося роз'яснення щодо необхідності вивчення думки лікарів для оптимізації навчально-педагогічного процесу та роз'яснення значення окремих термінів. Також у разі необхідності учасники опитування могли ставити уточнюючі запитання. Була підкреслена важливість об'єктивності висловлювання думки анкетованих з питань, наданих в анкеті. Участь в анкетуванні була добровільною та анонімною, результати опитування не містили ніякої інформації стосовно окремого респондента. Зверталася увага респондентів на те, що результати будуть залежати від об'єктивності їх відповідей.

Результати та обговорення

Для оцінки якості освіти, отриманої в результаті навчання на курсах, ми використовували концепцію Кірпатрика (Donald Kirkpatrick), котра являє собою чотирирівневу модель: реакція, засвоєння, поведінка та результати [4].

Відповіді респондентів показали, що один (0,20 %) з них оцінив отримані знання на рівні «задоволення», 22 (45,83 %) — на рівні «надбання необхідних знань та навиків». По 16 (33,33 %) анкетованих дали оцінки на рівні ступеня отриманих знань, «що потрібні на робочому місці» та на рівні «впливу отриманих знань, що необхідні для лікування». Таким чином, самий простий рівень оцінки дав лише один респондент. Наступне рангове місце поділили відповіді, які свідчать, що отримані знання дозволять реалізувати їх у повсякденній професійній діяльності і, що особливо важливо, впливати на результат лікування (рис. 1). Останні дві відповіді мають найважливіше значення серед інших, оскільки вони свідчать про високий рівень отриманих під час навчання знань.

Очевидно, непросто було визначитися слухачам стосовно оцінки майстерності викладача, оскільки окремі респонденти надали по декілька відповідей на запитання «Який елемент в майстерності викладача кафедри Ви вважаєте пріоритетним?». Були отримані наступні відповіді: майстерність організатора колективної та індивідуальної діяльності слухачів — 11 анкетованих (22,91 %), майстерність переконання — 5 (10,41 %), майстерність передачі знань і формування досвіду діяльності — 40 (83,33 %), майстерність володіння педагогічною технікою — 14 анкетованих (29,16 %). Таким чином, пріоритетним елементом в майстерності викладача переважна більшість слухачів-анестезіологів вважають майстерність передачі знань і формування досвіду діяльності (рис. 2).

Серед важливих особистісних рис викладача слухачі-анестезіологи виокремили наступні: відкритість — 28 анкетованих (58,3 %), доброзичливість — 21 (43,75 %), почуття гумору — 22 (45,83 %) та наявність з ним зворотного зв'язку — 35 анкетованих (72,91 %) (рис. 3). Останню відповідь слід вважати найзначимішою (перше рангове місце), оскільки вона свідчить про прагнення слухачів до більш активного спілкування з викладачем з можливістю задавати більше питань, що виникають у процесі навчання, та реалізацією власного бажання отримати на них швидкі відповіді.

Основними професійними компетентностями в оцінці викладача слухачі-анестезіологи вважають: професійні цінності та особисті якості — 26 анкетованих (54,16 %), професійні знання — 29 (60,41 %), професійні якості — 11 (22,91 %), професійні дії — 15 анкетованих (31,25 %). Таким чином, саме професійні знання,

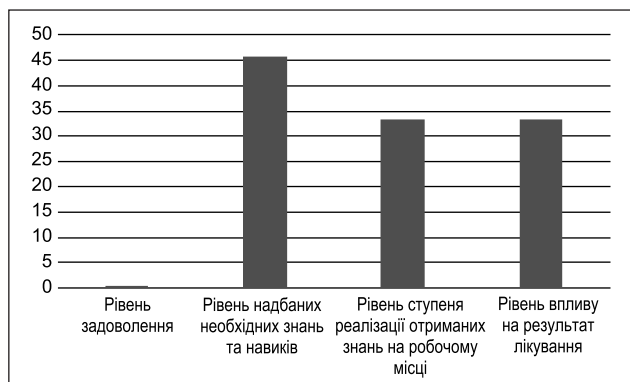


Рисунок 1. Рівень оцінки якості освіти, отриманої під час проходження навчання, на думку слухачів-анестезіологів

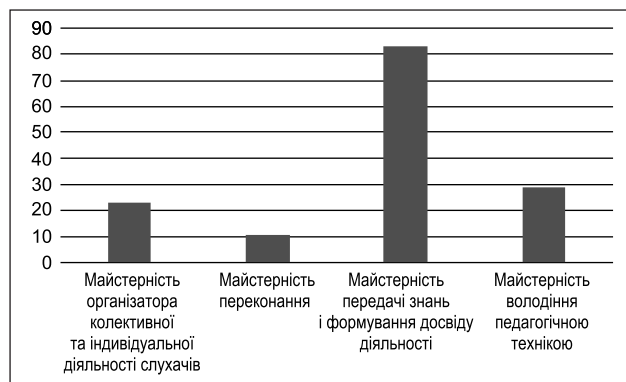


Рисунок 2. Пріоритетний елемент в майстерності викладача кафедри, на думку слухачів-анестезіологів

професійні цінності та особистісні якості, на думку слухачів-анестезіологів, є найважливішими напрямками професійної компетенції викладача (рис. 4).

На запитання «Який елемент педагогічної техніки викладача Ви вважаєте найважливішим?» респонденти відповіли: культура спілкування зі слухачами — 30 анкетованих (62,5 %), саморегуляція технічної діяльності (самоконтроль, витримка) — 8 (16,66 %), оволодіння увагою аудиторії — 36 (75 %), виразний показ почуттів (міміка, пантоміміка, зовнішній вигляд педагога) — 9 (18,75 %), володіння мовою (голос, дихання, дикція, грамотність, інтонаційна гнучкість, емоційна виразність тощо) — 15 анкетованих (31,25 %). Серед отриманих відповідей звертає на себе увагу важливість оволодіння увагою аудиторії (перше рангове місце) та культура спілкування викладача (друге рангове місце) як найбільш значимих елементів педагогічної техніки, на погляд слухачів-анестезіологів (рис. 5).

Серед найважливіших вимог до педагогічної техніки викладання слухачі-анестезіологи виокремили такі: мистецтво одягатися — 4 (8,33 %), володіння своїм тілом: вміння ходити, стояти, сидіти — 4 (8,33 %), володіння мімікою, жестами — 7 (14,58 %), сформованість культури мовлення: правильне професійне дихання, чітка дикція, належний темп і ритм, логіка побудови висловлювань тощо — 19 (39,58 %), вироблення оптимального стилю в навчально-виховній діяльності — 15 (31,25 %), вміння вправно й доцільно здійснювати окремі дидактичні операції (користуватися технічними і наочними засобами навчання, ставити запитан-

ня, слухати відповіді, оцінювати навчальну діяльність слухачів тощо) — 33 (68,75 %), здатність керувати своїм психічним станом і станом слухачів — 14 анкетованих (29,16 %). Перше рангове місце зайняла відповідь окремо вмінь вправно та доцільно здійснювати окремі дидактичні операції як найважливішого чинника навчальної та виховної роботи. Показово, що такий критерій, як мистецтво одягатися, практично лишився поза увагою респондентів (сьоме рангове місце).

На запитання «Які риси, на Ваш погляд, успішних викладачів?» отримано наступні відповіді: вміння справити приємне враження та завоювати довіру групи — 15 анкетованих (31,25 %), вміння відзначити заслуги та похвалити людину, якщо вона зробила щось добре — 8 (16,66 %), комунікабельність, здатність згрупувати людей і сформувати взаємоповагу та довіру зі слухачами — 34 (70,83 %), вміння надавати можливість проявити себе всім учасникам, пробудити здатність народжувати нові ідеї та показувати їх, вчити бути творчим та працювати в групі — 22 (45,83 %), вміння помічати комунікативні проблеми учасників — 9 (18,75 %), бути захопленим своєю роботою і предметом викладання та заразити цим слухачів так, щоб вони зацікавилися, — 16 (33,33 %), бути чуйним до потреб учасників, тобто розкривати їм те, що їх більше цікавить у рамках запланованого заняття, — 15 (31,25 %), володіти знаннями по суті предмета, щоб група відчувала фаховість викладача, — 25 анкетованих (52,08 %) (рис. 7).

Серед важливих характеристик викладання лекційного матеріалу слухачі-анестезіологи зазначили наступні:

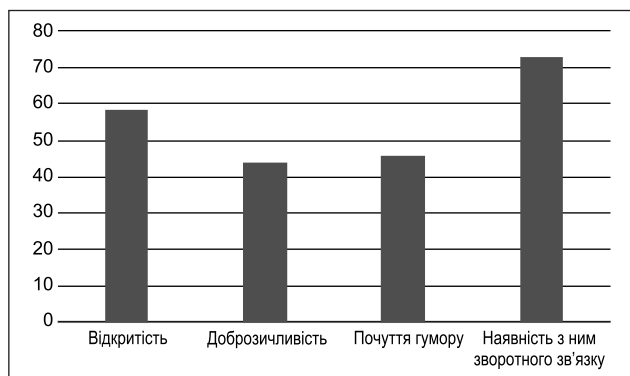


Рисунок 3. Найважливіші особистісні риси викладача, на думку слухачів-анестезіологів

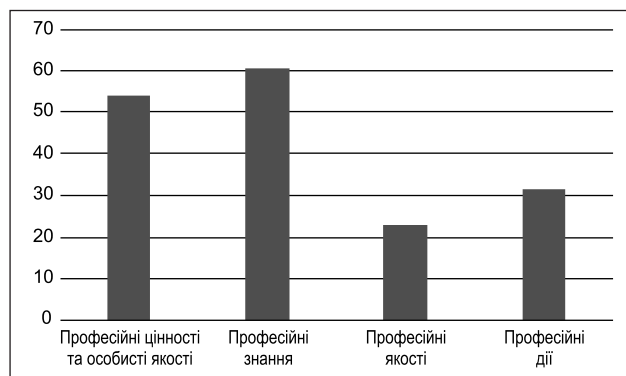


Рисунок 4. Основні професійні компетентності в оцінці викладача, на думку слухачів-анестезіологів

доступність викладання матеріалу — 26 (54,16 %), ілюстративність — 13 (27,08 %), теоретична спрямованість — 17 (35,41 %), практична значимість — 29 (60,41 %), наведення прикладів із практики — 29 (60,41 %), логічність і послідовність викладання матеріалу за темою — 24 (50 %), задоволеність відповідями на запитання — 8 (16,66 %), новизна матеріалу — 15 (31,25 %), корисність матеріалу — 20 (41,66 %), індивідуальність лектора — 5 (10,41 %), діалог зі слухачами — 21 (43,75 %), етичність поведінки лектора — 5 (10,41 %). Таким чином, на думку респондентів, наведення прикладів із практики та практична значимість (два перші рангові місця), доступність викладання матеріалу (друге рангове місце), логічність та послідовність викладання матеріалу (третє рангове місце) є найважливішими характеристиками викладання лекційного матеріалу, на погляд слухачів-анестезіологів (рис. 8).

На запитання «Які методи невербального контакту викладача із слухачами Ви вважаєте важливими?» отримано наступні відповіді респондентів: найперше враження від викладача, як він вітається зі слухачами — 14 анкетованих (29,16 %), постійний зоровий контакт викладача зі слухачами — 21 (43,75 %), пересування в аудиторії, енергійність викладача — 14 (29,16 %), чи підходить він до слухача, коли відповідає на його запитання або висловлює зауваження, — 4 (8,33 %), чи бувають у викладача рухи та жести, що відволікають слухачів, — 5 (10,41 %), чи обмежене застосування стола та кафедри — 2 (4,16 %), ентузіазм та захопленість викладача — 31 анкетований (64,58 %). Саме останню відповідь слід особливо виокремити не тільки через перше рангове місце серед інших, а й через те, наскільки важливе місце у педагогіці займає ентузіазм викладача: він дозволяє захопити своєю енергією слухачів, зацікавити їх, а заняття зробити незвичайною подією (рис. 9).

Проведене соціологічне дослідження серед слухачів-анестезіологів дозволило встановити наступні тенденції та положення:

— переважна більшість слухачів оцінюють рівень отриманого навчання під час проходження курсів удосконалення та стажування як високий;

— пріоритетним елементом у майстерності викладача переважна більшість слухачів-анестезіологів вважають майстерність передачі знань і формування досвіду діяльності;

— серед особистісних рис викладача слухачі виокремлюють можливість зворотного зв'язку з ним;

— професійні знання, професійні цінності та особистісні якості, на думку слухачів-анестезіологів, є найважливішими напрямками професійної компетенції викладача;

— оволодіння увагою аудиторії та культура спілкування викладача є найбільш значимими елементами педагогічної техніки, на погляд слухачів;

— уміння вправно та доцільно здійснювати окремі дидактичні операції — найважливіша вимога до педагогічної техніки викладання;

— найбільш значимими рисами успішних викладачів слухачі вважають комунікабельність, здатність згрупувати людей і сформувати взаємоповагу та довіру зі слухачами; володіння знаннями по суті предмета; вміння надавати можливість проявити себе всім учасникам, пробудити здатність народжувати нові ідеї та показувати їх, вчити бути творчим і працювати в групі;

— наведення прикладів із практики та практична значимість, доступність викладання матеріалу, логічність та послідовність викладання матеріалу є найважливішими характеристиками викладання лекційного матеріалу, на погляд слухачів-анестезіологів;

— серед засобів невербального контакту викладача зі слухачами останні надають перевагу ентузіазму та захопленості викладача.

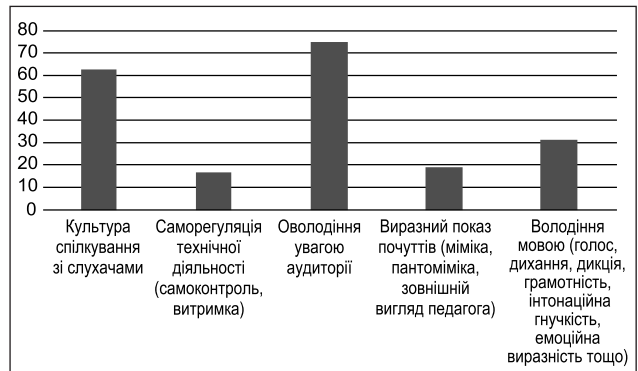


Рисунок 5. Найважливіші елементи педагогічної техніки, на думку слухачів-анестезіологів

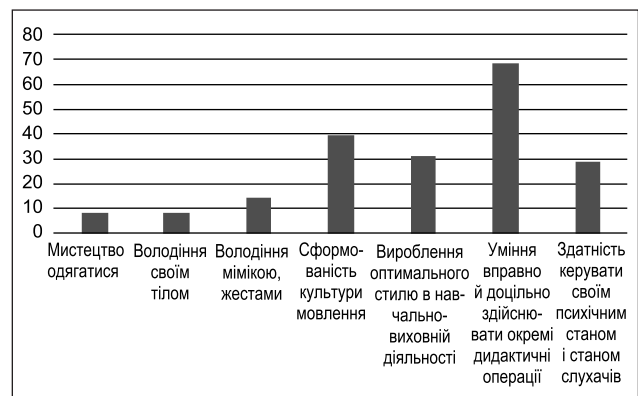


Рисунок 6. Найважливіші вимоги до педагогічної техніки викладання, на думку слухачів-анестезіологів

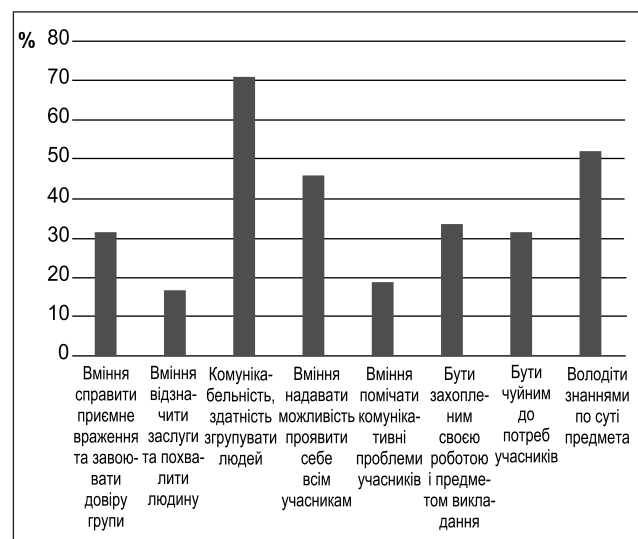


Рисунок 7. Риса успішних викладачів, на погляд слухачів-анестезіологів

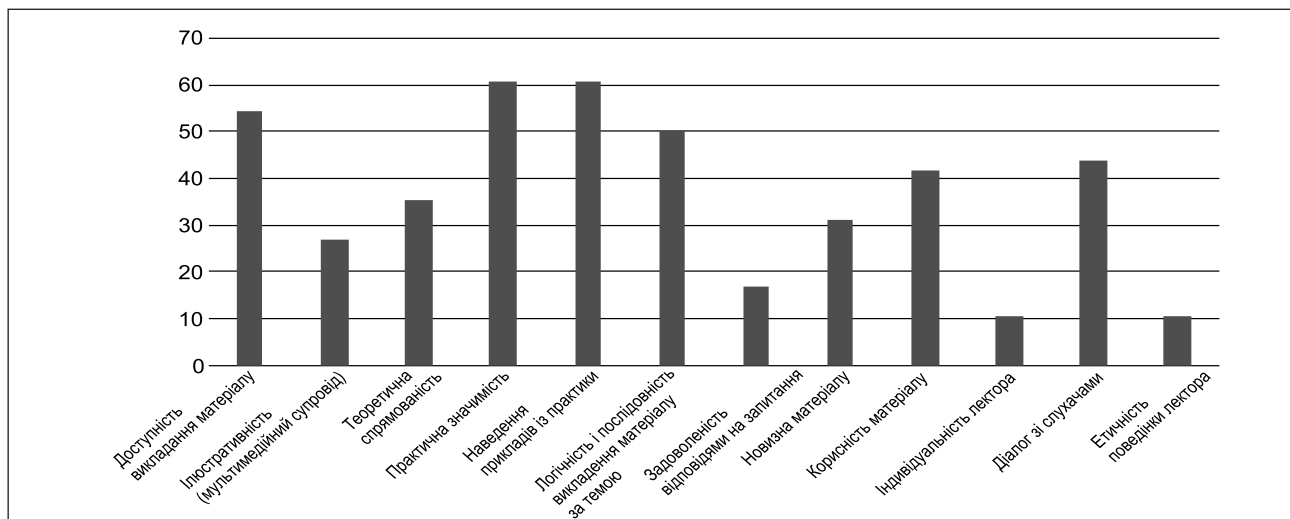


Рисунок 8. Важливі характеристики викладання лекційного матеріалу, на думку слухачів-анестезіологів

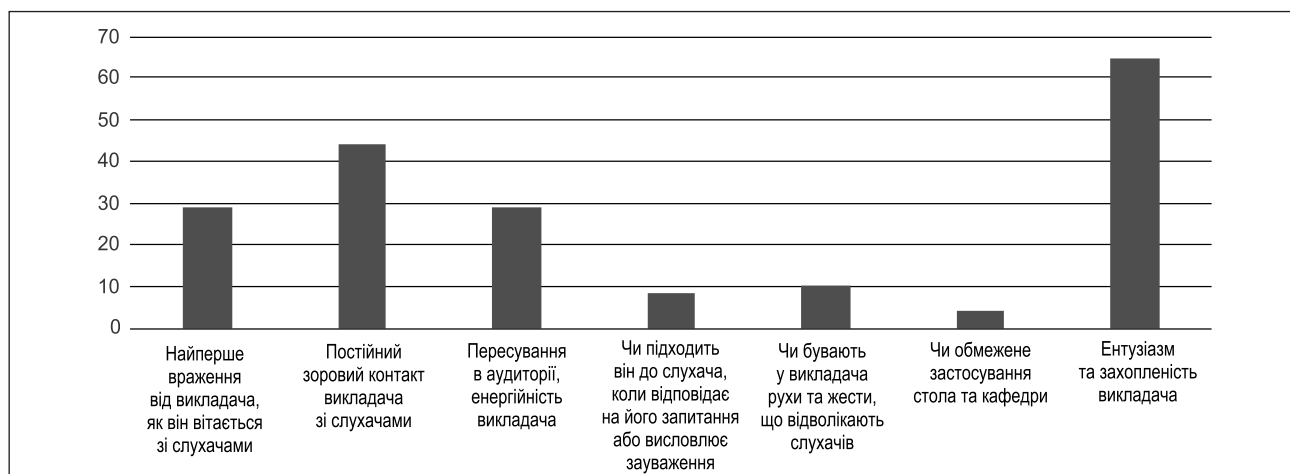


Рисунок 9. Важливі методи невербального контакту викладача, на думку слухачів-анестезіологів

Таким чином, зворотний зв'язок — доволі широке за змістом поняття, яке враховує вихідні точки, існуючий зв'язок між зворотним зв'язком і рефлексією, когнітивні навички отримувача зворотного зв'язку тощо [5].

У медичній освіті серед термінологічних визначень підкреслюється, що зворотний зв'язок покращує продуктивність стажерів [6].

Висновки

Зворотний зв'язок зі слухачами-анестезіологами має важливе значення, оскільки дозволяє встановити тенденції щодо оцінки викладача. Використання зворотного зв'язку є необхідною умовою позитивного розвитку як самого викладача, так і усього навчального процесу. Він дозволяє вивчити думку кожного слухача стосовно позитивних і, можливо, негативних проявів навчання. Він дозволяє врахувати на майбутнє всі зауваження і побажання слухачів, а саме навчання у подальшому зробити ще якіснішим.

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

Список літератури

1. Therrell J.A., Dunneback S.K. Millennial Perspectives and Priorities. *Journal of the Scholarship of Teaching and Learning*. 2015. Vol. 15. № 5. P. 49-63.
2. Taylor David C.M., Hamdy H. Adult learning theories: implications for learning and teaching in medical education: AMEE Guide. 2013. № 83. 35 (11). e1561-72.
3. de Jong L.H., Favier R.P., van der Vleuten C.P.M., Bok H.G.J. Students' motivation toward feedback-seeking in the clinical workplace. *Med. Teach*. 2017. 39 (9). 954-958.
4. Johnston S., Coyer F.M., Nash R. Kirkpatrick's Evaluation of Simulation and Debriefing in Health Care Education. *A Systematic Review*. 2018. 57 (7). 393-398.
5. Thrien C., Fabry G., Härtl A. et al. Feedback in medical education — a workshop report with practical examples and recommendations. *J. Med. Educ*. 2020. 37 (5). Doc 46.
6. Van de Ridder J.M.M., Stokking K.M., McGaghie W.C., ten Cate O.Th.J. What is feedback in clinical education? *Med. Educ*. 2008. 42 (2). 189-97.

Отримано/Received 13.01.2021

Рецензовано/Revised 24.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 31.01.2021 ■

O.A. Loskutov, Yu.I. Markov, V.V. Krasnov
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The role of feedback with listeners-anesthesiologists in the evaluation of the lecturer

Abstract. In order to increase the level of educational services, the cycles of thematic advanced training and internship of anesthesiologists and intensive care physicians at the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education in 2019–2020, a sociological survey was conducted (48 people). The answers of the respondents showed that one of them (0.20 %) assessed the acquired knowledge as satisfactory, 22 (45.83 %) — as the level of acquired necessary knowledge and skills. Sixteen (33.33 %) respondents evaluated as the level of implementation of the acquired knowledge in the workplace and 16 (33.33 %) — the level of impact on the outcome of treatment. Respondents indicated priority elements in the skills of the lecturer: the organizer skills of collective and individual trainees' activities — 11 (22.91 %), the skills of persuasion — 5 (10.41 %), the skills of knowledge transfer and experience modeling — 40 (83.33 %), the skills of teaching technique — 14 (29.16 %). Among the important personal traits of the lecturer, anesthesiologists identified the following: openness — 28 (58.3 %), friendliness — 21 (43.75 %), sense of humor — 22 (45.83 %) and the presence of feedback from him — 35 (72.91 %). Among the important personal characteristics of the teacher, anesthesiologists identified the following: professional values and personal qualities — 26 (54.16 %), professional knowledge — 29 (60.41 %), professional qualities — 11 (22.91 %), professional actions — 15 (31.25 %). Among others, the respondents indicated the most important element of the lecturer's pedagogical technique: culture of communication with students — 30 (62.5 %), self-regulation of technical activities — 8 (16.66 %), holding the audience attention — 36 (75 %), expressive feelings — 9 (18.75 %), language proficiency — 15 (31.25 %). Respondents indicated the most important requirements for pedagogical teaching techniques: the art of dressing — 4 (8.33 %), controlling the body — 4 (8.33 %), facial expressions and gestures — 7 (14.58 %), the formation of speech culture — 19 (39.58 %), the development of optimal style in educational activities — 15 (31.25 %), the ability to skillfully and appropriately perform certain didactic operations — 33 (68.75 %), the ability to manage own mental state and

the state of students — 14 (29.16 %). Among the traits of successful lecturers, respondents indicated: the ability to make a pleasant impression and gain the trust of the group — 15 (31.25 %), the ability to state a merit and praise a person if he did something good — 8 (16.66 %), sociability, ability to group people and to formulate mutual respect and trust with students — 34 (70.83 %), the ability to give the opportunity to express themselves to all participants — 22 (45.83 %), the ability to notice the communicative problems of participants — 9 (18.75 %), to be enthusiastic about their work and subject of teaching — 16 (33.33 %), to be flexible to the needs of participants — 15 (31.25 %), to have knowledge on the essence of the subject — 25 (52.08 %). Respondents consider the following to be important characteristics of teaching lecture material: accessibility of teaching material — 26 (54.16 %), illustrativeness — 13 (27.08 %), theoretical orientation — 17 (35.41 %), practical significance — 29 (60.41 %), giving examples from practice — 29 (60.41 %), consistency and sequence of presentation of the material on the topic — 24 (50 %), satisfaction with answers to questions — 8 (16.66 %), the novelty of the material — 15 (31.25 %), the usefulness of the material — 20 (41.66 %), the individuality of the lecturer — 5 (10.41 %), dialogue with students — 21 (43.75 %), ethics of the lecturer's behavior — 5 (10.41 %). Among the methods of non-verbal contact between the teacher and the trainees, the respondents consider the following as important: the first impression of the lecturer — 14 (29.16 %), constant visual contact of the lecturer with students — 21 (43.75 %), movement in the audience, energy of the lecturer — 14 (29.16 %), does he approaches the listener when answering his questions or making a comment — 4 (8.33 %), does the teacher have movements and gestures that distract the listeners — 5 (10.41 %), the lecturer uses table and chairs limitedly — 2 (4.16 %), enthusiasm of the lecturer — 31 respondents (64.58 %). Feedback from anesthesiology students is important because it allows you to identify trends in lecturer evaluation.

Keywords: feedback; listeners-anesthesiologists; evaluation of the lecturer

УДК 615.099+340.676+615.015.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230657>

Курділь Н.В.

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Аналіз випадків смертельних отруєнь наркотичними та психотропними речовинами в Україні за результатами епідемічних, клінічних, судово-медичних і лабораторних досліджень (2015–2019 рр.)

Резюме. Актуальність. На сьогодні в Україні гострі отруєння наркотичними та психотропними речовинами є вкрай актуальною медико-соціальною проблемою, далекою від вирішення. **Мета дослідження** — аналіз випадків смертельних отруєнь наркотичними та психотропними речовинами, спрямований на пошук заходів з підвищення ефективності системи охорони здоров'я з надання медичної допомоги при гострих побутових отруєннях. **Матеріали та методи.** Досліджено медичні дані пацієнтів з діагнозом «гостре наркотичне отруєння» (Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду: T40.0–T40.3); дані Державної служби статистики України та Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України; звіти бюро судово-медичних експертиз. Лабораторні дослідження здійснено за допомогою імунохроматографічного аналізу і хромато-мас-спектрометрії (прилад — Aligent 6850/5973N, колонка — HP-5MS). Використана програма Statistica 12.6 (Windows 10/7). **Результати.** За 2015–2019 рр. в лабораторії Київського токсикологічного центру було виявлено більше 40 груп речовин, що призвели до гострих отруєнь, а кількість позитивних тестів зростає в 2,3 рази. Лідерами в структурі наркотиків визначені метадон, героїн і морфін. За 2014–2018 рр. в Україні зареєстровано 1365 смертей внаслідок отруєнь наркотичними та психотропними речовинами, зокрема у 2018 році — 399 випадків, 90,5 % становили чоловіки (361 випадок) та 9,5 % — жінки (38 випадків). Серед 355 випадків смертей отруєння опіоїдами становили 153 (кодеїн та морфін — 54 випадки (43,1 %), метадон — 76 випадків (21,4 %), опій — 15 випадків (4,2 %), синтетичні опіоїди — 8 випадків (2,3 %)). Серед 144 випадків смертей від отруєнь іншими наркотиками 31 (21,5 %) — отруєння психодислептиками (галюциногенами), 2 (1,4 %) — отруєння кокаїном та 5 (3,5 %) — отруєння психостимуляторами. Кількість смертей у 2018 році порівняно з даними 2017 року зростає в 1,5 рази, отруєння метадоном — у 2,5 рази, а отруєння неідентифікованими наркотиками — у 3 рази. В Україні у 2018 році частота смертей, пов'язаних зі вживанням наркотичних та психотропних речовин, та отруєнь ними серед населення віком від 15 до 64 років становила 10 осіб на кожен 1 000 000 населення. **Висновки.** Результати досліджень, здійснених різними державними установами в період 2014–2019 рр., свідчать про загрозливу динаміку збільшення як числа випадків отруєнь наркотичними та психотропними речовинами, так і збільшення їх різноманіття, наслідком чого є прогресивне зростання показників летальності і смертності, переважно серед населення чоловічої статі віком 25–44 років.

Ключові слова: гострі отруєння; наркотики; психотропні речовини; смертність

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

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

Для кореспонденції: Курділь Наталія Віталіївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: kurdil_nv@ukr.net

For correspondence: Natalia Kurdil, PhD, Senior Research Fellow, State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Heroiv Oborony st., 6, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: kurdil_nv@ukr.net

Вступ

Постійна зміна глобального ринку наркотиків, де щороку з'являються сотні різних речовин з новим хімічним складом і властивостями, є справжнім викликом для державних систем моніторингу та регулювання в сфері контролю наркотичних речовин. Щорічне зростання числа наркотичних та психотропних речовин і їх хімічна різноманітність значно ускладнюють процес моніторингу й оцінки цього явища та є предметом наукової дискусії в США, країнах Європейського Союзу (ЄС) та багатьох інших країнах світу [1–5].

За даними Київського токсикологічного центру, останніми роками суттєво зросла кількість отруєнь, обумовлених прийомом нелегального метадону, героїну, бупренорфіну, інших опіоїдів одночасно з бензодіазепінами, амфетаміном, кокаїном, різними психотропними речовинами та етанолом [6, 7]. Різноманіття наркотичних та психотропних речовин (далі — НПР) та їх комбінацій обумовлюють появу нетипових симптомів у постраждалих, що суттєво ускладнює медичну допомогу й обумовлює смертельні наслідки.

Сучасна ситуація потребує суттєвого посилення потужностей клінічних і судово-медичних токсикологічних лабораторій у здійсненні токсиколого-аналітичного скринінгу із залученням сучасних високоефективних методів хроматографії та хромато-мас-спектрометрії для ідентифікації нових НПР та їх біомаркерів. На жаль, технічні та фінансові обмеження дозволяють здійснювати ідентифікацію лише обмеженого спектра НПР, що є причиною низького рівня виявлення та не своєчасного оповіщення державних органів про появу нових НПР з небезпечними властивостями.

На сьогодні в Україні гострі отруєння НПР є вкрай актуальною медико-соціальною проблемою, далекою від вирішення, тому, вочевидь, є потреба у поглибленому вивченні причин збільшення смертельних випадків отруєнь з метою їх своєчасного попередження.

Метою даного дослідження є аналіз випадків смертельних отруєнь НПР із залученням епідемічних, клінічних, судово-медичних і лабораторних методів дослідження, спрямований на пошук заходів з підвищення ефективності системи охорони здоров'я з надання медичної допомоги при гострих побутових отруєннях.

Матеріали та методи

За період 2015–2019 рр. досліджено медичні дані пацієнтів, пролікованих з діагнозом «гостре наркотичне отруєння» (Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду (МКХ-10): T40.0–T40.3) у токсикологічному центрі Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (далі — КМКЛШМД); статистичні дані Державної служби статистики України (далі — Держкомстату) за показником «смерті, пов'язані зі вживанням наркотиків, та смертність серед споживачів наркотиків» (2018 р.) [8]; статистичні дані та аналітичні звіти Європейського моніторингового центру з наркотиків та наркотичної залежності (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA) [9]; статистичні дані Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України [10]; дані звітів бюро

судово-медичних експертиз. Лабораторні дослідження наркотичних і психотропних речовин у біологічному середовищі здійснено за допомогою імунохроматографічного аналізу і хромато-мас-спектрометрії (прилад — Aligent 6850/5973N, колонка — HP-5MS). Статистичний аналіз проведено за допомогою програми Statistica 12.6 (Windows 10/7): оцінка вірогідності різниці показників у групах дослідження проводилася за допомогою t-критерію Стьюдента з рівнем значущості $p < 0,05$.

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Наукове обґрунтування безпечності для здоров'я людини пестицидів та агрохімікатів, нових технологій, речовин, матеріалів, виробів, об'єктів довкілля, харчових продуктів та продовольчої сировини; розробка відповідних медичних критеріїв і показників (санітарних та епідеміологічних); санітарно-хімічна, токсиколого-гігієнічна оцінка, регламентація, нормування» (державний реєстраційний номер 0112U001133), на тему «Встановити причинно-наслідкові зв'язки при формуванні сучасних побутових токсикозів та обґрунтувати модифікацію технологій штучної детоксикації організму при соціально значущих отруєннях хімічними речовинами та їх мікстами».

Дослідження виконані відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964 р.) та схвалено місцевим комітетом з етики.

Результати

За результатами 35-річного моніторингу морфологічної структури ксенобіотиків, досліджених у токсикологічній лабораторії Київського токсикологічного центру (далі — КТЦ), встановлено, що з середини 1980-х років до наших часів наркотики з поодиноких та «екзотичних» отруєнь перетворилися в домінуючу групу отруйних речовин, частка якої в загальній структурі отруєнь досягла 42 %.

У середньому за рік у КТЦ надається медична допомога 2500 дорослим пацієнтам з гострими отруєннями хімічної етіології в стаціонарі, 1500 пацієнтам — амбулаторно, здійснюються цілодобові телефонні консультації та виїзд лікарів-консультантів в інші лікарні м. Києва. Токсикологічна лабораторія у складі КТЦ є спеціалізованою хіміко-аналітичною лабораторією, що працює цілодобово і щороку здійснює близько 25–30 тис. досліджень біологічного матеріалу (крові, сечі, шлункового вмісту) на наявність токсичних речовин.

Останні 5 років особливу увагу токсикологів привертають синтетичні та полусинтетичні опіоїди, психостимулятори, курильні суміші, седативні або снодійні речовини, різноманіття яких за хімічним складом та специфічними ефектами не можна зрівняти з традиційними наркотиками. Паралельно з появою нових НПР зростає чисельність отруєнь, що пов'язані з одночасним (комбінованим) прийомом НПР різних груп, фармацевтичних препаратів та етанолу.

Досліджуючи хімічний склад сечі пацієнтів, що потрапили до КТЦ у період 2015–2019 рр., було виявлено більше 40 груп речовин, що призвели до гострих отруєнь. У різних комбінаціях були присутні наркотики

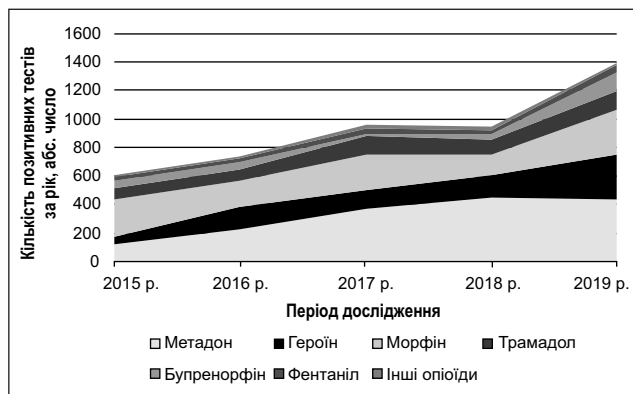


Рисунок 1. Кількість позитивних лабораторних тестів на вміст опіоїдів, виявлених за результатами токсикологічного скринінгу (2015–2019 рр.).

різних груп, психотропні речовини, що вживалися переважно для посилення або пролонгації наркотичного ефекту, та лікарські засоби переважно протизапальної дії та знеболюючі (рис. 1, 2). Кількість позитивних тестів зростала протягом періоду дослідження в 2,3 раза. Лідерами в структурі наркотиків опіоїдної групи є метадон, героїн і морфін.

У структурі психотропних речовин відмічено прогресивне зростання числа зразків, що підтверджують наявність бензодіазепінів, барбітуратів, амфетаміну, марихуани, фенотіазинів.

Паралельно зі змінами структури НПР відмічена зміна в показниках госпітальної летальності (відношення числа померлих від отруєння до числа виписаних протягом року у відсотках). Якщо середні показники госпітальної летальності при гострих отруєннях хімічної етіології за період дослідження знаходилися в межах $3,85 \pm 0,65 \%$, то летальність від отруєнь НПР збільшилася за 5 років з 25,83 % (16 смертельних випадків за рік) до 43,75 % (21 смертельний випадок за рік), тобто в 1,8 раза.

Усі померлі були особами чоловічої статі віком від 18 до 45 років. За результатами клінічних та судово-медичних досліджень, основними причинами летальних наслідків були: висока доза отрути, розвиток ускладнень (постреанімаційна хвороба, пневмонія, рабдоміоліз, гостра ниркова недостатність та ін.), фонові супутні патології.

Однак кількість летальних випадків поза стаціонаром значно перевищує число померлих в умовах лікарні. За даними Державної служби статистики України за 2014–108 рр., зареєстровано 1365 смертей внаслідок отруєнь НПР. У 2018 році всього по Україні було зафіксовано 399 випадків смертей, пов'язаних із вживанням НПР та отруєнням ними. Із них 64 (16,04 %) випадки відносилися до розладів психіки й поведінки внаслідок вживання наркотичних та психотропних речовин і 335 (98,82 %) випадків відносилося до зовнішніх причин смерті, пов'язаних із вживанням, а саме з отруєннями або передозуваннями (рис. 4).

Структура смертей за статтю у 2018 році демонструє, що 90,5 % становили чоловіки (361 випадок) та 9,5 % — жінки (38 випадків). За віковими групами найбільша кількість смертей у 2018 році, а саме 340 випадків (85,2 %), припадала до вікової групи від 25 до 44 років, 13 випадків — до вікової групи 15–24 років та 46 випадків — від 45 років і старше.

Випадки смертей, пов'язаних з розладами психіки та поведінки внаслідок вживання НПР (64 випадки), розподілилися за двома причинами смертей (за кодами МКХ-10): 43 випадки відносилися до зловживання опіоїдами та 21 випадок — до зловживання кількома лікарськими засобами та іншими психотропними речовинами.

Досліджено 355 випадків смертей від отруєнь психотропними речовинами: отруєння опіоїдами становили 153 випадки (кодеїн та морфін — 54 випадки (43,1 %), метадон — 76 випадків (21,4 %), опій — 15 випадків (4,2 %), синтетичні опіоїди — 8 випадків (2,3 %)).

Досліджено 144 випадки смертей від отруєнь іншими наркотиками, серед яких 31 (21,5 %) — отруєння

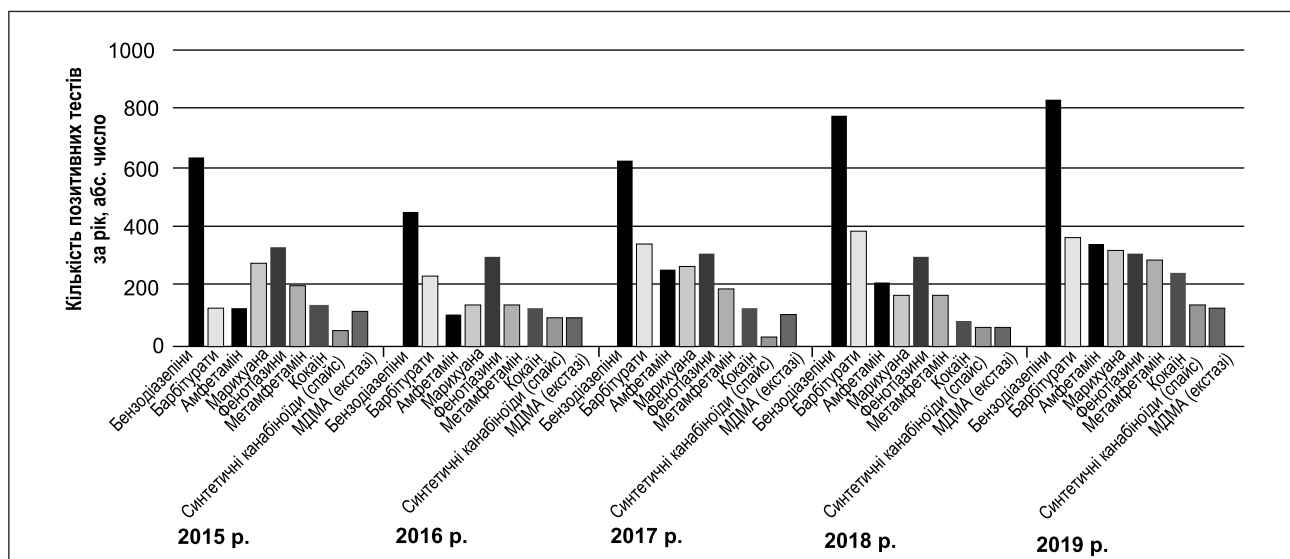


Рисунок 2. Кількість позитивних лабораторних тестів на вміст психотропних речовин, виявлених за результатами токсикологічного скринінгу (2015–2019 рр.).

психодислептиками (галюциногенами), 2 (1,4 %) — отруєння кокаїном та 5 (3,5 %) — отруєння психостимуляторами.

За даними державної статистики, кількість випадків смертей від отруєнь у 2018 році порівняно з 2017 роком зросла в 1,5 раза. Зокрема, число отруєнь метадонем збільшилося у 2,5 раза, а число отруєнь неідентифікованими наркотиками зросло майже у 3 рази.

За наміром дії випадки смертей розподілилися таким чином: 268 випадків смертей — випадкові отруєння; 66 випадків смертей — отруєння з невизначеним наміром; 1 випадок смерті — самоотруєння.

За даними бюро судово-медичних експертиз (далі — БСМЕ), кількість померлих осіб, щодо яких встановлено факт наявності в біологічному матеріалі психотропних речовин, становила 427 випадків. З них 119 випадків припадало до встановлених фактів наявності в організмі людини опіюїдів, 104 випадки — лікарські засоби, що містять НПР або прекурсори, 64 випадки — не ідентифіковані, 56 випадків віднесено до одночасного прийому кількох НПР, 49 — до седативних або снодійних речовин, 20 — до стимуляторів, 11 — до галюциногенів та по 2 випадки віднесено до груп канабіноїдів і кокаїну.

Аналізуючи діапазони вікових груп, щодо яких у БСМЕ встановлено факт наявності в біологічному матеріалі психоактивних речовин, слід зазначити, що майже 76,1 % (325 випадків) припадало до групи від 25 до 44 років від загальної кількості випадків (427 випадків). Щодо структури випадків за статтю, то 84,8 % (362 випадки) припадало до чоловічої статті, а 15,2 % (65 випадків) — до жіночої.

Частка опіюїдів становила 28 % від усіх встановлених фактів наявності в біологічному матеріалі психотропних речовин, 24,4 % припадає на лікарські засоби, що містять НПР або прекурсори, 15 % — на речовини, що не були ідентифіковані, решта складалася з інших психоактивних речовин.

Якщо порівнювати дані випадків смертей, щодо яких встановлено факт наявності в біологічному матеріалі психотропних речовин, до випадків смертей, пов'язаних із їх вживанням, та отруєнь ними, можна зазначити, що діапазони вікових груп співпадають ($p \leq 0,05$), тобто в обох вибірках даних до вікової групи 25–44 років належало більше 75 % від усіх випадків.

Порівнюючи дані Державного комітету статистики України з даними, наданими БСМЕ, за статтю, констатуємо, що особи чоловічої статі в обох вибірках становили більше 80 %. І лише у розрізі спектра речовин проаналізовані дані мають певні розбіжності ($p > 0,1$), але в обох вибірках даних до найбільш поширеної групи серед НПР належать опіюїди.

В Україні у 2018 році частота смертей, пов'язаних зі вживанням наркотичних та психотропних речовин та отруєнням ними, серед населення віком від 15 до 64 років становила 10 осіб на кожен 1 000 000 населення.

Обговорення

У минулому році в Україні підводилися підсумки реалізації Стратегії державної політики щодо наркотиків на період до 2020 року (далі — Стратегія), якою було визначено напрями і механізми скорочення незакон-



Рисунок 3. Динаміка відсотка померлих у КТУ внаслідок отруєнь НПР за період дослідження (2015–2019 рр.)

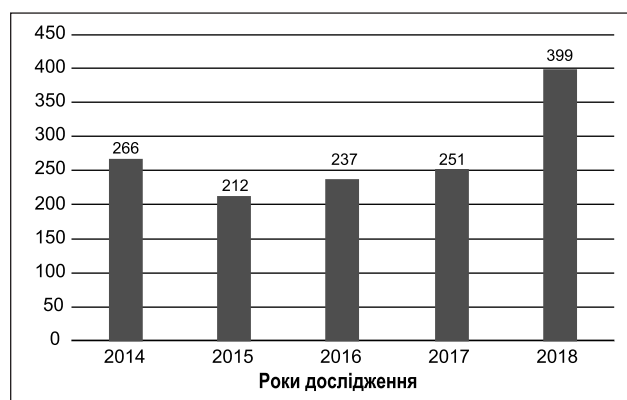


Рисунок 4. Динаміка кількості смертей, пов'язаних із отруєннями наркотичними і психотропними речовинами, за 2014–2018 рр. (дані Державного комітету статистики України за 2018 р.)

Примітки: Х41 (у поєднанні з Т43.6); Х42 (у поєднанні з Т40.0–9); Х61 (у поєднанні з Т43.6); Х62 (у поєднанні з Т40.0–9); Y11 (у поєднанні з Т43.6); Y12 (у поєднанні з Т40.0–9).

ного обігу наркотиків і забезпечення їх доступності в медичних цілях. Так, з метою підвищення доступності надання домедичної допомоги наркозалежним особам та запобігання їх смертності при передозуванні опіюїдами наказом МОЗ України від 15.01.2018 № 65, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 06.02.2010 за № 150/31602, лікарський засіб налоксон (МНН — налоксону гідрохлорид) було дозволено відпускати з аптечних закладів в кількості 2 мг без рецепта [11].

З метою удосконалення надання домедичної допомоги особам при невідкладних станах наказом МОЗ від 08.10.2018 № 1833, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28.12.2018 за № 1500/32952, затверджено порядок надання домедичної допомоги особам при підозрі на передозування опіюїдами, відповідно до якого представникам аварійно-рятувальних служб, працівникам державної пожежної охорони, поліцейським, фармацевтичним працівникам, провідникам пасажирських вагонів, бортпровідникам та іншим особам, які не мають медичної освіти, але за своїми службовими обов'язками повинні володіти практичними навичками надання домедичної допомоги, дозволено застосу-

вання антидоту опіоїдів (налоксону) особам з підозрою на отруєння опіоїдами [12].

За 2 останні роки за результатами моніторингу ситуації з обігом наркотиків МОЗ України привело Перелік наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у відповідність до міжнародних договорів України, до Переліку було включено понад 150 нових речовин. Разом з тим продовжуються дискусії щодо перспектив легалізації медичного канабісу в Україні для застосування в медичних цілях. МОЗ України вважає за доцільне забезпечити доступ до засобів знеболювальної терапії, зокрема на основі канабісу, паліативним хворим. Також МОЗ України планує низку заходів, що найближчим часом спростить доступ пацієнтів до лікувальних засобів в рамках хоспісної паліативної допомоги (це включено в затверджену урядом програму діяльності МОЗ України на 2021 рік). Зокрема, планується включити лікувальні засоби для знеболювання в урядову програму реімбурсації та дозволити отримання ліків за електронним рецептом. Також МОЗ України планує адаптувати ліцензійні умови до вимог ЄС в частині, що стосується отримання ліцензії для участі в програмі реімбурсації. Водночас контроль зі сторони держави планується посилити. Найближчим часом МОЗ України разом з Держлікслужбою планує затвердити форму заявки та інструкцію для подання заявок на отримання квоти на виробництво, виготовлення, зберігання, ввезення та вивезення з території України наркотичних засобів, психотропних речовин для наукових і медичних цілей.

На жаль, регуляторні заходи, що плануються до реалізації МОЗ України найближчим часом, не в змозі попередити поширення НПП в Україні та попит на них серед молоді. Вищезазначені наміри профільного міністерства не враховують потреби спеціалізованих відділень та центрів, що надають екстрену медичну допомогу при отруєннях НПП, та потреби токсикологічних лабораторій, що мають обслуговувати лікарні та БСМЕ.

Висновки

Результати епідемічних, клінічних, судово-медичних і лабораторних досліджень, здійснених різними державними установами в період 2014–2019 рр., свідчать про загрозливу динаміку збільшення як числа випадків отруєнь НПП, так і їх різноманіття, наслідком чого є прогресивне зростання показників летальності і смертності, переважно серед населення чоловічої статі віком 25–44 роки.

Особливістю застосування НПП в Україні продовжує бути ін'єкційне введення опіоїдів (метадону, героїну, бупренорфіну та ін.) та стимуляторів амфетамінового ряду. Відмічене збільшення числа смертей, пов'язаних з одночасним прийомом НПП (метадон, амфетамін, марихуана, бензодіазепіни, етанол тощо) у різних комбінаціях.

Усе це характеризує отруєння наркотичними та психотропними речовинами як гостру медико-соціальну проблему, що потребує невідкладного поглибле-

ного вивчення з метою мінімізації негативного впливу на здоров'я населення та попередження смертельних наслідків.

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

Список літератури

1. Ma J., Bao Y.P., Wang R.J., Su M.F., Liu M.X., Li J.Q., Degenhardt L., Farrell M., Blow F.C., Ilgen M., Shi J., Lu L. Effects of medication-assisted treatment on mortality among opioids users: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry*. 2019 Dec. 24(12). 1868–1883. doi: 10.1038/s41380-018-0094-5.
2. Kelty E., Hulse G., Joyce D., Preen D.B. Impact of Pharmacological Treatments for Opioid Use Disorder on Mortality. *CNS Drugs*. 2020 Jun. 34(6). 629–642. doi: 10.1007/s40263-020-00719-3.
3. Wilson N., Kariisa M., Seth P., Smith H. 4th, Davis N.L. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2017–2018. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020 Mar 20. 69(11). 290–297. doi: 10.15585/mmwr.mm6911a4.
4. Babakhanian M., Zarghami M., Alipour A., Khosravi A., Hashemi-Nazari S.S., Saberi M., Ghadirzadeh M.R. An Estimation of Drug-Related Deaths in Iran, Using the Capture-Recapture Method (2014–2016). *Addict. Health*. 2020 Apr. 12(2). 87–97. doi: 10.22122/ahj.v12i2.266.
5. Fountain J.S., Reith D.M., Tomlin A.M., Smith A.J., Tilyard M.W. Deaths by poisoning in New Zealand, 2008–2013. *Clin. Toxicol. (Phila.)*. 2019 Nov. 57(11). 1087–1094. doi: 10.1080/15563650.2019.1582777.
6. Андрющенко В.В., Курділь Н.В., Калиш М.М., Струк В.Ф., Падалка В.М. Обґрунтування заходів інтенсивної терапії та екстракорпоральної детоксикації при комбінованих отруєннях метадонном. *Медицина невідкладних станів*. 2020. Т. 16. № 6. 60–68. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216510>.
7. Курділь Н.В. Особливості комбінованих отруєнь «вуличним» метадонном. *Медицина неотложных состояний*. 2018. 1(88). 136–141. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.1.88.2018.124981>.
8. Державна служба статистики України. Офіційний сайт. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>.
9. Європейський моніторинговий центр з наркотиків та наркотичної залежності (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction). Офіційний сайт. URL: <https://www.emcdda.europa.eu/>.
10. Центр медичної статистики МОЗ України. Офіційний сайт. URL: <https://moz.gov.ua/article/statistic/centr-medichnoi-statistiki-moz-ukraini>.
11. Наказ МОЗ України «Про внесення зміни до Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів» від 15.01.2018 № 65. Електронний ресурс. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0150-18#Text>.
12. Наказ МОЗ України «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 червня 2014 року № 398» від 08.10.2018 № 1833. Електронний ресурс. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1500-18#Text>.

Отримано/Received 15.01.2021

Рецензовано/Revised 26.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2021 ■

N.V. Kurdil

State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center for Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Analysis of cases of fatal poisoning by narcotic and psychotropic substances in Ukraine based on the results of the epidemic, clinical, forensic, and laboratory research (2015–2019)

Abstract. Background. Today in Ukraine, acute poisoning by narcotic drugs and psychotropic substances is an extremely urgent medical and social problem, which is far out of being solved, that's why there is a need for in-depth study of the causes of deaths from poisoning to prevent them. The purpose of this study is to analyze the cases of fatal poisonings by narcotic and psychotropic substances with the involvement of epidemic, clinical, forensic, and laboratory research methods, aimed at finding measures to improve the health care system for acute domestic poisoning. **Materials and methods.** There were studied the medical data of patients treated with the diagnosis: "Acute drug poisoning" (ICD-10: T40.0–T40.3) in the Kyiv Toxicological Center, the statistical data of the State Statistics Service of Ukraine, the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, the data from reports of the Bureau of Forensic Medical Examinations. The laboratory studies of narcotic and psychotropic substances in the biological environment were performed using immunochromatographic analysis and chromatography-mass spectrometry (device — Aligent 6850/5973N, column — HP-5MS). The statistical analysis was performed using the program Statistica 12.6 (Windows 10/7): the reliability of the difference in indicators in the study groups was assessed using Student's t-test with a significance level of $p < 0.05$. **Results.** In the last 5 years, the most common narcotic and psychotropic substances are synthetic and semi-synthetic opioids, psychostimulants, smoking mixtures, sedatives, or hypnotics. At the same time, the number of poisonings associated with the combined use of drugs and psychotropic substances, pharmaceuticals, and ethanol is increasing. During the period 2015–2019, more than 40 groups of substances that led to acute poisoning were found in the laboratory of the Kyiv Toxicological Center. The number of positive tests increased 2.3 times during the study period. The leaders in the structure of opioid drugs are methadone, heroin, and morphine. According to the State Statistics Service of Ukraine, in 2014–2018, 1365 deaths were registered as a result of poisoning by narcotic and psychotropic substances. In 2018, a total of 399 cases of deaths related to narcotic and psychotropic substances use and poisoning were recorded in Ukraine. Of these, 64 (16.04 %) cases were related to mental and behavioral disorders due to drug and psychotropic substance abuse and 335 (98.82 %) cases were related to external causes of death related to poisoning or overdose. Among those who died in 2018, there were 90.5 % men (361 cases) and 9.5 % women (38 cases). The largest number of deaths, 340 cases (85.2 %), occurred in the age group from 25 to 44 years, 13 ca-

ses — in the age group from 15 to 24 years, and 46 cases — from 45 years and older. Three hundred and fifty-five cases of death from poisoning by psychotropic substances were investigated, it was established that opioid poisoning occurred in 153 cases (codeine and morphine — 54 cases (43.1 %), methadone — 76 cases (21.4 %), opium — 15 cases (4.2 %), synthetic opioids — 8 cases (2.3 %)). One hundred and forty-four cases of death from other drug poisonings were studied, including 31 (21.5 %) cases of psychodysleptic poisoning (hallucinogens), 2 (1.4 %) cases of cocaine poisoning, and 5 (3.5 %) cases of psychostimulant poisoning. According to state statistics, the number of deaths from poisoning in 2018 compared to 2017 increased by half and much. In particular, methadone poisoning increased 2.5 times, and unidentified drug poisoning was three-fold increased. According to the intent, the deaths were distributed as follows: 268 deaths — accidental poisoning; 66 deaths — poisoning by indefinite intent; one case — self-poisoning. The opioid poisoning accounted for 28 % of all cases of the psychotropic substances revealed in biological material, 24.4 % cases were drugs containing narcotic and psychotropic substances or precursors, 15 % — of unidentified substances, the rest consisted of other psychoactive substances. The age characteristics of the group of deaths resulted from narcotic and psychotropic substances revealed in the biological material, and in the group of deaths from overdose are the same ($p \leq 0.05$). It means that in the samples of both groups, the age group of 25–44 years presented over 75 % of cases. In Ukraine in 2018, the frequency of deaths related to drug and psychotropic substance abuse and poisoning among the population aged 15 to 64 was 10 people per 1,000,000. **Conclusions.** The results of the epidemic, clinical, forensic, and laboratory studies conducted by various government agencies in the period 2014–2019, demonstrate a threatening dynamic of increasing both the number of cases of narcotic and psychotropic poisoning and their diversity, resulting in a progressive increase in lethality and mortality, mainly among the male population aged 25–44 years. The main way of the use of narcotic and psychotropic substances in Ukraine continues to be the injection of opioids (methadone, heroin, buprenorphine, etc.) and amphetamine-type stimulants. There has been an increase in the number of deaths associated with the simultaneous use of several narcotic and psychotropic substances (methadone, amphetamine, marijuana, benzodiazepines, ethanol, etc.) in various combinations.

Keywords: acute poisoning; drugs; psychotropic substances; mortality

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230659>

Asiah Salem Rugaan, Naved Yousuf Hasan, Noha Ahmed Mohamed Ali, Masood Iqbal
King Abdullah Medical City, Makkah, Saudi Arabia

Hypertonic Saline Irrigation of Ruptured Liver Hydatid Cyst: A Unique Case Report of Successful Treatment of Severe Iatrogenic Hypernatremia

Abstract. We are reporting a unique case of ruptured hydatid cyst which required hypertonic saline irrigation which is one of the standard forms of management in these patients. The patient developed iatrogenic acute hypernatremia reaching a level of 197 mmols, which has rarely been described in the literature. The acute rise of serum sodium drastically increases the risk of Osmotic demyelination syndrome. After correction of hypernatremia, the patient improved well, without any neurological deficit. Very few cases have been reported in adults in the literature which survived this degree of hypernatremia without complications, even after successful management, as mortality reaches up to 70 % when serum sodium reaches 160 mmols. Prevention of severe hypernatremia is the cornerstone to decrease mortality. Frequent monitoring of serum sodium level is mandatory to prevent the neurological complications.

Keywords: hydatid cyst rupture; saline irrigation; hypernatremia; osmotic demyelination; mortality

Introduction

Both sodium ions and water are the most important components of the intra and extracellular environment. Sodium ions play a pivotal role in maintaining homeostasis. In order to maintain homeostasis, serum osmolality must be kept within normal limits. Living organisms do so by keeping sodium ions and water concentration into a certain limit which is vital for the normal functioning of the brain and other vital organs. The addition of a large quantity of sodium or excessive loss of water badly affects the tonicity of blood. The increase of sodium ions in the blood can be acute or chronic. Acute rise of serum sodium ion concentration more than 145 mmol/L in less than 48 hours is termed acute hypernatremia. Acute hypernatremia can be due to multiple reasons, e.g., acute free water loss or high sodium intake such as infusion of hypertonic saline, ingestion of large quantities of table salt, application of sodium chloride on burn wounds etc. [1–3].

Case Report

A 59 years old female patient known case of hydatid liver disease was admitted to the intensive care unit from the operation room as a case of acute hypernatremia post ruptured and infected hydatid cyst excision.

The patient was diagnosed with liver hydatid cyst 6 years ago in Morocco and underwent hydatid cyst excision there. Nearly 5 months ago, the patient complained of cough with brownish sputum. She went to a local hospital and an ultrasound examination showed multiple lesions, the biggest one in segment 8 of liver measuring 10 × 14 cm. Her CT scan revealed a hydatid cyst in middle lobe of the right lung having communication or a fistula with a liver hydatid cyst.

This patient was referred to our hospital for thoracic, hepatobiliary/interventional radiology opinion and management. She was examined by a thoracic surgeon and shifted the care to hepatobiliary service for further management. Four days later, the interventional radiologist was consulted for possible drainage catheter insertion into the liver hydatid cyst under ultrasound guidance. A pigtail catheter was inserted into the liver hydatid cyst cavity without any complications. The culture of the cyst fluid showed *Echinococcus granulosus* and the patient was put on albendazole. She was followed up by hepatobiliary service. After one month, she was discharged home with a pigtail catheter in place after almost 2 weeks of our inpatient treatment.

After 2 months, Percutaneous Aspiration Injection and Re-aspiration (PAIR) procedure was done by an interventional radiologist, and the pigtail catheter was removed. The

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

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

For correspondence: Dr. Naved Yousuf Hasan, MD, American Board of Internal Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, Consultant, Department of Intensive Care, King Abdullah Medical City, Muzdalifah Road, Al Mashaer, Makkah, Saudi Arabia; e-mail: naved911@hotmail.com; contact phone: +966551377982

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

Table 1. Perioperative Laboratory results

Blood Test	Unit	Preoperative	End of Surgery
Sodium	mmol/l	143	197
Potassium	mmol/l	4	3.8
Chloride	mmol/l	103	155
BUN	mg/dl	7	8.4
Creatinine	mg/dl	1	1.1
Glucose	mg/dl	120	385

patient continued to follow hepatobiliary service on an out-patient basis with a serial ultrasound abdomen.

2 months later, a CT scan abdomen showed an increase in size of the liver cyst with the anterior abdominal wall and subhepatic collections. The patient was admitted to the surgical floor for elective laparotomy and washing of the peritoneal cavity with hypertonic saline. Her pre- and postoperative laboratory values of interest are shown below.

During midline laparotomy, the surgical findings were as follows:

1 – Right upper abdominal wall subcutaneous and intramuscular purulent fluid collection along with hydatid cyst cavity connected to subhepatic space containing hydatid germinal membranes and daughter cysts.

2 – No intra-abdominal spread of hydatid disease.

So the following surgical procedure was done.

1 – Aspiration of hydatid fluid, daughter cysts, and pus.

2 – Removal of hydatid germinal membranes.

3 – The subcutaneous collection of pus was drained through a direct incision on it.

Peritoneal and hydatid cyst cavity was washed with hypertonic saline (14.6 %) for 40 to 60 minutes and then aspirated and rewashed with normal saline before abdominal wall closure. Serum sodium level was checked at that time during the procedure and it jumped to 180 mmol/l and later to 197 mmol/l just after the aspiration of hypertonic saline from the peritoneal cavity. She was having a normal serum sodium level of 143 mmol/l preoperatively. Due to the acute severe hypernatremia, the patient was immediately shifted to ICU for further management. Her laboratory serum so-

dium levels over time have been shown in Fig. 1. Please note that these laboratory serum sodium values have not been corrected with serum glucose levels.

Serum sodium level can be corrected according to the following formula,

Corrected serum Sodium = measured sodium + [1.6 (Glucose – 100)]/100 or simply by adding 1.6 mEq/L for every 100 mg/dl increase in serum glucose.

During 2nd hour of ICU admission, the patient started to have hypotension with sinus tachycardia that did not respond to bolus IV fluids, so we started norepinephrine infusion at the rate of 0.01 microgram/kg/min and escalated to 0.5 microgram/kg/min to achieve a mean arterial pressure of around 65 to 70. We further added epinephrine infusion to treat her potential anaphylactic reaction that could have been arisen possibly due to hydatid fluid instillation into the peritoneal cavity. She was put on chlorpheniramine 10 mg I.V three times a day for 2 days, hydrocortisone 200 mg I.V stat and 100 mg I.V three times a day for 2 days, and later tapering doses till off in the following 24 hours. She remained on norepinephrine infusion for 2 hours and then discontinued but epinephrine infusion continued for the next 16 hours and then weaned off as the patient became hemodynamically stable.

The patient was kept nil per oral (NPO) and started partial parenteral nutrition (PPN) after 28 hours of ICU admission in the form of dextrose 25 % at the rate of 30 ml/h plus amino plasma at the rate of 20 ml/h.

She remained on a controlled mode of ventilation for the initial 24 hours and later weaned to assisted synchronized ventilation. She was kept at Richmond Agitation Se-

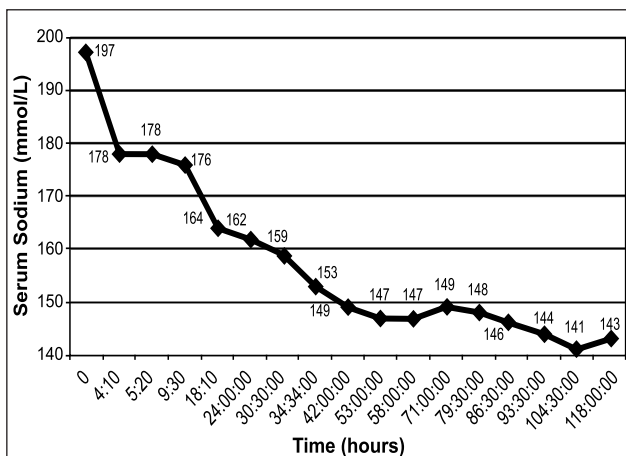


Figure 1. Progressive Sodium Correction

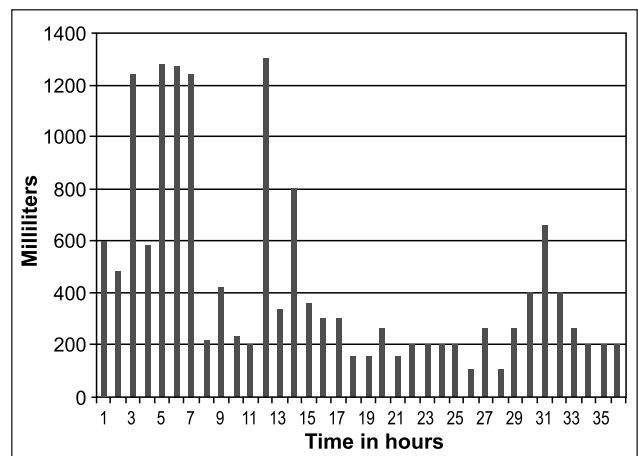


Figure 2. Total fluid intake

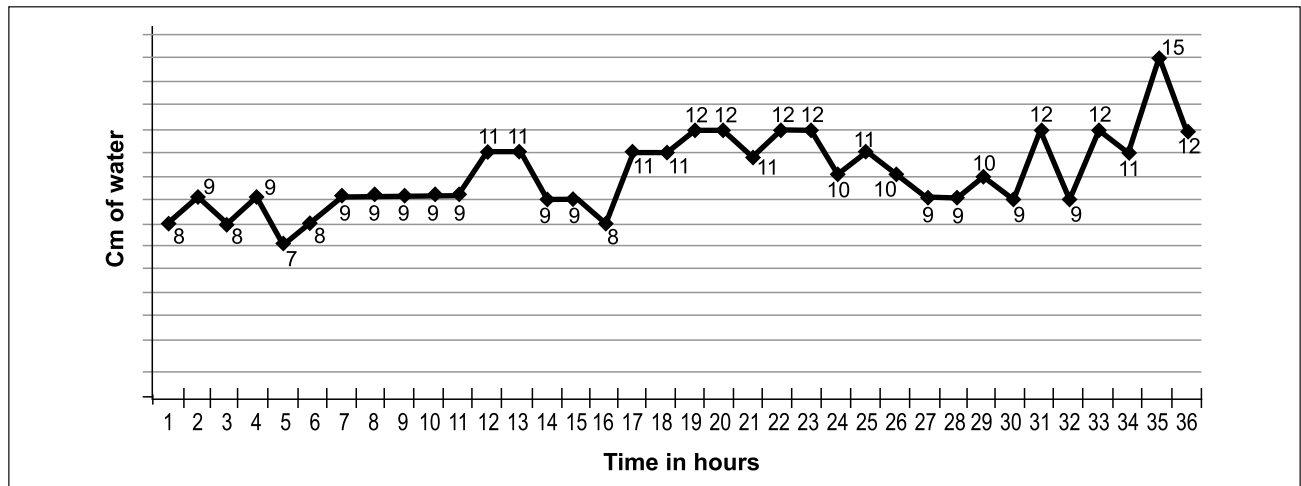


Figure 3. Central Venous Pressure Graphics with fluid replacement

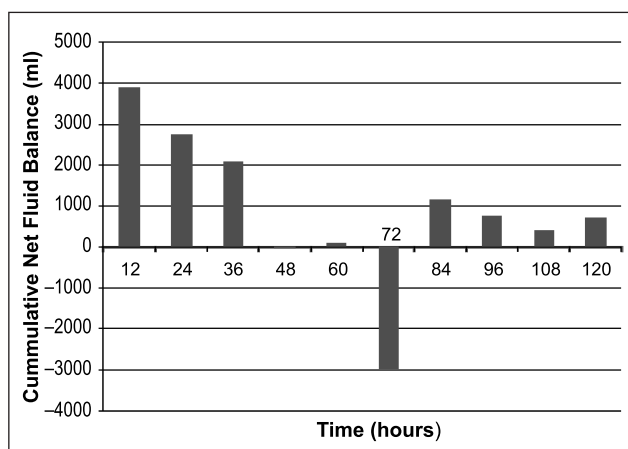


Figure 4. Cumulative fluid balance during ICU stay

dation Score (RASS) of -1 to 0 with the help of fentanyl and midazolam infusions. On the 2nd post (44 hrs. after ICU admission) operative day, we assessed her neurologically after holding sedation/analgesia, she was fully conscious, oriented, and obeying commands by her all four limbs. Her suitability for extubation was assessed and extubated successfully.

Antimicrobial coverage was started empirically in the form of vancomycin 1 gram daily with the next pre-dose level and meropenem 1 gram thrice a day. Fluconazole was added as 400 mg I.V daily after 24 hours of ICU admission on an empirical basis.

After 40 hours of ICU admission, we received abdominal drain fluid culture and sensitivity result as MDR *Acinetobacter baumannii* while her blood, tracheal aspirate, and urine cultures were all negative. Meropenem was escalated to 2 grams thrice a day and vancomycin dose increased to 1 gram twice a day to tackle her increasing white blood cell count. Tigecycline was added as 100 mg I.V stat and 50 mg I.V twice a day as white blood cell count increased to 44,000/c after 72 hours of ICU admission.

The very next day (after 90 hours), we added colistin as 9 million international Units (I.U) IV stat and 4.5 million I.U twice a day. To treat her hydatid disease, we continued her regular dose of albendazole 400 mg twice a day.

On a post-operative day 6, we discontinued vancomycin and Fluconazole.

She was transferred to the surgical floor on the 7th post-operative day without any neurological or ICU-related complications with normal levels of serum sodium and other electrolytes.

Discussion

Acute intra-operative hypernatremia is rare but once it happens, it leads to severe neurological complications and high mortality [2]. Mortality rate can jump up to 70 % with an acute rise of serum sodium to 160 mmol/l. It has been observed that adults suffer more complications than children due to acute hypernatremia. There are only a few case reports of successful recovery from acute iatrogenic hypernatremia in adults [3].

R.C. Goldszer and E.L. Coodley have reported a case of acute hypernatremia (202 mmol/l) in a 74-year old lady that recovered successfully without any neurological complication although she remained comatose for 7 days. In this case, hypernatremia happened due to excessive insensible water loss in hot weather with an inability to take adequate water [4].

P.E. Ozcan, A. Yavru et al. have reported a case of acute iatrogenic hypernatremia (185 mmol/l) during hepatic hydatid cyst removal in a 55-year-old lady. The patient was extubated post-operatively but re-intubated immediately due to decreased level of consciousness. Her serum sodium level was found to be 185 mmol/l and hence transferred to ICU for further monitoring. She became conscious and was successfully extubated after 36 hours of ICU stay [5].

J.L. Dobato, F.J. Barriga et al. have reported a case of iatrogenic hypernatremia (176 mmol/l) in a 37 years old man. This patient had liver hydatid cyst ruptured into the peritoneal cavity that was treated with peritoneal lavage with hypertonic saline but the patient developed extra pontine myelinolysis followed by a syndrome of isolated amnesia due to bilateral hippocampal lesions [6].

Echinococcus granulosus — a tapeworm, is the causative agent of hydatid disease. Humans are among the intermediate hosts. In humans, this parasite produces cysts in the liver, lungs and less frequently in other organs. Surgical in-

tervention is indicated in asymptomatic patients who do not respond to medical treatment or in case of hydatid disease complications [7].

During a hydatid cyst removal, an intact cyst should be removed. In case of rupture, there is a chance of severe anaphylactic reaction and daughter cysts implantation on nearby structures. But it is not always possible to remove the hydatid cysts intact, hence it is preferred to sterilize the cyst contents with various scolicidal agents e.g., hypertonic saline, formalin, hydrogen peroxide, silver nitrate, cetrimide, povidone-iodine, or absolute alcohol. Unfortunately, most of these scolicidal agents are not without complications. A few studies have shown that the use of hypertonic saline can lead to acute hypernatremia to a dangerous level, hence regular and frequent monitoring of serum sodium is mandatory during hypertonic saline lavage of the cyst cavity or peritoneal cavity after rupturing of hydatid cyst [8, 9].

The most common neurological complications due to acute hypernatremia, are in the form of brain matter shrinkage due to loss of intracellular water from brain cells which might lead to vascular damage and subdural hematomas [10]. Brain lesions in the form of Osmotic Demyelination Syndrome (previously known as central pontine and/or extra pontine myelinolysis) are thought to be due to rapid correction of preexisting hyponatremia [11–13]. Furthermore, it is thought that to counteract the rapid intracellular water loss during acute hypernatremia, brain cells tend to accumulate osmoles intracellularly as an adaptive response to minimize osmotic shrinkage. Unfortunately, this protective mechanism can lead to cerebral edema as the accumulated intracellular osmoles fail to dissipate at the same rate as that of hypernatremia correction [14–16].

It has been reported that in the case of acute hypernatremia, rapid correction of serum sodium at the rate of 1 mmol/l per hour can be done safely without neurological complications [2]. For rapid correction of serum sodium, peritoneal or hemodialysis can be done but these techniques have not shown any survival benefits over natriuresis combined with hypotonic fluid administration [3].

Regarding our case, early detection and rapid correction of acute hypernatremia at the rate of 1.5 mmol/l/h in the first 24 hours by using hypotonic fluids and natriuresis together with optimal management of anaphylactic shock, severe metabolic acidosis, and hyperglycemia were the hallmarks of our safe neurological outcome.

Our case of acute iatrogenic hypernatremia is unique in various aspects as follows:

1 — Our patient presented with complicated liver and lung hydatid cyst with a fistulous communication and anterior abdominal wall abscess. She had liver hydatid cyst removal surgery 6 years ago and an interventional radiological procedure (PAIR) 3 months ago.

2 — She was treated with hydatid cyst excision and peritoneal lavage for 40 to 60 minutes with 14.6% saline and her acute hypernatremia was immediately recognized postoperatively.

3 — She developed distributive shock just 1-hour postoperatively requiring epinephrine and norepinephrine infu-

sions along with antihistamine and steroids. She was having a severe metabolic acidosis (normal anion gap) with pH 6.99 and HCO₃⁻ 8.9, and lactate of 3 in the immediate postoperative period.

4 — She developed intractable hyperglycemia requiring insulin infusion at high doses and rising WBC count (44,000) requiring resistant gram-negative and positive coverage in the form of meropenem and vancomycin postoperatively.

5 — In the immediate postoperative period she had an episode of generalized tonic-clonic seizure for approximately 20 to 30 seconds. Her CT and MRI brain was reported as normal. Clinically she became fully conscious, oriented in time, place, and person with no sensory or motor deficit in any of her four limbs.

Conclusions

The rate of sodium correction depends on how rapidly the hypernatremia developed and on the severity of symptoms. No major prospective studies in adults have been done to find the most appropriate and safe rate of correction, as most of the data is from the pediatric population. Postoperative detection of acute hypernatremia, rapid correction of serum sodium at the rate of 1.5 mmol/l/h in the first 24 hours together with optimal treatment of distributive shock by using antihistamine, steroids, epinephrine, and norepinephrine is safe to avoid neurological complications. However, all efforts should be directed towards the prevention of severe hypernatremia [17, 18].

References

1. Gullans S.R., Verbalis J.G. Control of brain volume during hyperosmolar and hypoosmolar conditions. *Annu. Rev. Med.* 1993. 44. 289-301.
2. Adrogue H.J., Madias N.E. Hypernatremia. *N. Engl. J. Med.* 2000. 342. 1493-1499.
3. Moder K.G., Hurley D.L. Fatal hypernatremia from exogenous salt intake: report of a case and review of the literature. *Mayo Clin. Proc.* 1990. 65. 1587-1594.
4. Goldszer R.C., Coodley E.L. Survival with severe hypernatremia. *Arch. Intern. Med.* 1979. 139. 936-937.
5. Ozcan P.E., Yavru A., Tugrul S., Akinci O., Erkan M., Caker N. Iatrogenic hypernatremia during hydatid cyst operation. *Ulus. Travma Acil Cerrahi Derg.* 2003 Oct. 9(4). 291-293.
6. Dobato J.L., Barriga F.J., Pareja J.A., Vela L. Extra pontine myelinolysis caused by iatrogenic hypernatremia following rupture of hydatid cyst of the liver with an amnesic syndrome as a sequela. *Rev. Neurol.* 2000, Dec 1–15. 31(11). 1033-1035.
7. Taylor B.R., Langer B. Current surgical management of hepatic cyst disease. *Adv. Surg.* 1997. 31. 127-148.
8. Gage T.P., Vivian G. Hypernatremia after hypertonic saline irrigation of a hepatic hydatid cyst. *Ann. Intern. Med.* 1984. 101. 405.
9. Martinez Peralta C.A. A warning to surgeons who occasionally see hydatid cysts. *Surgery.* 1989. 105. 570.
10. Handy T.C., Hanzlick R., Shields L.B. et al. Hypernatremia and subdural hematoma in the pediatric age group: is there a causal relationship? *J. Forensic Sci.* 1999. 44. 1114-1118.
11. Wszolek Z.K., McComb R.D., Pfeiffer R.F. et al. Pontine and extra pontine myelinolysis following liver transplantation: relationship to serum sodium. *Transplantation.* 1989. 48. 1006-1012.

12. McComb R.D., Pfeiffer R.F., Casey J.H. et al. Lateral pontine and extra pontine myelinolysis associated with hyponatremia and hyperglycemia. *Clin. Neuropathol.* 1989. 8. 284-288.

13. Ayus J.C., Armstrong D.L., Arieff A.I. Effects of hyponatremia in the central nervous system and its therapy in rats and rabbits. *J. Physiol.* 1996. 492. 243-255.

14. Soupart A., Penninckx R., Namias B. et al. Brain myelinolysis following hyponatremia in rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1996. 55. 106-113.

15. Lien Y.H., Shapiro J.I., Chan L. Effects of hyponatremia on organic brain osmoles. *J. Clin. Invest.* 1990. 85. 1427-1435.

16. Cserr H.F., DePasquale M., Nicholson C. et al. Extracellular volume decreases while cell volume is maintained by ion uptake in rat brain during acute hyponatremia. *J. Physiol.* 1991. 442. 277-295.

17. Kuzmanovska B., Kartalov A., Kuzmanovski I., Shosholcheva M., Jankulovski N., Gavrilovska-Brzanov A., Dimitrovski A., Cvetkovska E. Hyponatremia-induced Neurologic Complications After Hepatic Hydatid Cyst Surgery: Pretreat to Prevent. *Med. Arch.* 2019 Oct. 73(5). 356-358. doi: 10.5455/medarh.2019.73.356-358. PMID: 31819311; PMCID: PMC6885227.

18. Zeng R., Wu R., Lv Q., Tong N., Zhang Y. The association of hyponatremia and hypertonic saline irrigation in hepatic hydatid cysts: A case report and retrospective study [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan. 97(4). e9739] [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec. 96(52). e9528]. *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96(37). e7889. doi: 10.1097/MD.0000000000007889.

Received 27.03.2021

Revised 09.04.2021

Accepted 12.04.2021 ■

Information about authors

Asiah Salem Rugaan, MRCP(UK), Saudi Board of Internal Medicine and Adult Intensive Care, Director and Consultant, Department of Intensive Care, King Abdullah Medical City, Muzdalifah Road, Al Mashaer, Makkah, Saudi Arabia; e-mail: asiarugaan@yahoo.com; contact phone: +966532007285; http://orcid.org/0000-0002-8221-6598.

Dr. Naved Yousuf Hasan, MD, American Board of Internal Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, Consultant, Department of Intensive Care, King Abdullah Medical City, Muzdalifah Road, Al Mashaer, Makkah, Saudi Arabia; e-mail: naved911@hotmail.com; contact phone: +966551377982; http://orcid.org/0000-0002-5874-0314.

Dr. Masood Iqbal, Diploma in Anesthesiology, Assistant Consultant, Department of Intensive Care, King Abdullah Medical City, Muzdalifah Road, Al Mashaer, Makkah, Saudi Arabia; e-mail: drmasoodiqbal@gmail.com; contact phone: +966569223945; http://orcid.org/0000-0003-4616-9998.

Dr. Noha Ahmed Mohamed Ali, Saudi Board of Internal Medicine, Consultant, Department of Intensive Care, King Abdullah Medical City, Muzdalifah Road, Al Mashaer, Makkah, Saudi Arabia; e-mail: ummoayd2011@gmail.com; contact phone: +966555490702; http://orcid.org/0000-0001-7147-5511.

Author contributions. Established the diagnosis, managed the patient, wrote the manuscript, searched the literature and designed the article for submission.

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.

Asiah Salem Rugaan, Naved Yousuf Hasan, Noha Ahmed Mohamed Ali, Masood Iqbal
King Abdullah Medical City, Makkah, Saudi Arabia

Зрошення гіпертонічним розчином розірваної ехінококової кісти печінки: унікальний випадок успішного лікування тяжкої ятрогенної гіпернатріємії

Резюме. У статті повідомляється про унікальний випадок розриву ехінококової кісти, який вимагав зрошення гіпертонічним розчином, що є однією зі стандартних форм лікування цих пацієнтів. У пацієнта розвинулася гостра ятрогенна гіпернатріємія, яка досягла рівня 197 ммоль, що рідко описується в літературі. Різке підвищення рівня натрію в сироватці крові значно збільшує ризик розвитку синдрому осмотичної демієлінізації. Після корекції гіпернатріємії стан пацієнта покращився, неврологічного дефіциту не було. У літературі описується дуже мало випадків у дорос-

лих, які пережили цей ступінь гіпернатріємії без ускладнень, навіть після успішного лікування, оскільки смертність сягає 70 %, у той час як рівень натрію у сироватці підвищується до 160 ммоль. Запобігання тяжкій гіпернатріємії є наріжним каменем у зниженні смертності. Частий контроль рівня натрію в сироватці крові є обов'язковим для запобігання неврологічним ускладненням.

Ключові слова: розрив ехінококової кісти; зрошення сольовим розчином; гіпернатріємія; осмотична демієлінізація; смертність

УДК 618.4-089.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230660>Жежер А.О.¹, Суліменко Є.М.^{1,2}, Лоскутов О.А.¹¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²ТОВ «Пологовий будинок «Лелека», м. Київ, Україна

Місце епідуральної аналгезії з проколом твердої мозкової оболонки як сучасного методу знеболювання пологів

Резюме. *Пологи — фізіологічний процес, що супроводжується вираженим больовим синдромом. У патологічний процес можуть бути залучені фізіологічні та психологічні чинники. Підвищення концентрації катехоламінів може сприяти зниженню матково-плацентарної перфузії. Біль під час пологів може призвести до гіпервентиляції матері, що, зі свого боку, може вплинути на кислотно-основний стан плода та стан новонародженого. Тривалий больовий синдром може призвести до розвитку тяжких психологічних розладів із порушенням зв'язку між матір'ю і новонародженим. Гострий біль під час пологів може трансформуватися в хронічний у післяпологовому періоді. Найбільш ефективними є нейроаксіальні методи знеболювання пологів: епідуральна аналгезія (ЕА), комбінована спінально-епідуральна аналгезія (КСЕА) та їх модифікації. Класична ЕА справляє мінімальні небажані та побічні ефекти, але може бути пов'язана з високою частотою недостатнього рівня знеболювання. Частота неадекватних епідуральних блоkad доходить до 23 %. КСЕА на відміну від ЕА має вищу якість сенсорної блокади, але вона пов'язана з більшою частотою побічних ефектів, таких як гіпотензія, виражений моторний блок, порушення частоти серцевих скорочень плода. З 2005 року в практику акушерських анестезіологів почала впроваджуватись епідуральна аналгезія з проколом твердої мозкової оболонки (Dural puncture epidural — DPE) як метод, що покликаний покращити якість класичної ЕА з мінімальними небажаними ефектами КСЕА. Дані наявних досліджень показують, що DPE потенційно покращує якість аналгезії (швидше настає знеболювання, краще покриття сакральних сегментів, нижча частота неадекватних блоkad) порівняно з ЕА та менше викликає гіпотензію, порушення ритму частоти серцевих скорочень плода порівняно з КСЕА. Але в досягненні даних ефектів важливий діаметр спінальної голки. Подальші дослідження можуть бути націлені на визначення тривалості пологів, варіанта розродження та можливого впливу DPE на вегетативну регуляцію пологів та більш широке вивчення впливу даного методу на плід і новонародженого.*

Ключові слова: знеболювання пологів; епідуральна аналгезія; комбінована спінально-епідуральна аналгезія; DPE; гіпотензія

Пологи — фізіологічний процес, що супроводжується вираженим больовим синдромом. Під час пологів жінка переживає одне з найсильніших больових відчуттів у житті. У патологічний процес можуть бути залучені фізіологічні та психологічні чинники, які в подальшому впливають як на тривалість, так і на інтенсивність страждань породіллі [1–3].

У першому періоді пологів біль виникає внаслідок стимуляції механорецепторів нижнього маткового сегмента та шийки матки, а також за рахунок стиму-

ляції хеморецепторів у матці як відповіді на її скорочення.

Біль має вісцеральну природу, тому він характеризується як розлитий та тяжколокалізований. Больовий імпульс передається по тонких безмієлінових С-волокнах через матково-півхвоє, аортальне, підчеревне сплетення, а потім по білих з'єднувальних гілках через сегменти T10–L1 у задні роги спинного мозку.

У другому періоді пологів змінюється тип болю, він набуває соматичного характеру внаслідок розтягуван-

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

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

Для кореспонденції: Суліменко Євген Миколайович, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: sulimenko.evgen@gmail.com

For correspondence: Evgen Sulimenko, Postgraduate student at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: sulimenko.evgen@gmail.com

ня стінок піхви, м'язів тазового дна, а також спричиненого плодом тиску на промежину. Больові стимули йдуть із ділянки таза переважно по А δ -волокнах через сегменти T10–S4, але більшу участь у больовій відповіді беруть пудендалні нерви (сегменти S2–S4) і спинномозкові нерви L1–L3 [4, 5]. Зі спинного мозку больові імпульси передаються по спіноталамічному тракту в таламус і доходять до задньої центральної звини сенсорної зони кори головного мозку [4].

Біль під час пологів може призвести до гіпервентиляції матері з розвитком респіраторного алкалозу і зміщенням кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво [1, 4–6], транзиторної гіпоксемії в плода [1, 5]. При активації симпатичної нервової системи відзначаються збільшення серцевого викиду і підвищення артеріального тиску. Підвищення концентрації катехоламінів може сприяти зниженню матково-плацентарної перфузії [1, 6].

Тривалий больовий синдром може призвести до розвитку тяжких психологічних розладів із порушенням зв'язку між матір'ю і новонародженим, сексуальних порушень у майбутньому, а також сприяти післяпологовій депресії матері [1, 6]. Гострий біль під час пологів може трансформуватися в хронічний в післяпологовому періоді. За даними Ю.С. Полушина та співавт., больовий синдром зберігався в 7 % жінок через 3 міс. після розродження через природні пологові шляхи, при цьому не виявлено взаємозв'язку з тривалістю пологів [7].

На сьогодні існує широкий арсенал методів знеболювання пологів, як медикаментозних, так і немедикаментозних. Найбільш ефективними є нейроаксіальні методи знеболювання пологів: епідуральна аналгезія (ЕА), комбінована спінально-епідуральна аналгезія (КСЕА) та їх модифікації [1, 8–11]. Нейроаксіальні методи знеболювання є найефективнішими в забезпеченні знеболювання пологів та золотим стандартом порівняно з іншими методиками [2]. Згідно з рекомендаціями ASA, ACOG та NICE, прохання жінки виконати регіонарну аналгезію є достатньою підставою для початку нейроаксіальної аналгезії [12, 13].

Епідуральна аналгезія — найчастіше використовується методика знеболювання пологів. Останні три десятиліття зберігалася тенденція до збільшення частоти використання регіонарних методів знеболювання в акушерстві. На сьогодні частота використання епідуральної аналгезії пологів становить: у Канаді — 30–69 %, США — 78 %, Фінляндії — 67 %, Ізраїлі — 60 %, Бельгії — 68 %. Комбінована спінально-епідуральна аналгезія використовується рідше, ніж класична епідуральна, але в розвинених країнах інтерес до неї зростає і відсоток її використання доходить до 20 %. В Україні показник використання нейроаксіальних методик знеболювання пологів значно варіюється і залежить від вподобань та оснащення клініки — від 10 до 80 % [14–16].

Хоча останнім часом підходи до проведення методики, комбінації препаратів та режими введення медикаментів, що використовуються в даних методиках, еволюціонували, початок дії, якість блоку при ЕА і

можливі небажані та побічні ефекти при КСЕА вимагають подальшої оптимізації. Класична ЕА справляє мінімальні небажані та побічні ефекти, але може бути пов'язана з повільним початком дії, неадекватним блоком, включаючи унілатеральний, мозаїчний блок та недостатнє покриття сакральних сегментів, моторним блоком та невдалою аналгезією з потребою в маніпуляції або перестановці катетера [17]. Частота неадекватних епідуральних блокувань доходить до 23 %, тому це спонукає до подальших пошуків методики з кращим профілем ефективності [18]. КСЕА на відміну від ЕА має швидкий початок дії та вищу якість сенсорної блокади, включаючи краще покриття сакральних сегментів та меншу частоту неадекватних блокувань, але вона пов'язана з більшою частотою побічних ефектів, таких як гіпотензія, можливий більш виражений моторний блок, неможливість адекватно оцінити правильність встановлення епідурального катетера, можлива побічна дія у вигляді постпункційного головного болю, свербежу та нудоти в матері. При використанні КСЕА можливі порушення серцевого ритму плода як наслідок гемодинамічних змін у матері та використання опіоїдів при ініціальній спінальній дозі [1, 10, 17, 19–21].

Із 2005 року в літературі почали з'являтися повідомлення про використання модифікованого методу знеболювання пологів — епідуральної аналгезії з проколом твердої мозкової оболонки (Dural puncture epidural — DPE), описаної N. Suzuki та співавт. у 1996 році [22, 23]. DPE — це порівняно новий метод знеболювання і фактично є модифікацією КСЕА. Відмінністю DPE від КСЕА є те, що після проколу твердої мозкової оболонки в субарахноїдальний простір не вводяться ніякі препарати, а дуральна пункція створює канал для транслокації медикаментів з епідурального простору в субарахноїдальний [1, 17]. Передумовою для впровадження даної методики в практиці акушерських анестезіологів став пошук компромісу між покращенням якості аналгезії та меншою частотою небажаних та побічних ефектів із боку як матері, так і дитини при використанні загальноприйнятих методик. Наявні дані в сучасній літературі показують неоднозначні висновки щодо використання DPE. Це може бути пов'язано з різними підходами до виконання та підтримання аналгезії.

У дослідженні J. Thomas та співавт. (2005 р.) виконували прокол твердої мозкової оболонки голкою G27 та використовували постійну інфузію розчину бупівакаїну з фентанілом і не знайшли відмінностей у частоті унілатеральних блокувань, частоті потреби маніпуляцій із катетером, сакральному розподіленні сенсорної блокади, кількості використовуваного анестетика щодо двох методик знеболювання пологів ЕА та DPE [23]. Їх колеги, P. Yadav та співавт., використовуючи такий самий діаметр голки, але ропівакаїн із фентанілом як анестетик і болюси за запитом пацієнтки, отримали дещо інші результати: швидший початок дії аналгезії, нижчий показник за візуально-аналоговою шкалою на 5-й та 10-й хв та кращу загальну якість аналгезії при використанні методики DPE. При цьому не було відмінностей за групами в небажаних та побічних ефектах із боку матері та дитини [24]. S. Wilson та співавт. у сво-

ему дослідженні використовували голку діаметром G26 та не виявили вираженої різниці між групами в адекватності аналгезії, моторному та сенсорному блоках, методах розродження, виникненні побічних ефектів [25]. Однак група, в якій використовували DPE, показала більш короткий час початку адекватної аналгезії (8 хв проти 10 хв) та меншу частоту вагінальних пологів. Використовуючи у своїх дослідженнях голку більшого діаметра (G25), дослідники отримали кращі результати при використанні DPE-методики: швидше досягнення адекватної аналгезії, кращий розподіл у межах сакральних сегментів, меншу частоту унілатеральних блокад та кращу якість аналгезії загалом [26, 27].

У дослідженні А. Chau та співавт. порівняння проводилось між трьома групами — EA, DPE, KCEA та було показано, що методика епідуральної аналгезії з проколом твердої мозкової оболонки за більшістю параметрів посідає проміжну позицію між вже класичними нейроаксіальними методиками — має більшу ефективність та якість аналгезії порівняно з EA та водночас менше небажаних та побічних ефектів із боку матері та дитини порівняно з KCEA [17].

Маючи дані попередніх досліджень, можна відмітити залежність результатів аналгезії від діаметра спінальної голки, що створює канал для проходження розчину анестетика з епідурального простору до спинномозкового каналу. Більший діаметр голки створює кращі передумови для перерозподілу анестетика, але, зі свого боку, теоретично збільшує можливість підвищення частоти виникнення постпункційного головного болю, хоча наявні дослідження не документують дані збільшення.

Варто відмітити певну особливість DPE-методики в допомозі ідентифікації епідурального простору: отримання ліквору через спінальну голку слугує додатковим доказом локалізації голки Туохі в епідуральному просторі, а відсутність медикації в спінальний канал дає змогу адекватно оцінити епідуральну тест-дозу [2]. Е. Carpiello та співавт. визначили вищу частоту інструментальних пологів при використанні DPE, але в подальшому дані більшості досліджень не показали збільшення частоти інструментальних пологів чи оперативних розроджень [26]. Подальші дослідження можуть бути направлені на визначення тривалості пологів, варіанта розродження та можливого впливу на вегетативну регуляцію пологів.

Однак варто зазначити, що при описуванні даних методик у літературі мало приділяється уваги їх впливу на плід та новонародженого. І хоча в дослідженні А. Chau та співавт. було показано більшу частоту брадикардії та децелерацій при використанні KCEA та не знайдено істотного збільшення порушень ритму плода при застосуванні DPE проти EA [17], недостатньо даних щодо впливу DPE на новонародженого, що дає змогу розширити параметри подальших досліджень.

Упровадження нового методу знеболювання пологів потребує виваженого підходу, адже є певні вимоги щодо безпеки для матері та дитини. DPE як метод знеболювання пологів не так давно почав використовуватись у практиці анестезіологів. Уже наявні

дані досліджень показують кращу ефективність методу порівняно з класичною EA, меншу частоту невдач при аналгезії та меншу частоту небажаних і побічних ефектів на матір й дитину. Уже сьогодні епідуральна аналгезія з проколом твердої мозкової оболонки може стати корисним інструментом у ефективному подоланні пологового болю з мінімальним впливом на матір і дитину та зайняти середню позицію між вже давно використовуваними нейроаксіальними методами знеболювання пологів.

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

Список літератури

1. Шакиров Р.Т., Кинжалова С.В., Макаров Р.А. Нейроаксіальні методи обезболивання родов. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. Т. 15. № 5. С. 65-73. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-65-73.
2. Jalal A. Nanji, Brendan Carvalho. Pain management during labor and vaginal birth. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2020. Vol. 67. P. 100-112.
3. Sng B.L., Kwok S.C., Sia A.T. Modern neuraxial labour analgesia. Cur. Opin. Anaesth. 2015. Vol. 28. № 3. P. 285-289.
4. Gonzalez M.N., Trehan G., Kamel I. Pain management during labor, part 1: Pathophysiology of labor pain and maternal evaluation for labor analgesia. Topics Obstet. Gynecology. 2016. Vol. 36. № 11. P. 1-6.
5. Labor S., Maguire S. The pain of labour. Rev. Pain. 2008. Vol. 2. № 2. P. 15-19.
6. Wong C.A. Advances in labor analgesia. Intern. J. Women's Health. 2009. Vol. 1. P. 139-154.
7. Полушин Ю.С., Коростелев Ю.М., Вартанова И.В. и др. Болевой синдром после родов и его влияние на качество жизни. Анестезиол. и реаниматол. 2015. № 2. С. 47-50.
8. Куликов А.В., Шифман Е.М. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицина, 2017. С. 153-168.
9. Clark V., Van de Velde M., Fernando R. (eds.). Oxford textbook of obstetric anaesthesia. Oxford UK: Oxford University press, 2016. 1072 p.
10. Committee on practice bulletins — obstetrics. ACOG Practice bulletin No. 177: Obstetric analgesia and anesthesia. Obstet. Gynecology. 2017. Vol. 129. № 4. P. 73-89.
11. Kocarev M., Khalid F., Khatoon F. et al. Neuraxial labor analgesia: a focused narrative review of the 2017 literature. Cur. Opin. Anaesth. 2018. Vol. 31. № 3. P. 251-257.
12. NICE Pathways Intrapartum care 2020; <https://pathways.nice.org.uk/pathways/intrapartum-care>
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 209: Obstetric analgesia and anesthesia. Obstetrics and Gynecology. 2019. 133(3). P. 208-225.
14. Shatalin D., Weiniger C.F., Buchman I., Ginosar Y., Orbach-Zinger S., Ioscovich A. A 10-year update: national survey questionnaire of obstetric anesthesia units in Israel. International journal of obstetric anesthesia. 2019. 38. P. 83-92.
15. Bos E.M., Schut M.E., de Quelerij M., Kalkman C.J., Holmann M.W., Lirk P. Trends in practice and safety measures of epi-

dural analgesia: Report of a national survey. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2018. 62(10). P. 1466-1472.

16. Guasch E., Brogly N., Gilsanz F. Combined spinal epidural for labour analgesia and caesarean section: indications and recommendations. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2020. 33(3). P. 284-290.

17. Chau A., Bibbo C., Huang C.C. et al. Dural puncture epidural technique improves labor analgesia quality with fewer side effects compared with epidural and combined spinal epidural techniques: a randomized clinical trial. *Anesth. Analgesia*. 2017. Vol. 124. № 2. P. 560-569.

18. Guasch E., Iannuccelli F., Brogly N., Gilsanz F. Failed epidural for labor: what now? *Minerva Anestesiologica*. 2017. 83(11). P. 1207-1213.

19. Layera S., Bravo D., Aliste J., Tran D.Q. A systematic review of dural puncture epidural analgesia for labor. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2019. 53. P. 5-10.

20. Hattler J., Klimek M., Rossaint R. et al. The effect of combined spinal-epidural versus epidural analgesia in laboring women on nonreassuring fetal heart rate tracings: systematic review and meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2016. Vol. 123. № 4. P. 955-964.

21. Heesen M., Van de Velde M., Klöhr S. et al. Meta-analysis of the success of block following combined spinal-epidural vs epidural analgesia during labour. *Anaesthesia*. 2014. Vol. 69. № 1. P. 64-71.

22. Suzuki N., Koganemaru M., Onizuka S., Takasaki M. Dural puncture with a 26-gauge spinal needle affects spread

of epidural anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 1996. 82(5). P. 1040-1042.

23. Thomas J.A., Pan P.H., Harris L.C., Owen M.D., D'Angelo R. Dural puncture with a 27-gauge Whitacre needle as part of a combined spinal-epidural technique does not improve labor epidural catheter function. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005. 103(5). P. 1046-1051.

24. Yadav P., Kumari I., Narang A., Baser N., Bedi V., Dindor B.K. Comparison of dural puncture epidural technique versus conventional epidural technique for labor analgesia in primigravida. *J. Obstet. Anaesth. Crit. Care*. 2018. 8(1). P. 24-28.

25. Wilson S.H., Wolf B.J., Bingham K.N. et al. Labor analgesia onset with dural puncture epidural versus traditional epidural using a 26-gauge Whitacre needle and 0.125% bupivacaine bolus: a randomized clinical trial. *Anesth. Analg.* 2018. 126. P. 545-551.

26. Cappiello E., O'Rourke N., Segal S., Tsen L.C. A randomized trial of dural puncture epidural technique compared with the standard epidural technique for labor analgesia. *Anesth. Analg.* 2008. 107. 1646e51.

27. Gupta D., Srirajakalisingi A., Soskin V. Dural puncture epidural analgesia is not superior to continuous labor epidural analgesia. *MEJ Anesth.* 2013. 22(3). P. 309-316.

Отримано/Received 18.01.2021

Рецензовано/Revised 01.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2021 ■

A.O. Zhezher¹, Ye.M. Sulimenko^{1,2}, O.A. Loskutov¹

¹Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Leleka Maternity Hospital, Kyiv, Ukraine

The place of dural puncture epidural as a modern method of pain relief in labor

Abstract. Childbirth is a physiological process that is accompanied by severe pain. Physiological and psychological factors may be involved in the pathological process. Increasing the concentration of catecholamines may help reduce uteroplacental perfusion. Pain during childbirth can lead to hyperventilation of the mother, which in turn can affect the acid-base status of the fetus and the state of the newborn. Prolonged pain can lead to the development of severe psychological disorders with a violation of the connection between mother and newborn. Acute pain during childbirth can transform into chronic in the postpartum period. The most effective are neuroaxial methods of analgesia: epidural analgesia, combined spinal-epidural analgesia and their modifications. Classical epidural analgesia has minimal adverse and side effects, but may be associated with a high incidence of insufficient analgesia. The frequency of inadequate epidural block reaches 23 %. Combined spinal-epidural analgesia, in contrast to epidural analgesia, has a higher quality of sensory block, but it is associated with a higher frequency of side

effects such as hypotension, severe motor block, fetal arrhythmia. Since 2005, dural puncture epidural has been introduced into the practice of obstetric anesthesiologists as a method to improve the quality of classical epidural analgesia with minimal side effects of combined spinal-epidural analgesia. Data from existing studies show that dural puncture epidural potentially improves the quality of analgesia (faster onset of analgesia, better sacral coverage, lower incidence of inadequate block) compared with epidural analgesia and causes less hypotension, disorders of fetal heart rate compared with combined spinal-epidural analgesia. But the spinal needle size is important in achieving these effects. Further researches may be aimed at determining the duration of labor, the option of delivery and the possible impact of dural puncture epidural on the vegetative regulation of labor and a broader study of the impact of this method on the fetus and newborn.

Keywords: pain relief in labor; epidural analgesia; combined spinal-epidural analgesia; dural puncture epidural; hypotension

УДК 616-001:796:[616.039.71

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230661>

Лоскутов О.А., Бондар М.В., Дружина О.М., Маруняк С.Р., Колесников В.Г.
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Тепловий інсульт при тяжких спортивних перевантаженнях: клінічний випадок

Резюме. За даними Асоціації міжнародних марафонів та пробігів на довгі дистанції, щороку у світі проводяться понад 800 марафонів, однак надмірні фізичні навантаження під час марафонського бігу несуть вагомий ризик для здоров'я. Ми наводимо клінічний випадок теплового інсульту навантаження в молодого спортсмена під час забігу на напівмарафонську дистанцію, що проявився тепловим ураженням ендотелію судин практично усіх органів, стрімким розвитком синдрому дисемінованого згортання крові, коагулопатією споживання, гіперфібринолізом, синдромом поліорганної дисфункції із залученням до нього серця, легень, печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, головного, кісткового мозку і закінчився летальним наслідком.

Ключові слова: тепловий інсульт навантаження; марафон; метаболічні розлади; гіпертермія

Вступ

За даними Асоціації міжнародних марафонів та пробігів на довгі дистанції, щороку у світі проводяться понад 800 марафонів [1]. При цьому, за підрахунками, тільки у США у 2014 році марафон пробігли 550 600 бігунів [2]. Зі зростанням популярності бігу дана цифра постійно збільшується у всьому світі. У той же час надмірні фізичні навантаження, у тому числі марафонський біг, несуть і вагомий ризик для здоров'я. Смертність від марафону залишається на відносно сталому рівні, хоча показники варіюють від 0,6 до 1,9 на 100 000 бігунів [3, 4]. Основними причинами смерті при цьому є серцева патологія, тепловий удар та гіпонатріємія, причому ішемічна хвороба серця є основною причиною летальних випадків в осіб старше 45 років [4].

Незначну кількість випадків смерті на марафоні становлять теплові удари або поєднання причин, які частіше спостерігаються при несприятливих зовнішніх умовах (висока температура та вологість повітря) [4]. Ми спостерігали клінічний випадок пацієнта з поєднанням теплового удару, порушення водно-електролітного балансу та рабдоміолізу, що супроводжувався високими показниками прокальцитоніну в крові.

Клінічний випадок

Молодий, тридцятирічний, практично здоровий чоловік брав участь у забігу на напівмарафонську дистанцію. Зі слів родичів відомо, що до цього він прохо-

див інтенсивні тренування, до лікарів зі скаргами на стан здоров'я не звертався. Метеоумови під час проведення напівмарафону: сонячно, температура повітря становила +25 °С, вологість — 39–44 %. На половині дистанції спортсмен втратив свідомість, у нього розвинулись судоми.

Під час госпіталізації стан хворого тяжкий, свідомість порушена (11–12 балів за шкалою коми Глазго). Найвне психомоторне збудження, контакту не доступний, зіниці однакового розміру, фотореакція пригнічена, рухи в кінцівках та сухожилкові рефлекси збережені. Життєві показники: артеріальний тиск — 100/60 мм рт.ст., частота серцевих скорочень — 145/хв, частота дихання — 18/хв, SatO₂ — 88 %, аксіярна температура — 40 °С. На ЕКГ — синусовий ритм.

На фоні порушення свідомості, після в/в введення 300 мг натрію тіопенталу, була проведена інтубація трахеї, хворий переведений на штучну вентиляцію легень (ШВЛ), розпочата інфузійна терапія.

Для виключення церебральної патології хворому була проведена спіральна комп'ютерна томографія головного мозку, що не виявила патологічних змін щільності речовини мозку, зміщення серединних структур та кісткових ушкоджень черепа. Під нормальним тиском проведена люмбальна пункція, при якій отримано 2 мл прозорого чистого ліквору, вміст білка — 0,273 г/л, плейоцитоз — 0, еритроцити — 0.

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

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

Для кореспонденції: Лоскутов Олег Анатолійович, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: bmv.anest@ukr.net

For correspondence: O. Loskutov, Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: bmv.anest@ukr.net

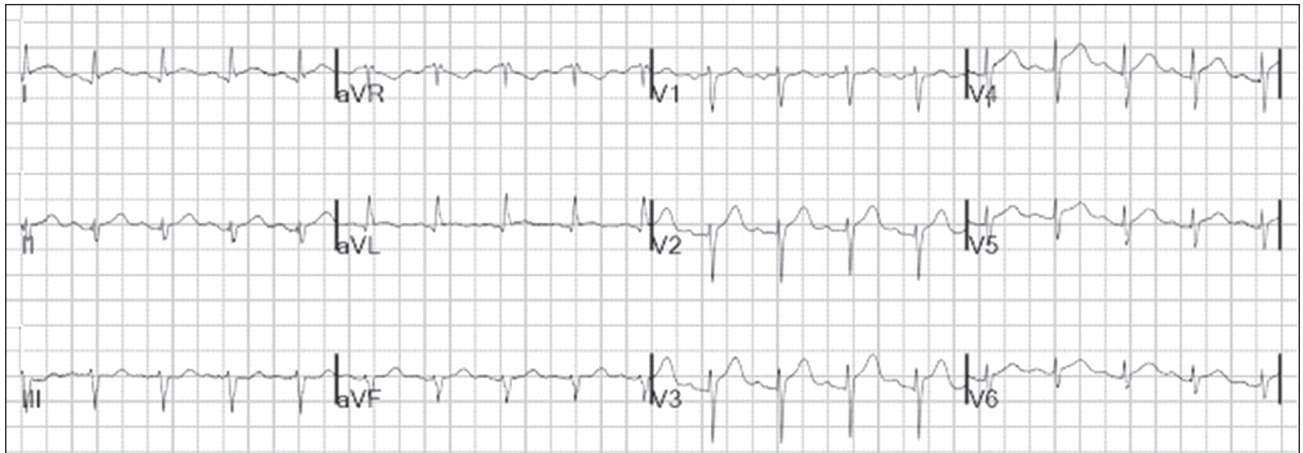


Рисунок 1. ЕКГ пацієнта при госпіталізації

На ЕКГ реєструвалась синусова тахікардія, частота серцевих скорочень — 140/хв, вертикальне положення електричної осі серця, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (рис. 1). Рентгенографія органів грудної клітки патології не виявила.

При первинному огляді у відділенні температура пацієнта становила 38,0 °С, а вже через дві години збільшилась до 40,0 °С, залишаючись такою упродовж 2 годин, незважаючи на відповідні антипіретичні заходи. Відтак вона поступово зменшилась до 36,6–37,0 °С і залишалася такою практично весь період лікування. Для підтримки SpO₂ на рівні 99 % виникла необхідність підвищення FiO₂ до 0,5 і пікового тиску до 20 см вод.ст., що могло опосередковано свідчити про прогресування ушкодження легень у вигляді респіраторного дистрес-синдрому.

За даними лабораторних методів дослідження: Hb — 13,9 г/л, гематокрит — 42,3 %, лейкоцити — 15,5 × 10⁹, паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити — 30 %, токсична зернистість нейтрофілів — 90 %, мієлоцити — 2 %, метамієлоцити — 3 %, еозинофіли — 0 %, лімфоцити — 9 %, сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити — 54 %, тромбоцити — 6 тис. Од/мкл; креатинін — 596 мкмоль/л, сечовина — 18,3 ммоль/л; загальний білірубін — 16 мкмоль/л; тропонін Т — 0,74 нг/мл (норма — менше 0,03 нг/мл, позитивний — 0,1–2,0 нг/мл). Гази артеріальної крові: рН — 6,99, рСО₂ — 49,9 мм рт.ст., рО₂ — 71,2 мм рт.ст., сLac — 10,1 ммоль/л, сBase (Ecf) = -17,8 ммоль/л, сHCO₃ = 10,0; K⁺ — 7,1 ммоль/л, Na⁺ — 138 ммоль/л, Cl⁻ — 122 ммоль/л, Ca²⁺ — 1,13 ммоль/л; глюкоза крові — 7,8 ммоль/л. При цьому звертав на себе увагу рівень прокальцитоніну, що був підвищений у 320 разів і досягав 32,79 нг/мл (при нормі < 0,1 нг/мл).

Через 6 годин після госпіталізації стан хворого з негативною динамікою: незважаючи на проведену інфузійну терапію, розвинулась артеріальна гіпотензія — 90/60 мм рт.ст.

Протягом перебування у відділенні інтенсивної терапії пацієнт отримував лікування у вигляді інфузійної терапії збалансованими кристалоїдними розчинами в дозі близько 30 мл/кг, симпатоміметичну підтримку (норадреналін 0,1 мкг/кг/хв, добутамін 4 мкг/кг/хв),

антибіотикотерапію (меропенем 3 г/добу), глюкокортикоїди (гідрокортизон 50 мг 4 рази/добу), гастропротективну терапію омепразолом, а також симптоматичну терапію.

Надалі стан пацієнта продовжував залишатися вкрай тяжким. Рівень свідомості прогресивно знижувався і характеризувався як кома II ст. Проводилась ШВЛ у режимі помірної гіпервентиляції. Корекція артеріальної гіпотензії потребувала збільшення доз вазопресорів. Відмічалось зниження діурезу (олігурія): з моменту госпіталізації (за 7 годин) діурез становив 300 мл. Виник повторний епізод діареї. Відмічалось прогресування синдрому поліорганної недостатності: кома II ст., рефрактерний шок (інфузія норадреналіну досягла швидкості 1,1 мкг/кг/хв, допаміну — 14 мкг/кг/хв). Прогресувала дихальна, ниркова (анурія, гіперазотемія), печінкова недостатність із високими рівнями аланінамінотрансферази, констатовані ознаки розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові (стадія гіпокоагуляції).

На ранок наступної доби: хворий у комі II ст., гостра дихальна недостатність (пацієнт кисневозалежний, проводиться ШВЛ із FiO₂ 100 %), ДВЗ-синдром у стадії гіпокоагуляції, гостра серцево-судинна недостатність, гостра ниркова недостатність, гостра печінкова недостатність.

Під вечір другої доби сталася зупинка серцевої діяльності, заходи серцево-легеневої реанімації, що проводились протягом 40 хв, виявились неефективними. Констатована біологічна смерть.

Патологоанатомічно і патогістологічно були встановлені ознаки гострої коронарної недостатності, порушення реологічних властивостей крові з еритроагрегацією в просвітах судин тонкої кишки. Легені з еритростазом та сладжуванням еритроцитів у мікроциркуляторному руслі, відмішуванням формених елементів від плазми в судинах порталних трактів печінки; вогнищево-рихлі крововиливи в стромі міокарда та скелетного м'яза; фокуси рабдоміолізу скелетного м'яза. Зерниста дистрофія, фокуси некрозу епітелію звивистих каналців нирки (фокуси кортикального некрозу нирок). Катарально-десквамативний ентерит із

вогнищами некрозу поверхневих прошарків слизової оболонки тонкої кишки. Периваскулярний набряк головного мозку.

Висновок патологоанатомічного експерта: констатовані зміни характерні для **теплого інсульту (ТІ) навантаження** з безпосередньою причиною смерті — гострою серцево-судинною недостатністю.

Обговорення

У даному клінічному випадку встановлення діагнозу «тепловий інсульт» базувалося на основі критеріїв А. Bouchama [4] та критеріїв Japanese Association for Acute Medicine [5].

Загалом ТІ — це синдром гострої терморегуляторної недостатності в умовах підвищеної температури навколишнього середовища зі збільшенням центральної (ядерної) температури вище 40 °С, який характеризується тяжкою дисфункцією центральної нервової системи (ЦНС) (наприклад, делірієм, атаксією, комою і судомами), тяжкою дегідратацією з гіпотензією й ураженням практично всіх органів і тканин, що включає рабдоміоліз, гостру ниркову недостатність, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, печінкову недостатність із жовтяницею і підвищенням рівня трансаміназ, ураження серця і легень, шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і типові порушення біохімічних і фізіологічних процесів.

У США упродовж жаркого літа від теплового інсульту помирає приблизно 4 тисячі осіб [5]. Смертність та інвалідизація пацієнтів, які перенесли ТІ, напругу залежать від висоти піка температури і тривалості існування критичної гіпертермії. Якщо критична гіпертермія триває більше двох годин, то летальність може досягати 70 % [6].

Відрізняють два різновиди теплового інсульту: один пов'язаний із надмірним фізичним навантаженням в умовах підвищеної температури навколишнього середовища, а другий (класичний тепловий інсульт) — тільки з підвищеною температурою навколишнього середовища (особливо вразливими є особи похилого віку) [6].

Більшість епізодів ТІ навантаження спостерігається в молодих осіб, які виконують фізичні навантаження на сонці, особливо військовослужбовців або спортсменів (наприклад, бігуни на довгі дистанції — марафонські бігуни).

Незважаючи на те, що в разі ТІ навантаження терморегуляція не порушена, теплове ураження органів і тканин відбувається за рахунок надмірної продукції ендогенної теплової енергії в умовах зменшення тепловіддачі через високу температуру навколишнього середовища і зменшення потовиділення через зневоднення організму.

В основі патогенезу теплового інсульту навантаження лежать два основні чинники: підвищення теплопродукції (фізичне навантаження) і порушення тепловіддачі (висока температура і вологість повітря).

Під час фізичного навантаження швидкість продукції ендогенної теплової енергії коливається від 300

до 900 ккал/год. Навіть за максимальної втрати тепла з випаровуванням поту для запобігання перегріву втрати тепла з організму повинні становити від 500 до 600 ккал/год.

У разі ТІ навантаження первинне пошкодження тканин зумовлюється прямим пошкодженням клітин організму в разі аксильної температури вище 42 °С. Температура 42 °С має назву «критичний термальний максимум». За такої температури порушується функція мітохондрій із розвитком тотального внутрішньоклітинного енергодефіциту, що, зі свого боку, призводить до порушення ферментативних реакцій, що насамперед відповідають за підтримку внутрішньоклітинного електролітного гомеостазу, і, як результат, порушується формування мембранного потенціалу і функції клітин. Даний цитотоксичний ефект надмірно підвищеної температури поширюється практично на всі органи і тканини в разі наявності всіх гіпертермічних синдромів. Дегідратація, метаболічний ацидоз, місцева гіпоксія посилюють гіпертермічні пошкодження тканин [7].

ТІ в результаті фізичного навантаження супроводжується тяжким метаболічним лактатацидозом, гіпоксією, гіперкаліємією в результаті роботи м'язів і можливого рабдоміолізу на фоні більш-менш нормального волемічного статусу [8].

Енергетичним субстратом для роботи смугастої мускулатури є розпад АТФ з утворенням АДФ і неорганічного фосфату. Ресинтез АТФ забезпечується трансфосфорилуванням АДФ із креатинфосфатом за участі ферменту креатинкінази. Даний шлях ресинтезу АТФ є надзвичайно швидким і максимально ефективним — за рахунок кожної молекули креатинфосфату утворюється одна молекула АТФ. Тому практично неможливо визначити зниження АТФ і підвищення АДФ. Деяка кількість АТФ може ресинтезуватись у результаті аденілаткіназної (міокіназної) реакції: $2\text{АДФ} = \text{АТФ} + \text{АМФ}$.

За роботи помірної інтенсивності смугаста мускулатура може покривати свої енергетичні затрати за рахунок аеробного гліколізу. Однак за умов великих навантажень, коли можливість надходження кисню відстає від потреб, м'язи змушені використовувати анаеробний гліколіз, швидкість якого збільшується в сотні разів з утворенням великої кількості молочної кислоти, та її рівень може підвищуватись до 1–1,2 г/кг і вище. Зазвичай молочна кислота надходить у печінку і метаболізує до піровиноградної кислоти (ПВК) у циклі глюконеогенезу. ПВК метаболізує до ацетил-КоА, що включається в цикл трикарбонових кислот. В умовах надмірного фізичного навантаження печінка не спроможна метаболізувати весь лактат до ПВК, і тому створюються умови для розвитку декомпенсованого метаболічного лактатацидозу з розвитком гіперкаліємії за рахунок виходу калію з м'язових клітин.

На сьогодні відомо, що в спортсменів під час марафонського бігу розвиваються вищеперераховані порушення метаболізму, а також різні порушення з боку імунної системи і ШКТ. Порушення з боку ШКТ зу-

мовлюються перерозподілом кровотоку зі зменшенням кровопостачання слизової оболонки ШКТ майже на 80 %, із розвитком ішемії кишечника, спазму ниркових судин і збільшенням кровопостачання працюючих м'язів. Ішемія кишечника призводить до підвищення проникності слизової оболонки для патогенної мікрофлори і продуктів її метаболізму, що супроводжується транслокацією патогенної грамнегативної мікрофлори в порталний, а потім у системний кровотік із розвитком септицемії і надмірної системної запальної реакції. Клінічними проявами пошкодження ШКТ під час надмірного фізичного навантаження є діарея, нудота, блювання, шлунково-кишкова кровотеча, спазм кишечника, які є результатом транслокації ендотоксину грамнегативних бактерій через слизову оболонку кишечника з пригніченням протизапальної реакції організму і продукцією ендогенних пірогенів [9–13].

У формування гіпертермії в разі надмірного фізичного навантаження, крім надлишкової продукції теплової енергії працюючими м'язами, роблять свій внесок і ендогенні пірогени. І це все відбувається на фоні лактатацидозу і гіперкаліємії.

Пригнічення імункомпетентних клітин та їх функцій, пригнічення клітинного імунітету, транслокація ендотоксинів, пригнічення продукції антиліпополісахаридних антигін, підвищення макрофагальної активності призводять до пошкодження м'язів, підвищення концентрації циркулюючих прозапальних і пірогенних цитокінів. У тому числі надмірне фізичне навантаження може призводити до розвитку ендотоксемії, гіпертермії та можливого теплового інсульту.

На сьогодні встановлено, що важливу роль у формуванні ТІ навантаження відіграють гіпертермія, септицемія, термічні і судинні ушкодження центральної нервової системи, серцево-судинна недостатність [7]. Існує думка, що гіпертермія запускає, а ендотоксемія формує ТІ навантаження. Ендотоксемія формує системну запальну відповідь організму, що може призвести до синдрому внутрішньосудинного згортання крові в різних органах, некрозу і смерті клітин із розвитком синдрому поліорганної недостатності [14].

Дегенерація і некроз м'язів є результатом прямої пошкоджуючої дії високої температури. Більш тяжке пошкодження м'язів зумовлюється місцевим підвищенням температури, гіпоксією, метаболічним ацидозом, тяжким рабдоміолізом зі значним підвищенням м'язових ферментів — креатинфосфокінази.

У разі теплового інсульту навантаження серцевий викид зазвичай високий і сприяє збільшенню пошкодження. Підвищене потовиділення, що становить під час ТІ 1,5–2,0 л/год, зумовлює розвиток гіпотонічної дегідратації. Низький судинний тонус посилює клінічні прояви дегідратації. Артеріальна гіпотензія може бути результатом суттєвого зниження серцевого викиду в результаті температурно індукованих крововиливів або некрозів міокарда з розвитком серцевої недостатності. Посмертно знаходять фокальний міоцитоліз, міокардальний некроз і геморагії в субепікардальному, інтрамуральному, субендокардальному або інтравальвулярному просторах.

Пряма дія підвищеної температури на головний і спинний мозок швидко викликає смерть клітин, набряк мозку і локальні крововиливи. Це може призвести до порушень свідомості і коми (майже завжди ці зміни супроводжують всі гіпертермічні синдроми). Судоми можуть виникати вторинно після розвитку набряку мозку і геморагій. Особливо чутливі до токсичної дії високої температури клітини Пуркінє мозочка. Тому їх пошкодження може гостро проявлятися атаксією, дизметрією, дизартрією. Ці симптоми можуть зберігатися в пацієнтів, які вижили після перенесеного теплового інсульту навантаження. Визначаються підвищена концентрація білка, ксантохромія, невеликий лімфоцитарний плейоцитоз. Ті, хто вижив після тяжкого теплового інсульту навантаження, можуть мати катаракту як результат дегідратації.

Пошкодження нирок спостерігаються майже у всіх пацієнтів із ТІ. Причини пошкодження нирок: дегідратація, артеріальна гіпотензія і рабдоміоліз. У пацієнтів із ТІ навантаження гостра ниркова недостатність розвивається в 35 % випадків (із класичним ТІ — у 5 % пацієнтів). Розвивається гострий тубулярний некроз у результаті дегідратації, пігментного навантаження й уратної нефропатії. Лабораторні зрушення включають: низьку осмолярність плазми, гіперкаліємію, гіпокальціємію, високий рівень креатинфосфокінази (більше 10 тис. ОД/л), помірну протеїнурію, наявність осаду і жирових крапель у сечі.

Можливий розвиток ішемічних виразок слизової оболонки ШКТ за рахунок прямої термотоксичної дії і гіпоперфузії слизової оболонки з розвитком кровотеч. Особливо чутлива до температурних пошкоджень печінка. Некроз гепатоцитів і холестаза досягають свого максимуму на 2–3-й день після ТІ навантаження і в 5–10 % можуть бути причиною смерті.

Вміст лейкоцитів підвищується за рахунок збільшення концентрації в крові катехоламінів і згущення крові. Часто спостерігаються анемія і геморагічний діатез, які можуть бути результатом: прямої теплової інактивації тромбоцитів і факторів згортання крові; зниження синтезу факторів згортання крові в печінці; зниження вмісту тромбоцитів і мегакаріоцитів за рахунок розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Результати стерильної пункції свідчать про селективний пригнічуючий вплив ТІ навантаження на мегакаріоцитарний росток кісткового мозку. Рівень мегакаріоцитів зменшується на 50 %, а мегакаріоцити в пацієнтів, які вижили, виглядають морфологічно неповноцінними.

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові виявився на 2-гу — 3-тю добу в більшості випадків гіпертермії, які закінчилися смертю, і запускається згортанням крові після пошкодження ендотеліоцитів, які дуже чутливі до надлишкового тепла. У результаті синдрому внутрішньосудинного згортання крові одночасно пошкоджуються серце, центральна нервова система, легені, ШКТ, печінка, нирки.

В тяжких випадках розвивається гіпоглікемія, що призводить до метаболічного виснаження організму. У разі середньої тяжкості можуть спостерігатись гіперглікемія і підвищення рівня кортизолу. Незважаючи на те, що під час гістологічного дослідження наднирників часто рееструються перикортикальні крововиливи, у пацієнтів, які вижили, спостерігається мінімальна адреналова дисфункція. Рівні соматотропного гормона й альдостерону різко підвищуються в разі тяжкого ТІ навантаження для збереження об'єму циркулюючої крові.

Гіпертермія викликає швидкі порушення обміну калію, натрію, фосфору і кальцію. У разі ТІ навантаження за рахунок потовиділення можливі суттєві втрати організмом калію з розвитком гіпокаліємії і гіпокальціємії. Однак у разі суттєвого пошкодження клітин може спостерігатись вкрай висока гіперкаліємія. У разі наявності рабдоміолізу рівень фосфору може знижуватись нижче 1 мг/дл. Рівень кальцію може знижуватись на 2-гу — 3-тю добу після пошкодження клітин за рахунок внутрішньоклітинного накопичення.

У хворих із тяжкими пошкодженнями тканин на 2–3-й тиждень може спостерігатись рикошетна гіперкальціємія за рахунок підвищення концентрації паратиреоїдного гормону.

Пряме температурне пошкодження ендотелію судин легень може призвести до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому. У результаті цього, а також у результаті пошкодження міокарда може розвинути набряк легень. Підвищена потреба в кисні і метаболічний ацидоз часто викликають респіраторний алкалоз. Однак більш характерним для ТІ навантаження є метаболічний ацидоз.

ТІ легко діагностується за допомогою збору анамнезу й огляду пацієнта, а діагноз остаточно встановлюється після реєстрації температури в прямій кишці вище 40 °С. Додаткові діагностичні критерії, що варто враховувати, включають тяжкі порушення свідомості або кому і високі рівні в крові креатинфосфокінази.

Первинна терапія насамперед повинна включати:

- зовнішнє охолодження і пригнічення термогенезу. Методи охолодження передбачають переміщення потерпілого в тінь на холодну поверхню, роздягання, обливання шкіри водою з температурою 15 °С, охолодження за допомогою вентилятора або транспортування потерпілого на відкритому транспорті. Методи зовнішнього охолодження вважаються досить ефективними. Якщо температура тіла знижується швидко, то летальність може бути знижена до 11 % [15]. До ускладнень гіпертермії в результаті ТІ навантаження належать: аритмії, метаболічний ацидоз, серцева недостатність;

- суправентрикулярна тахікардія зазвичай не потребує лікування, тому що є адаптаційною реакцією, направленою на відновлення нормальної температури і метаболізму;

- препарати дигіталісу повинні бути виключені в пацієнтів із ТІ навантаження, тому що збільшують ймовірність розвитку критичної гіперкаліємії;

- артеріальна гіпотензія повинна лікуватись спочатку інфузією ізотонічного розчину натрію хлориду, а за потреби — ізопротеренолом (бета-адреноміметиком);

- допамінергічні й альфа-адренергічні агоністи не повинні використовуватись, тому що вони викликають периферичну вазоконстрикцію і, таким чином, зменшують тепловіддачу;

- поповнення судинного об'єму декстранами протипоказане, оскільки останні справляють антикоагулянтний ефект;

- бажано гемодинаміку контролювати інвазивними методами. У пацієнтів із ТІ швидко розвивається зниження тону периферичних судин, що зумовлене дегідратацією, порушеннями функцій серця, із високим ризиком розвитку застійної серцевої недостатності і ниркової недостатності;

- судоми, які часто спостерігаються в пацієнтів із ТІ, успішно лікуються діазепамом;

- необхідно контролювати газовий склад крові. Підвищення температури тіла на 1 °С вище 37 °С супроводжується підвищенням парціального напруження кисню на 7,2 %, рСО₂ — на 4,4 % і зниженням рН на 0,015. Тому хворим показана інгаляція 100% кисню;

- для корекції метаболічного ацидозу може бути використана інфузія бікарбонату натрію в початковій дозі 30 г (приблизно 700 мл 4,2% розчину натрію бікарбонату).

Лікування ускладнень гіпертермії передбачає такі заходи:

- хворі, які перебувають у коматозному стані, повинні бути інтубовані для профілактики аспірації. Для контролю сечовиділення необхідно катетеризувати сечовий міхур. Пацієнтам рутинно вводиться 1–2 мг/кг розчину маніту впродовж 15–20 хвилин із метою стимуляції діурезу і лікування набряку мозку. Продовжують стимуляцію діурезу дрібними дозами фуросеміду;

- у всіх пацієнтів із гіпертермією повинен монітуватись рівень калію. У разі гіперкаліємії застосовують полістеролсульфонати;

- середня і тяжка печінкова недостатність є звичайною ознакою ТІ і в комбінації з нирковою недостатністю може обмежувати застосування лікувальних препаратів;

- для запобігання шлунково-кишкової кровотечі показане застосування Н₂-блокаторів;

- синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові підвищує летальність, тому вміст тромбоцитів і коагулограма повинні ретельно контролюватись;

- рутинне застосування глюкокортикоїдів й антибіотиків не рекомендується.

Таким чином, у даному клінічному випадку основним пусковим моментом розвитку критичного термінального стану пацієнта слід вважати надмірне фізичне навантаження в умовах високої температури повітря навколишнього середовища, що призвело до необоротних критичних розладів метаболізму та подальшої смерті.

Список літератури

1. Marathons in history with > 30,000 finishers. AIMS: World Running. Association of International Marathons and Distance Races. 11 July 2016. Retrieved 21 March 2017.
2. 2015 Running USA Annual Marathon Report. RunningUSA.org. Running USA. 25 May 2016. Retrieved 21 March 2017.
3. Waite O., Smith A., Madge L., Spring H., Noret N. Sudden cardiac death in marathons: a systematic review. *The Physician and Sportsmedicine*. 2016. 44(1). 79-84. doi: 10.1080/00913847.2016.1135036.
4. Dayer M.J., Green I. Mortality during marathons: a narrative review of the literature. *BMJ Open Sport Exerc. Med*. 2019. 5(1). e000555. doi: 10.1136/bmjsem-2019-000555.
5. Final report of heatstroke study Japanese Association for Acute Medicine. 2014. 25. 846-862.
6. Wang Y., Bobb J.F., Papi B., Wang Y., Kosheleva A., Di Q., Schwartz J.D., Dominici F. Heat stroke admissions during heat waves in 1,916 US counties for the period from 1999 to 2010 and their effect modifiers. *Environ Health*. 2016. 15. 83.
7. Lim C.L. Look beyond Thermoregulation and Hydration in the Diagnosis of Heat Stroke. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2016 Dec. 48(12). 2583.
8. Clarkson P.M. Exertional rhabdomyolysis and acute renal failure in marathon runners. *Sports Med*. 2007. 37(4-5). 361-363. doi: 10.2165/00007256-200737040-00022.
9. Simons S.M., Kennedy R.G. Gastrointestinal problems in runners. *Curr. Sports Med. Rep*. 2004. 3(2). 112-116. doi: 10.1249/00149619-200404000-00011.
10. Gil S.M., Yazaki E., Evans D.F. Aetiology of running-related gastrointestinal dysfunction. How far is the finishing line? *Sports Med*. 1998. 26(6). 365-378. doi: 10.2165/00007256-199826060-00001.
11. Pals K.L., Chang R.T., Ryan A.J., Gisolfi C.V. Effect of running intensity on intestinal permeability. *J. Appl. Physiol*. 1985. 1997. 82(2). 571-576. doi: 10.1152/jappl.1997.82.2.571.
12. Oktedalen O., Lunde O.C., Opstad P.K., Aabakken L., Kvernebo K. Changes in the gastrointestinal mucosa after long-distance running. *Scand. J. Gastroenterol*. 1992. 27(4). 270-274. doi: 10.3109/00365529209000073.
13. Deitch E.A. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? *Surgery*. 2002. 131(3). 241-244. doi: 10.1067/msy.2002.116408.
14. Toru Hifumi, Yutaka Kondo, Keiki Shimizu, Yasufumi Miyake. Heat stroke. *J. Intensive Care*. 2018. 6. 30.
15. Lim C.L., Mackinnon L.T. The roles of exercise-induced immune system disturbances in the pathology of heat stroke: the dual pathway model of heat stroke. *Sports Med*. 2006. 36(1). 39-64.

Отримано/Received 10.01.2021

Рецензовано/Revised 20.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.02.2021 ■

O.A. Loskutov, M.V. Bondar, A.M. Druzhyna, S.R. Maruniak, V.H. Kolesnykov
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Heat stroke in strenuous exercises: a clinical case

Abstract. According to the Association of International Marathons and Distance Races, more than 800 marathons are held annually in the world, but excessive physical activity during marathon races involves significant health risks. We would like to bring to your attention a case history of heat stroke in a young athlete during the half-marathon running, which manifested itself by heat damage to vascular endothelium of almost all or-

gans, rapid development of disseminated intravascular coagulopathy, consumption coagulopathy, hyperfibrinolysis, multiple organ dysfunction syndrome involving the heart, lungs, liver, kidneys, gastrointestinal tract, brain, and bone marrow, which ended in death.

Keywords: heat stroke; marathon; metabolic disorders; hyperthermia

УДК 616-01;616-71

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230662>

Недашківський С.М., Галушко О.А., Дзюба Д.О.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Ризики анестезіологічного забезпечення при лапароскопічних втручаннях на черевній порожнині

Резюме. Лапароскопічні хірургічні технології при операціях на черевній порожнині з кожним роком змінюють свої позиції, особливо при планових хірургічних втручаннях, зменшують травматизацію пацієнта та термін його перебування у стаціонарі. Але техніка лапароскопічних втручання передбачає не фізіологічне для пацієнта положення на операційному столі (особливо при тривалих операціях), використання пневмоперитонеуму із залученням вуглекислого газу. Пневмоперитонеум створює підвищений тиск на діафрагму, порушує венозне повернення крові та може створити інші неприємні ситуації. Абсолютного протипоказання до лапароскопічної хірургії немає, хоча нам слід передбачати можливі проблеми при таких станах, як ожиріння, вагітність та попередні операції на черевній порожнині. Метою застосування лапароскопічної техніки є зменшення травматизації хірургічного втручання, а неправильна оцінка її можливостей у пацієнтів високого ризику може призвести до серйозних ускладнень. Анестезіологам слід ретельно враховувати всі ризики, що супроводжують лапароскопічну техніку, взаємодіяти з хірургами для зменшення ризику ускладнень, постійно моніторувати стан хворого та обирати сучасні методи анестезії. Мета цієї роботи — узагальнити найкращі наявні докази та усталену практику щодо періопераційного лікування при лапароскопічних втручаннях на черевній порожнині.

Ключові слова: лапароскопія; пневмоперитонеум; моніторинг пацієнта; сучасні методики анестезії

Вступ

За останні кілька років у країнах із розвиненою медициною значно зросла кількість оперативних втручання на черевній порожнині з використанням лапароскопічних технологій. Ця тенденція не обійшла й Україну. Зацікавленість цим методом з'явилася в 1987 р., коли французький хірург Phillipe Mouret успішно провів першу лапароскопічну холецистектомію. Зацікавленість лапароскопічними операціями на черевній порожнині та їх поширення зумовлені певними їх перевагами порівняно з відкритими лапаротомічними втручаннями. Значна частка ускладнень після традиційних операцій безпосередньо пов'язана з операційним доступом: нагноєння ран, евентерація, утворення післяопераційних гриж, лігатурних нориць тощо. Після тривалих об'ємних операцій на органах черевної порожнини пацієнти зазвичай дотримуються ліжкового режиму протягом 2–3 діб, що загрожує

розвитком загальних ускладнень, як-от: гіпостатична пневмонія, тромбоемболії, спайкова непрохідність. Окрема проблема — косметичні наслідки розрізів шкіри й тканин.

Після лапароскопічних операцій ці всі ускладнення значно менші, застосовується активний режим відновлення, післяопераційний період істотно коротший, хворі раніше переходять до природного режиму харчування, значно зменшується тривалість перебування пацієнта в лікарні [6]. Ці безперечні переваги лапароскопічних технологій стали причиною їх використання в інших хірургічних спеціальностях гінекологами, урологами, проктологами, онкологами тощо. Крім того, лапароскопічні технології застосовуються для діагностики пошкодження органів черевної порожнини (лапароскопія) та дедалі ширше при ургентних операціях на органах черевної порожнини [7]. Розвиток техніки лапароскопічної хірургії, направленої на зменшення

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

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

Для кореспонденції: Недашківський С.М., доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: sergned@ukr.net

For correspondence: Nedashkivskiy S., Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: sergned@ukr.net

травматизації при оперативному втручанні, насамперед використання однопортової лапароскопії (якщо немає протипоказань), порівняно з традиційним чотирипортовим доступом сприяє швидкій активізації пацієнтів і дозволяє провести оперативне втручання у клініках хірургії одного дня [5].

Згідно зі статистичними даними [1], в Україні лапароскопічні операції проводяться при таких захворюваннях:

- гострий деструктивний холецистит — 71,7 %;
- гострий апендицит — 17,1 %;
- гострий панкреатит — 3,6 %;
- перфоративна виразка шлунка та дванадцятипалої кишки — 2,9 %;
- травма живота — 2,9 %;
- гостра спайкова тонкокишкова непрохідність — 1,5 %.

Із року в рік ця тенденція зростає, і, відповідно, на сьогодні, на нашу думку, кількість їх значно збільшилася порівняно з 2016 р.

Але для того, щоб досконало володіти технікою лапароскопічних операцій, потрібно кропіткє навчання. Неможливе самостійне засвоєння лапароскопічних технологій молодими хірургами лише за книгами та відеофільмами, що може призвести до грубих помилок і небажаних наслідків. Навчання початківців повинно проходити у великих спеціалізованих клініках під керівництвом досвідчених спеціалістів або при проходженні циклів підвищення кваліфікації на базах закладів післядипломної освіти. Відпрацювання техніки лапароскопічних маніпуляцій повинно починатися на спеціальних тренажерах та муляжах [6].

Набутий досвід використання лапароскопічної техніки при операціях на черевній порожнині показав, що ця технологія не ідеальна й існують прикрі ускладнення, якщо не береться до уваги підбір хворих, яким проводяться ці втручання, хірурги недостатньо опанували лапароскопічну техніку, а анестезіологи можуть неуважно оцінювати вихідний стан пацієнта, зміни в показниках моніторингу та не зупиняють хірургів, коли слід вжити заходів, які можуть запобігти погіршенню стану хворого. Основні проблеми під час лапароскопічної операції виникають унаслідок впливу пневмоперитонеуму на серцево-судинну та легеневу системи, поглинання вуглекислого газу та потрапляння його внутрішньосудинно, емболії вен, ненавмисних травм внутрішньочеревних структур та ускладнень, пов'язаних із тривалим нефізіологічним розташуванням пацієнта на операційному столі [8].

Ризики та протипоказання для лапароскопічної хірургії

Ризики, пов'язані з лапароскопічною хірургією, можуть бути класифіковані як специфічні для пацієнта, хірургічні, позиційні або пов'язані зі зміненою фізіологією, вторинною до створення пневмоперитонеуму.

Лапароскопічну хірургію ніколи не слід сприймати як рутинну чи хірургію низького ризику, оскільки ускладнення, як правило, є більш підступними порівняно з традиційними, при операціях із відкритим до-

ступом. Нещодавній звіт Національного агентства з безпеки пацієнтів (NPSA) виявив 48 серйозних інцидентів після лапароскопічної операції за 7-річний період, включаючи 11 смертей, за результатами дійшли висновку, що всі стаціонари, де проводяться лапароскопічні оперативні втручання, повинні мати місцеві протоколи, щоб гарантувати, що персонал розпізнає і швидко відреагує на погіршення стану пацієнтів під час і після операції [11].

Що стосується конкретних пацієнтів, які готуються для лапароскопічного втручання на черевній порожнині, то протипоказаннями служать ішемічна хвороба серця з тяжким перебігом, хвороби серця, що супроводжуються недостатністю клапанів серця, унаслідок чого в пацієнта формується серцева недостатність (ІБ і вище), значні порушення функції нирок або суб- і декомпенсовані стадії респіраторних захворювань. Однак ризик для окремого пацієнта повинен бути збалансований між ризиками ускладнень внаслідок положення, тривалості, ступеня поглинання CO₂, фізіологічних ефектів карбоперитонеуму для конкретної лапароскопічної процедури та скороченого часу післяопераційного відновлення, який може переважати підвищений інтраопераційний ризик. До інших протипоказань відносять наявний підвищений внутрішньочерепний тиск та тяжку некореговану гіповолемію.

Що стосується пацієнтів з ожирінням (ІІІ ступеня і вище), оцінювати ризик слід у кожного конкретного пацієнта. З одного боку, пневмоперитонеум та положення Тренделенбурга можуть створювати для хворих передумови для суттєвих ускладнень, особливо при пролонгації операції, з іншого — досвід лапароскопічних втручань у клініках бариатричної хірургії показав зменшення короткочасної смертності порівняно з традиційними відкритими методами [11].

Фізіологічні ефекти, що відбуваються в пацієнтів під час лапароскопічних втручань

Фізіологічні зміни під час лапароскопічної операції відбуваються головним чином із двох причин: а) створення пневмоперитонеуму; б) положення пацієнта під час операції.

Негативні ефекти, що зумовлені пневмоперитонеумом (карбоперитонеумом)

Найчастіше для створення пневмоперитонеуму використовується вуглекислий газ (CO₂). Діоксид азоту та гелій були вивчені як альтернативи, але їх безпека потребує подальших досліджень. Індукований CO₂ пневмоперитонеум (карбоперитонеум) здійснює свої фізіологічні ефекти за допомогою двох різних механізмів:

а) механічних ефектів, пов'язаних із підвищенням внутрішньочеревного тиску;

б) хімічних ефектів CO₂, що використовується для інсуфляції.

Карбоперитонеум зумовлює підвищення внутрішньочеревного тиску з подальшим підняттям діафрагми. Це призводить до колапсу базальної легеневої

тканини, що в кінцевому підсумку спричиняє зниження функціональної залишкової ємності (FRC), невідповідність коефіцієнта вентиляції (V/Q), збільшення внутрішньолегенового шунтування крові, веде до гіпоксемії та збільшення альвеолярного артеріального градієнта кисню. Ці функціональні порушення можна частково компенсувати за рахунок збільшення частоти механічної вентиляції легень, позитивного тиску в кінці видиху (PEEP), а також збільшення частки вдихуваного кисню (FiO_2) під час лапароскопічної хірургії. Різні дослідження підтверджують, що PEEP 5 см водн.ст. слід вважати необхідним під час лапароскопічних операцій для зменшення можливого інтраопераційного ателектазу, спричиненого пневмоперитонеумом. Це збільшує FRC, тим самим покращуючи газообмін та оксигенацію.

Хімічні ефекти виникають при всмоктуванні CO_2 до судинного русла й реалізуються при значному підвищенні тиску внаслідок карбоперитонеуму. Більше властиві пацієнтам із значним ожирінням. Слід також визнати ризик потрапляння газу в судину або оточуючі тканини. Газові емболії можуть спричинити серйозний серцево-судинний колапс. Правильна візуалізація внутрішньочеревного вмісту потребує належного підняття передньої черевної стінки. Тиск у черевній порожнині може становити 15–20 мм рт.ст. Тому під час операції слід забезпечити глибоку м'язову релаксацію. Цей високий внутрішньочеревний тиск може призвести до гіперкарбії, тому ці пацієнти повинні перебувати під суворим контролем рівня $et-CO_2$. Будь-яке підвищення рівня $et-CO_2$ слід контролювати шляхом десуфляції живота та введення пацієнта в зворотне положення Тренделенбурга. За можливості, корисним буде періодичне визначення газів крові, щоб контролювати концентрацію CO_2 . Бажано підтримувати внутрішньочеревний тиск на рівні 12–15 мм рт.ст. Ожиріння є незалежним фактором ризику тромбозу глибоких вен після операції, і тому доцільно застосовувати компресійний пневматичний пристрій разом із призначенням профілактичних доз низькомолекулярних гепаринів пацієнту, якщо до цього немає протипоказань. Зміни в диханні відбуваються також через позицію Тренделенбурга. При цьому діафрагмальна екскурсія обмежена, що призводить до підвищення внутрішньогрудного тиску, знижується легеневий комплаєнс та поглиблюються ті зміни у функціонуванні дихальної системи, що характерні для наявного пневмоперитонеуму.

Спланхнічні ефекти

Приплив крові до нирок та печінки суттєво порушується із збільшенням внутрішньочеревного тиску, і це повинно бути ретельно розглянуте в пацієнтів із наявними захворюваннями при визначенні придатності до лапароскопічної операції.

Постійний внутрішньочеревний тиск (intra-abdominal pressure, IAP) понад 20 мм рт.ст. спричиняє зменшення кровотоку слизової оболонки брижі та шлунково-кишкового тракту до 40 % при прогресуючому ацидозі тканин, що розвивається в міру підвищення тиску.

Ниркові ефекти пневмоперитонеуму є значними, і підвищений показник IAP визнаний незалежною причиною гострої травми нирок. IAP 20 мм рт.ст. зменшить швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) на ~ 25 %. Вважається, що механізмом цього є порушення градієнта ниркової перфузії, що є вторинним до поєданого ефекту зменшення ниркового аферентного потоку через порушення серцевого викиду та зменшеного еферентного потоку через підвищений нирковий венозний тиск.

Серцево-судинні ефекти

Зі збільшенням IAP системний судинний опір підвищується за рахунок як механічного стиснення черевної аорти, так і вироблення нейрогуморальних факторів, таких як вазопресин, та активації системи ренін — ангіотензин — альдостерон. Стиснення нижньої порожнистої вени зменшує попереднє навантаження й може призвести до зменшення серцевого викиду та подальшого зниження артеріального тиску, особливо якщо пацієнт у стані гіповолемії. Ці ефекти посилюються внаслідок кефального зміщення діафрагми, що підвищує внутрішньогрудний тиск із подальшим обмеженням кровотоку через нижню порожнисту вену, та стиснення легеневої паренхіми, що збільшує легеневий судинний опір, додатково зменшуючи серцевий викид. Гіперкарбія, ацидоз, симпатична стимуляція внаслідок зменшення венозного повернення та вагусна стимуляція розтягуванням очеревини також порушують серцевий ритм. Гіперкарбія від помірного до тяжкого ступеня може призвести до передчасних скорочень шлуночків, шлуночкової тахікардії та навіть фібриляції шлуночків. Вагусна стимуляція також може викликати брадіаритмії. Цим наслідкам можна запобігти, мінімізуючи внутрішньочеревний тиск (не вище 12 мм рт.ст.) [9].

Зворотна позиція Тренделенбурга в пацієнта може також призвести до гіпотонії через зменшення попереднього навантаження за рахунок венозного переповнення нижніх кінцівок і малого таза, що, у свою чергу, посилюється зменшенням венозного повернення зі стегнових кісток внаслідок підвищеного IAP.

Неврологічні ефекти

Підвищений IAP спричиняє підвищення внутрішньомозкового тиску (ВМТ), обмежуючи мозковий венозний дренаж, як наслідок підвищення внутрішньогрудного тиску. У той час як клінічні дослідження припускають, що церебральний перфузійний тиск підтримується за рахунок підвищення середнього артеріального тиску, що виникає при підвищеному внутрішньогрудному тиску, збільшення ВМТ може призвести до набряку мозку. Це сприяє тимчасовій неврологічній дисфункції, яку пацієнти часто відчувають під час виходу з тривалих лапароскопічних процедур, особливо тих, що вимагають тривалих періодів крутого позиціонування Тренделенбурга.

Позиціонування пацієнта на операційному столі

Часто хірурги просять надати пацієнтові таке положення, яке покращувало б візуалізацію під час втручання. Але ці побажання реалізуються або знаходженням пацієнта в крайньому положенні Тренделенбурга (іноді так само в зворотному положенні Тренделенбурга), або перебуванням пацієнта в даній позиції тривалий час. Інший варіант — перебування пацієнта в положенні на боці при урологічних втручаннях на нирці або на сечоводі. Екстремальні положення пацієнта загрожують зміщенням на операційному столі (особливо хворих зі значною масою тіла) аж до падіння з операційного столу при нахилі стола вбік у горизонтальній площині. Тому слід приділити пильну увагу, щоб забезпечити надійне розташування і фіксацію пацієнта, визначити вразливі точки тиску на м'які тканини протягом усієї процедури.

Тривале круте положення Тренделенбурга збільшує ризик набряку мозку, на додаток до ризику, пов'язаного з пневмоперитонеумом та набряком верхніх дихальних шляхів, який може проявитися стридорозним диханням після екстубації. Функціональна залишкова ємність та невідповідність вентиляції та перфузії (V/Q) погіршуються, і при кефальному русі легенів трахеальна трубка може мігрувати в один із головних бронхів.

Одним із рідкісних, але серйозних ускладнень при тривалому хірургічному втручання, особливо при перебуванні хворого у крутому положенні Тренделенбурга, є компартмент-синдром нижніх кінцівок, викликаний поєднанням порушення артеріальної перфузії піднятих нижніх кінцівок, здавлення венозних судин опорами нижніх кінцівок та зменшення венозного відтоку зі стегнових кісток завдяки пневмоперитонеуму. У результаті виникнення компартмент-синдрому нижніх кінцівок після операції спостерігається виражений біль у ногах, іноді це супроводжується рабдоміолізом та гострою нирковою недостатністю внаслідок виходу в кровотік вільного міоглобіну й блокади ниркових каналців у результаті міоглобінурійного нефрозу. Це призводить до суттєвого збільшення захворюваності та смертності.

Фактори ризику цих ускладнень включають хірургічне втручання тривалістю понад 4 години, наявність у пацієнта нижніх кінцівок із розвиненими м'язами, ожиріння, захворювання периферичних судин, гіпотонію та круте положення Тренделенбурга. Ризики можна зменшити, використовуючи під час втручання компресійні панчохи, регулярно рухаючи ногами пацієнта під час операції та використовуючи м'які підкладки для опори під щиколотки замість опор під литки/коліна (стремена Ллойда — Девіса). При тривалій хірургічній операції пацієнта повертають у горизонтальне положення принаймні кожні 2 год, а нижні кінцівки масажують протягом 5–10 хв, перш ніж знову повернути хворого у зручне для хірургів положення. Пульсоксиметр також розміщують на великому пальці ноги протягом операції, щоб оцінити адекватність пульсуючого потоку до дистальних ділянок нижніх кінцівок.

Ще одним варіантом порушення кровотоку в нижніх кінцівках є так званий well leg compartment syndrome — порушення перфузії у здоровій нозі, при літотомічному положенні пацієнта. Причини розвитку — тривале нерухоме положення кінцівки, особливо коли існують фактори її стискання та порушення кровотоку аналогічно до такого при компартмент-синдромі нижніх кінцівок. Проявляється після операції при пробудженні хворого болем у нозі, іноді дуже інтенсивним, набряком, занімінням, у крайніх випадках можуть виявлятися дільниці м'язового затвердіння як при синдромі позиційного стиснення тканин. Профілактика розвитку цього ускладнення така ж сама, як і для компартмент-синдрому нижніх кінцівок.

Хірургічні ризики

Введення великих троакарів у черевну порожнину, часто без прямої візуалізації, може стати причиною травматизації внутрішніх органів, кишечника, сечового міхура, великих і дрібних судин, заочеревинного простору тощо. Хоча травма судин у межах пневмоперитонеуму, як правило, виявляється негайно, тампонада вен може мати місце при пневмоперитонеумі, маскуючи видимі кровотечу. Крім того, заочеревинні гематоми часто є підступними, діагностика може бути відкладена до післяопераційного періоду, що призведе до значних кровотеч.

Особливості проведення анестезії

Усім пацієнтам для проведення лапароскопічної хірургічної операції слід пройти повне обстеження перед операцією, особливо тим, у кого підвищений ризик ускладнень унаслідок пневмоперитонеуму, позиції операційного столу. Пацієнту слід повідомити, що враховується ймовірність переходу на відкриту лапаротомію, та дати докладну інформацію щодо запланованого методу знеболювання. Пацієнти з хронічними захворюваннями серцево-судинної та дихальної системи мають отримати консультацію відповідно кардіолога та пульмонолога (або інших фахівців у разі наявності патології інших органів).

Моніторинг. Операції з використанням лапароскопічної техніки можуть тривати кілька годин, із значними фізіологічними порушеннями в пацієнта та обмеженим доступом після початку операції. Вплив пневмоперитонеуму на дихальну систему можна оцінити за допомогою капнографії та пульсоксиметрії, що підтверджується інформацією, наявною на сучасних наркозних апаратах: це піковий тиск та тиск плато в дихальних шляхах, доставлений дихальний об'єм і спостереження за динамічними петлями об'ємного потоку.

Більшість анестезіологів виступають за використання інвазивного артеріального моніторингу під час тривалої операції, особливо в пацієнтів із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи. Однак точна оцінка попереднього навантаження є досить складною через вплив підвищеного IAP і надалі внутрішньогрудного тиску на тиск наповнення серця. Отже, показники попереднього навантаження на

основі тиску, такі як центральний венозний тиск, можуть вводити в оману, тоді слід користуватися апаратурою, що дозволяє в режимі online визначати ударний об'єм, серцевий викид та інші показники, які можуть стати корисними для контролю функції серця. Для цього можливе залучення комерційно доступних малоінвазивних пристроїв, таких як езофагеальний доплерівський монітор (ODM™) або монітор серцевого викиду на основі розведення літію (LiDCO™), які можуть забезпечити більш точні оцінки попереднього навантаження при подібних ситуаціях. Гемодинамічну нестабільність найкраще лікувати шляхом оптимізації попереднього навантаження рідиною та розумного використання вазоактивних препаратів. Оскільки систолічний артеріальний тиск зазвичай підвищується під дією стискаючого ефекту підвищеного ІАП на черевну аорту, інотропні препарати, наприклад ефедрин, часто ефективніші, ніж вазопресори, такі як метарамінол.

Інфузійна підтримка. У пацієнтів високого анестезіологічного та хірургічного ризику, які готуються до планових оперативних втручань, волемічний стан важливо почати коригувати ще в передопераційному періоді. Оскільки внаслідок запальних процесів у черевній порожнині (наприклад, холецистит) більшість хворих перебуває у стані гіповолемії, найбільш фізіологічним способом покращення волемічного стану є прийом рідини ентеральним шляхом. У разі труднощів із цим способом поновлення волемії призначаються інфузійні середники. Перевага надається збалансованим сольовим розчинам. Чим краще підготовлений пацієнт до оперативного втручання, тим менше слід очікувати ускладнень, пов'язаних із гіповолемією, особливо в тих ситуаціях, коли операція супроводжується крововтратою. Багатоцентрові рандомізовані дослідження [8] показали, що під час лапароскопічних втручань на черевній порожнині в пацієнтів підвищеного ризику слід застосовувати тактику нульового періопераційного балансу. У разі використання моніторів із можливістю визначення ударного об'єму, серцевого викиду, серцевого індексу інфузійні середники призначаються за результатами моніторингу, але вони близькі до тих, що отримали пацієнти, яким застосовувався режим інтраопераційної еуволемії. Об'єм середників становив близько 10 мл/кг/год. Використовувався розчин Рінгера лактатний, за необхідності долучалися гідроксипропілкетилбромаміди. Діурез бажано підтримувати в середньому 1 мл/кг/год. Якщо на лапароскопічну операцію тривалістю не більше 1,5–2 год ідуть пацієнти без значущих супутніх захворювань (II ASA), то перевага надається ліберальному режиму інфузійної терапії (близько 15–20 мл/кг/год кристалоїдів). Досліджено, що при такому режимі інфузії пацієнтів у післяопераційному періоді менше турбують головокружіння, нудота, поліпшуються відновлення й загальне самопочуття [8].

Дихальні шляхи і вентиляція. Якщо під час наркозу передбачається застосування ШВЛ, то пацієнт має бути заінтубований. Досі точаться дискусії щодо застосування ендотрахеальної трубки чи ларингеальної маски. Справа в тому, що знаходження ларингеальної маски в гортаноглотці має певні часові обмеження,

і в ситуації, коли її слід змінювати на ендотрахеальну трубку, це може призводити до додаткових ускладнень. Щоб зменшувати негативні ефекти карбоперитонеуму, хворий має бути добре релаксованим. ШВЛ проводиться під позитивним тиском на видиху. Ендотрахеальна трубка ні в якому разі не повинна бути меншого розміру, ніж це передбачено (за масою тіла і будовою гортаноглотки пацієнта). Разом із роздутою манжеткою герметичний дихальний контур захищає від аспірації шлункового вмісту й забезпечує оптимальний контроль CO_2 . Рекомендується мінімізувати вентиляцію респіратором перед інтубацією, щоб уникнути розтягування шлунка. Іноді може знадобитися введення назогастрального зонда для дефляції шлунка не тільки для поліпшення візуалізації хірурга, а й для уникнення травми шлунка при введенні троакара.

І пневмоперитонеум, і круте позиціонування Тренделенбурга утруднюють ефективну вентиляцію під час лапароскопічної операції. Традиційні способи, якщо вибирається режим роботи респіратора «за об'ємом», використовують постійний потік, щоб доставити заздалегідь заданий дихальний об'єм і забезпечити адекватний хвилинний об'єм, і можуть стати причиною підвищеного ризику баротравми та високого тиску в контурі, особливо в пацієнтів з ожирінням. Натомість використання методів, що регулюються не заданим об'ємом, а тиском, створюють вищі миттєві піки потоку, мінімізуючи пікові тиски, було показано, що вони забезпечують кращу альвеолярну доставку та оксигенацію в лапароскопічній хірургії для пацієнтів з ожирінням. Додавання титрованих рівнів РЕЕР може бути використане для мінімізації деєкрутації альвеол, але це слід застосовувати обережно, оскільки збільшення РЕЕР може додатково порушити серцевий викид на додаток до ефектів пневмоперитонеуму [11].

Премедикація та протиеметичні засоби. Основним завданням премедикації є усунення в пацієнта страху та тривоги перед плановим (ургентним) оперативним втручанням і знеболюванням. У разі планового втручання засоби для нормалізації сну призначаються за 1–1,5 години перед відходом до сну. Існує багато медикаментів, що є достатньо ефективними, але ми використовуємо віта-мелатонін у дозі 6 мг. За 1,5–2 год перед початком знеболювання з метою анксиолітичної дії рекомендується призначити мідазолам 5–10 мг (залежно від тривожності та маси тіла пацієнта). У разі ургентних операцій його можна призначити безпосередньо на операційному столі. Добре керований, має нетривалий період дії, практично не впливає на показники дихання та гемодинаміки. Єдина проблема з мідазоламом — його доступність в Україні. Звичайно, можуть бути вибрані й інші ефективні препарати залежно від протоколів у конкретній клініці.

При лапароскопічних втручаннях у значної частки пацієнтів післяопераційний перебіг ускладнюється випадками нудоти та блювання. Це іноді дуже турбує хворих, збільшує больові відчуття й може стати причиною подовження перебування у стаціонарі. Профілактика є важливою, особливо в пацієнтів з іншими факторами ризику. Із профілактичною антиеметичною метою ре-

комендують такі препарати, як ондансетрон, циклізин та дексаметазон, що здаються найбільш ефективними на додаток до загальних заходів, таких як дефляція шлунка, уникання відомих еметогенних препаратів, наприклад опіатів, та забезпечення якісної післяопераційної аналгезії.

Знеболювання

Основною перевагою лапароскопічної хірургії є зменшення тривалості післяопераційного відновлення та необхідність якісного знеболювання, що є важливим чинником для скорочення терміну перебування пацієнта в лікарні. За характером малоінвазивної хірургії біль у хворих часто короткий, але інтенсивний, і до 80 % пацієнтів потребують опіоїдного знеболювання на певному етапі оперативного втручання. Регіонарні методи, такі як субарахноїдальна, епідуральна анестезія та нещодавно розроблений TAP-блок черевної порожнини, все частіше застосовуються як опіатзберігаюча техніка, особливо в лапароскопічних методиках, де потрібні більші розрізи. Інфільтрація ран місцевим анестетиком корисна і зменшує післяопераційні потреби в опіатах. Дексаметазон, що має протинудотний ефект, також пропонується перед індукцією, щоб зменшити подальші потреби в опіатах, особливо в перші 2 год після лапароскопічної гістеректомії.

Переважає більшість методик знеболювання передбачає індукцію пацієнта в наркоз гіпнотиками (тіопентал натрію, пропофол) із подальшим підтриманням анестезії інгаляційними анестетиками (діазоту оксид, севофлуран, десфлуран, ізофлуран, комбінація діазоту оксиду з одним із галогенвмісних анестетиків) із використанням тотальної міоплегії та опіоїдів або підтримання анестезії постійною інфузією пропофолу через дозатор також у комбінації з опіоїдами і тотальною міоплегією. Глибока міорелаксація важлива для зменшення побічних дій пневмоперитонеуму.

Але використання поданих традиційних схем знеболювання пов'язане з можливістю ускладнень у хворого в післяопераційному періоді (виражений біль, що передбачає введення опіатів, та нудота/блювання, що виснажує пацієнта, посилює біль і іноді стає причиною збільшення часу перебування у стаціонарі). Для зменшення побічних ефектів і збільшення комфорту пацієнта в післяопераційному періоді були розроблені, пройшли вдале випробування й використовуються різні методики мультимодальної анестезії. Вони включають комбінацію традиційних схем із парацетамолом, нестероїдними протизапальними препаратами, місцевими анестетиками, що можуть використовуватися як нейроаксіально або регіонарно, так і інфільтраційно (знеболювання місця розрізу шкіри перед введенням порта) або інтраабдомінально після введення через порт. Активно впроваджується в/в введення лідокаїну, кетаміну, нефопаму через венозний катетер шляхом постійної інфузії дозатором.

Автори великого огляду про різні варіанти використання місцевої анестезії в комбінації із методиками загальної анестезії [9] наводять результати досліджень щодо ефективності цього поєднання.

Дослідження показали: при лапароскопічній холецистектомії (сім із восьми досліджень) місцеві анестетики, які вводяться в місця розрізу перед введенням лапароскопічних інструментів, забезпечують чудову аналгезію і значно зменшують кількість опіоїдів, що використовуються в післяопераційному періоді. Сім досліджень включали використаний бупівакаїн у дозах від 70 до 140 мг, і лише одне дослідження використовувало ропівакаїн 200 мг.

Метааналіз Бісгарда та співавт. щодо внутрішньоочеревинної місцевої анестезії порівняно з групою пацієнтів, яким вводилося плацебо, при лапароскопічній холецистектомії показав, що 15 із 24 рандомізованих досліджень довели значні переваги наведеної схеми знеболювання, тоді як решта 9 досліджень не мали ефекту. Крім того, в огляді Mitra та співавт. зазначено, що більші об'єми розчину для місцевої анестезії призводять до кращого контролю болю, ніж менші. Крім того, більш високі концентрації місцевого анестетика (0,25 або 0,5% ропівакаїн або бупівакаїн) можуть мати кращий знеболювальний ефект [9].

Спинальну анестезію слід розглядати щодо її потенційних переваг у лапароскопічній хірургії. До переваг цього виду знеболювання слід віднести те, що відразу після завершення операції хворі перебувають у свідомості, у них менше випадків нудоти і блювання, а також більш швидке відновлення порівняно з хворими, яким проводилася загальна анестезія. В Україні цей метод анестезії при лапароскопічних операціях на черевній порожнині доволі добре відпрацьований. Результати досліджень С.М. Бишовця [2, 3] (більше 300 хворих, які входили до дослідження) довели ефективність даного виду знеболювання навіть у хворих ASA III. Методика полягала в субарахноїдальному введенні бупівакаїну, бупренорфіну, у пневмоперитонеумі діазоту оксидом і зрошенні поверхні діафрагми спреєм лідокаїну через лапароскопічний порт. Суттєвих ускладнень не спостерігалось. Пневмоперитонеум діазоту оксидом створював умови, що запобігали ускладненням, притаманним карбоперитонеуму [4].

Метааналіз впливу **епідуральної анестезії** на функцію кишечника після лапароскопічної колоректальної хірургії виявив меншу потребу в препаратах для знеболювання, швидше поновлення функції кишечника в пацієнтів, але не показав перевагу в термінах перебування в лікарні [10].

Дослідження El-Dawlaty та співавт. показали, що двосторонній TAP-блок знижує потребу в опіоїдах протягом перших 24 годин після операції.

До концепції **малоопіоїдної мультимодальної анестезії** входить **в/в контрольоване введення лідокаїну**. Установлено, що інтраопераційна інфузія лідокаїну зменшує споживання опіоїдів, зменшує потребу в п/о введенні анальгетиків, прискорює поновлення функції кишечника при лапароскопічних операціях на черевній порожнині. Однак у дослідженні Wuethrich et al. не було різниці у споживанні опіоїдів, перебуванні в лікарні або в поновленні функції кишечника після лапароскопічної операції на нирках. Переваги внутрішньовенної інфузії лідокаїну також були відзначені

в амбулаторних лапароскопічних хворих. У них зменшувалося споживання опіоїдів, а також покращувалася якість післяопераційного періоду, не впливаючи на час виписки з відділення після анестезії [9].

Висновки

1. Знеболювання у хворих при лапароскопічних операціях на черевній порожнині може ускладнитися негативними ефектами пневмоперитонеуму, нефізіологічним положенням пацієнта на операційному столі, особливо при тривалих хірургічних втручаннях.

2. Анестезіологу слід уважно оцінювати ризик розвитку ускладнень у пацієнта, постійно контролювати його стан і, за можливості, запобігати можливим ризикам та проводити їх профілактику.

3. Застосування сучасних методик малоопіоїдної мультимодальної анестезії дозволяє зменшувати післяопераційний біль, уникати післяопераційної нудоти та блювання, раніше активізувати хворих та скорочувати час їх перебування у стаціонарі.

4. Успіх при лапароскопічних операціях та їх анестезіологічного супроводу досягається тільки злагодженою командною роботою, коли на короткий час можливо припинити операцію, вирівняти операційний стіл, провести інші профілактичні заходи для уникнення можливих ускладнень у пацієнта.

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

Список літератури

1. Білянський Л.С., Абу Шамсія Р.Н. Лапароскопічні втручання в ургентній абдомінальній хірургії. *Клінічна хірургія*. 2016. 8(892). 3-4.

2. Бишовець С.М. Поєднання субарахноїдальної блокади та термінальної анестезії діафрагми для знеболювання лапароскопічних операцій. *Збірник наукових праць НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2013. 10-14.

3. Бишовець С.М. Трикомпонентна місцева анестезія для знеболювання лапароскопічних втручань. *Український медичний часопис*. 2013. 146-150.

4. Бишовець С.М. Пневмоперитонеум для лапароскопії під регіонарною анестезією: закис азоту vs діоксид вуглецю. *Медицина невідкладних станів*. 2018. 2. 92-99.

5. Кравченко Б.С. Анотація до дис... д-ра філософії «Однопортова холецистектомія у хворих на хронічний калькульозний холецистит. Показання, технічні аспекти, прогнозування та профілактика ускладнень». *Запоріжжя*. 2020. 1-9.

6. Крижановський О.А., Шейко В.Д., Ситник Д.А., Должковий С.В. Базові лапароскопічні технології в хірургії. *Полтава*, 2020. 1-110.

7. Ткачук О.Л., Дзвонковський Т.М., Ткачук-Григорчук О.О. Досвід застосування малоінвазивних втручань в ургентній хірургії. *Шпитальна хірургія*. 2016. 3. 64-67.

8. Voldby A.W., Brandstrup B. Fluid therapy in the perioperative setting — a clinical review. *J. Intensive Care*. 2016. 4. 27.

9. Srivastava A., Niranjana A. Secrets of safe laparoscopic surgery: Anaesthetic and surgical considerations. *Journal of Minimal Access Surgery*. 2010 Oct-Dec. 6(4). 91-94.

10. Ortiz J., Rajagopalan S. A Review of Local Anesthetic Techniques for Analgesia After Laparoscopic Surgery. *J. Minim. Invasive Surg. Sci*. 2014. 3(2). 11-15.

11. Hayden P., Cowman S. FRCA, Anaesthesia for laparoscopic surgery. *Anaesthesia for laparoscopic surgery. Continuing Education in Anaesthesia. Critical Care & Pain j*. 2011. 11(5). 177-180.

Отримано/Received 04.01.2021

Рецензовано/Revised 16.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.01.2021 ■

S.M. Nedashkivskiy, O.A. Halushko, D.O. Dzuba
Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Risks of anaesthesia in laparoscopic interventions in the abdominal cavity

Abstract. Laparoscopic surgical technologies in abdominal surgeries strengthen their position every year, especially during planned surgeries, reduce the patient's trauma and length of stay in the hospital. However, the technique of laparoscopic interventions involves non-physiological position of the patient on the operating table (especially during long operations), the use of pneumoperitoneum with carbon dioxide. Pneumoperitoneum creates increased pressure on the diaphragm, disrupts venous return and can create other unpleasant situations. There is no absolute contraindication to laparoscopic surgery, although we should anticipate possible problems in conditions such as obesity, pregnancy and previous abdominal surgeries. In order

to reduce the trauma of surgery, laparoscopic techniques are used, and incorrect assessment of their capabilities in high-risk patients can lead to serious complications. Anaesthesiologists should carefully consider all the risks associated with laparoscopic technique, interact with surgeons to reduce the risk of complications, constantly monitor the patient's state and use modern approaches to the choice of anaesthesia. The purpose of this work is to summarize the best available evidence and established practice for perioperative management of patients with laparoscopic interventions in the abdominal cavity.

Keywords: laparoscopy; pneumoperitoneum; patient monitoring; modern methods of anaesthesia

УДК 616-089.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230663>Галушко О.А.¹, Кучинська І.А.^{1,2}, Бабак С.І.³, Юрків В.В.³, Антонюк Л.В.², Кушнір М.В.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна³КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Особливості інтенсивної терапії у хворих на діабетичний кетоацидоз у період пандемії COVID-19

Резюме. У статті аналізуються механізми розвитку та клінічні прояви діабетичного кетоацидозу (ДКА), надано програму інтенсивної терапії, обговорюються перспективи застосування інфузійних засобів на основі ксилітолу в лікуванні ДКА. Автори надали власний досвід застосування розчину з 5% вмістом ксилітолу. Було показано, що застосування ксилітолу дозволяє позитивно впливати на різні ланки патологічного процесу — від усунення дегідратації до корекції порушень кислотно-лужного стану. Автори також обговорюють причини виникнення тяжкого кетоацидозу у хворих на COVID-19 та наводять власний досвід лікування 14 пацієнтів із ДКА на фоні COVID-19.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетичний кетоацидоз; COVID-19; інтенсивна терапія

Вступ

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) — стан вираженої декомпенсації цукрового діабету (ЦД), обумовлений абсолютним дефіцитом інсуліну, підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, різким зниженням утилізації глюкози тканинами, активацією ліполізу та кетогенезу. ДКА характеризується класичною тріадою: гіперглікемія (або наявний діагноз діабету), метаболічний ацидоз та кетонемія [1]. Незважаючи на удосконалення методів лікування, рівень летальності пацієнтів із ДКА залишається все ще високим (до 5%), особливо в пацієнтів із тяжкими коморбідними станами та у хворих похилого віку [2].

Патогенетичні механізми

Внаслідок дії стресу, інфекції, недостатнього введення інсуліну відбувається різке збільшення концентрації глюкагону в крові (гормона — антагоніста інсуліну). Унаслідок цього різко посилюються процеси, що стимулюються глюкагоном: глікогеноліз та ліполіз. У результаті збільшується продукція глюкози. У той же час утилізація глюкози печінкою, м'язами та жировою тканиною за відсутності інсуліну різко знижується. Наслідком цих процесів стає виражена *гіперглікемія*.

Посилення розпаду ліпідів (ліполіз) призводить до різкого підвищення концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) у крові, які починають включатися в кетогенез [3]. При інсуліновій недостатності 80% енергії організм отримує шляхом окиснення жирних кислот, що призводить до накопичення побічних продуктів їх розпаду — кетонових тіл (ацетон, ацетооцтова та β -оксималяна кислоти). Порушується кислотно-лужна рівновага — виникає *метаболічний ацидоз (кетоацидоз)*.

Як гіперглікемія, так і висока циркулююча концентрація кетонових тіл призводять до осмотичного діурезу, що призводить до гіповолемії та подальшого зниження швидкості клубочкової фільтрації. Осмотичний діурез призводить до небезпечної для життя *дегідратації* [4]. На цьому фоні у хворих часто розвивається *гіпокаліємія* — один із важливих компонентів метаболічних порушень при діабетичному кетоацидозі.

Особливості виникнення кетоацидозу при COVID-19

У попередніх публікаціях ми вже обговорювали причини виникнення ДКА і більш тяжкий його перебіг у разі розвитку у хворого COVID-19 [5, 6]. Нагадаємо

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

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

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

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

основні фактори, що, на нашу думку, погіршують перебіг інфекційного захворювання у хворих на ЦД:

1. Особливості власне ЦД, взаємний вплив ЦД на COVID-19 і навпаки (пригнічення противірусної імунної відповіді, особливості вегетативної іннервації у хворих на ЦД, порушення функції підшлункової залози на фоні інфекції тощо).

2. Вплив окремих груп препаратів, що застосовують при лікуванні обох захворювань (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, глюкокортикостероїди, гідроксихлорохін та хлорохін, метформін, інгібітори SGLT-2 і багато інших).

3. Недоліки в організації лікування і догляду за пацієнтами (неправильна організація амбулаторного прийому, недостатнє і незбалансоване харчування, відсутність забезпеченості лікарськими засобами і діагностичним приладдям, недостатня комунікація з ендокринологом і сімейним лікарем, а в стаціонарі — відсутність вчасної консультації ендокринолога тощо) [6].

Усі ці фактори призводять до того, що наявний ДКА може ускладнювати перебіг COVID-19, погіршувати стан хворих та підвищувати летальність.

Клінічна картина

Пацієнти з ДКА можуть мати деякі або всі такі симптоми: поліурію, полідипсію, нудоту, блювання, біль у животі, порушення зору, млявість, зміни чутливості, гіпотензію, тахікардію, тахіпное та дихання Куссмауля [7].

Дегідратація є найбільш типовим і вираженим порушенням при ДКА. Шкіра суха, тургор її знижений. Спрага є найчастішою скаргою пацієнтів із кетоацидозом, що віддзеркалює внутрішньоклітинний дефіцит води. Значна дегідратація (понад 10 % маси тіла) може проявитись ознаками гіповолемії з можливою артеріальною гіпотензією.

Ацидоз обумовлює розвиток одного з класичних симптомів діабетичного кетоацидозу — дихання Куссмауля (прискорене і глибоке) як намагання організму компенсувати метаболічний ацидоз. З'являється запах гниючих яблук у повітрі, що видихає хворий. Цей запах дає ацетон, інші кетокислоти запаху не мають [4].

Частими проявами діабетичного кетоацидозу є: нудота, блювання і біль у животі. Прогресування ДКА супроводжується порушеннями психоемоційного статусу. Хворий стає апатичним, сонливим. Однак повна втрата свідомості спостерігається нечасто — менше ніж у 10 % випадків.

Рівень *глікемії* при ДКА може мати варіації від помірного підвищення до значної гіперглікемії. Підвищення глікемії понад 30 ммоль/л зазвичай асоціюють із тяжким перебігом ДКА.

При ЦД існує декілька причин *порушень водно-електролітного балансу*. Основні з них такі: осмотичний діурез із втратою води та електролітів (Na, K, Ca, Mg, Cl, PO₄); використання сечогінних; лихоманка, пронос; нудота, блювання; нестача інсуліну (інсулін стимулює реабсорбцію води та натрію в проксимальних каналах). Осмотичний діурез сприяє також втратам натрію,

калію, кальцію, магнію, хлориду та фосфату, що додатково сприяє електролітним порушенням, пов'язаним із діабетичним кетоацидозом [7]. Втрата води може становити близько 10–15 % від маси тіла або 20–25 % від загальної кількості води в організмі, а загальний дефіцит води при ДКА може становити близько 100 мл на 1 кг маси тіла і досягати 6–7 літрів [8].

Зміни кислотно-лужного стану (КЛС) також можуть бути різного ступеня. Значення рН як інтегрального показника КЛС можуть коливатися від субнормальних до значень, менших за 7,0. Рівень бікарбонатів знижений, зазвичай розвивається суттєва гіпокапнія внаслідок респіраторної компенсації (дихання Куссмауля) метаболічного ацидозу.

Терапія діабетичного кетоацидозу

Терапія діабетичного кетоацидозу повинна бути патогенетично обґрунтованою й адекватною. Основні напрямки лікувальної тактики включають:

- регідратацію (інфузійну терапію);
- інсулінотерапію;
- парціальну корекцію метаболічного ацидозу тяжкого ступеня;
- компенсацію втрат калію;
- препарати антикетогенної дії (глюкоза з інсуліном, ксиліт);
- діагностику й усунення причин метаболічної кризи [9].

Інфузійна терапія. Введення рідини — це перша лінія лікування. Відповідне введення рідини не тільки відновлює внутрішньосудинний об'єм, але і знижує рівень глюкози в крові, підвищує артеріальний тиск, забезпечує перфузію периферичних тканин і полегшує купірування метаболічного ацидозу [10]. Для адекватної регідратаційної терапії та відновлення втрат електролітів і рідини потрібно дотримуватись таких правил інфузійної терапії:

— Розпочинається енергійно і в перші години проводиться у високому темпі. У хворих з артеріальною гіпотензією проведення інфузії для стабілізації гемодинаміки є головною метою перших годин лікування.

— Чинні європейські та американські рекомендації щодо лікування ДКА у дорослих рекомендують для початкової ресусцитації використовувати 0,9% розчин хлориду натрію [9, 10].

— 1000 мл 0,9% розчину NaCl вводять упродовж перших 30–60 хвилин.

— Після початкової години швидкість в/в рідини повинна бути відрегульована з урахуванням стану гемодинаміки й електроліту пацієнта і, як правило, підтримуватися між 250 і 500 мл/год у дорослих пацієнтів без серцевих чи ниркових порушень, запущених захворювань печінки або інших станів переважання рідиною [11].

— Коли нормалізується глюкоза при лікуванні, до програми інфузії слід додати глюкозу, щоб продовжувати тривалу інфузію інсуліну зі швидкістю, достатньою для усунення кетонемії, але уникаючи при цьому гіпоглікемії. У настановах Великої Британії рекомендують додавати 10% розчин глюкози з моменту, коли рівень

глікемії стає нижче 13,9 ммоль/л [9]. ADA рекомендує додавати 5% розчин глюкози, коли глікемія знижується нижче 11 ммоль/л [10].

Інфузійні препарати, що застосовуються для лікування декомпенсованого цукрового діабету, мають відповідати таким вимогам:

- поповнювати об'єм циркулюючої крові (для ліквідації гіповолемії);
- мати антикетогенні властивості;
- відновлювати водно-електролітний баланс;
- відновлювати кислотно-лужну рівновагу;
- покращувати мікроциркуляцію;
- забезпечувати дезінтоксикацію [12].

Останнім часом заслужений авторитет при лікуванні хворих на ДКА здобув вітчизняний препарат ксилат («Юрія-Фарм»), фармакологічні властивості якого відповідають більшості перелічених вимог. Завдяки своєму складу він належить до багатокомпонентних гіперосмолярних розчинів і, таким чином, сприяє *регідрації* організму при декомпенсації ЦД. Зменшуючи рівень кетонемії, ксиліт сприяє *корекції ацидозу* та відновленню нормальних показників кислотно-лужного балансу.

Корекція метаболічного ацидозу. Слід пам'ятати, що діабетичний ацидоз розвивається через посилене надходження кетонів тіл внаслідок інсулінової недостатності. Тому етіологічним лікуванням даного виду ацидозу є замісна інсулінотерапія, що здебільшого допомагає його усунути [14].

Унаслідок можливої шкоди та відсутності стійких переваг вчені Великобританії не рекомендують використовувати бікарбонат будь-яким пацієнтам із діабетичним кетоацидозом [9]. З іншого боку, оскільки пацієнти з рН нижче 6,9 мають високий ризик поганого результату, керівництво ADA рекомендує повільне введення 100 ммоль (100 мЕкв) NaHCO_3 протягом двох годин у випадках, коли рН нижче 6,9 [10].

Інсуліноterapia розпочинається одразу ж після встановлення факту наявності у хворого гіперглікемії й ознак декомпенсації ЦД. Використовується інсулін короткої дії.

При визначенні режиму інсулінотерапії слід дотримуватись кількох рекомендацій:

- стартовий болус: 0,15 Од/кг (близько 10 Од) внутрішньовенно;
- потім потрібно налагодити постійну інфузію з початковою швидкістю 4–5 Од/год (0,05–0,1 Од/кг/год). Якщо рівень глікемії за перші 3 години не знизився на 30 % від початкового рівня (по 10 % за годину), то стартову дозу збільшують удвічі. При зменшенні глікемії до 16,7 ммоль/л швидкість введення зменшують до 2–4 Од/год;
- по досягненні 14 ммоль/л у програму інфузійної терапії додають розчини 5% глюкози з адекватною кількістю інсуліну [4, 14].

Введення в організм глюкози з інсуліном підвищує внутрішньоклітинний рівень моноцукру та нормалізує гліколіз, що призводить до активізації утилізації ацетил-КоА в циклі трикарбонівих кислот і зменшення утворення кетонів тіл.

Компенсація втрат калію є важливим компонентом у лікуванні ДКА. Під час лікування внаслідок інтенсивного надходження/повернення калію у внутрішньоклітинний сектор швидко виникає гіпокаліємія, що часто стає реальною загрозою ускладнень (появи аритмій). Тому бажано починати компенсацію втрат калію ще при нормокаліємії, можливо, через 2 години лікування.

Слід ще додати, що ксилат є комплексним полііонним препаратом. Він містить основні катіони (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) та аніони Cl^- й CH_3COO^- . Концентрація іонів у названих розчинах близька до фізіологічної. Тому можна вважати, що переливання ксилату в одному терапевтичному комплексі з багатокомпонентними розчинами електролітів сприяє також корекції електролітних порушень у хворих на ДКА та відновленню електролітного балансу.

Власний досвід

Проведений аналіз даних клінічних, лабораторних й інструментальних методів дослідження в 36 пацієнтів із ДКА, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії НКП КОР «Київська обласна клінічна лікарня». Усі хворі отримували лікування згідно з протоколами Міністерства охорони здоров'я та міжнародними рекомендаціями з ведення хворих на ЦД. Основні напрямки лікувальної тактики в наших хворих включали: регідрацію, інсулінотерапію, корекцію метаболічного ацидозу тяжкого ступеня, компенсацію електролітних розладів, регулярний моніторинг і контроль ефективності лікування. Хворі, включені в дослідження, випадковим чином (методом «конвертів») були розподілені на три групи. Додатково до програми лікування хворі 1-ї групи (n = 12) отримували розчин ксилат по 200 мл двічі на добу після виявлення значної кетонурії («3+» або «4+» при проведенні нітропрусидного тесту), хворі 2-ї групи (n = 12) отримували розчин ксилат по 200 мл двічі на добу після виявлення перших ознак кетонурії («0» або «1+» при проведенні нітропрусидного тесту). Лікування ксилатом в обох групах проводили до значного покращення стану, повної ліквідації кетонурії та компенсації показників вуглеводного обміну. Хворі 3-ї групи (n = 12) отримували лише базову терапію без додавання ксилітвмісних препаратів. Були проаналізовані частота виявлення різних порушень вуглеводного обміну, електролітних порушень, особливості перебігу, піддатливість до терапії та необхідність оптимізації методів лікування.

Основні характеристики та показники хворих за віком, індексом маси тіла, тривалістю ЦД та ступенем компенсації вуглеводного обміну на момент включення в дослідження в усіх групах були ідентичні і не мали статистичної різниці (p < 0,05). Для лікування хворих, які були включені в дослідження, використовувалися середні об'єми інфузійної терапії в усіх групах пацієнтів. Середній стартовий об'єм інфузії становив 30,0–32,5 мл/кг за добу. У подальшому в міру стабілізації стану, показників гемодинаміки та вуглеводного обміну об'єми ін-

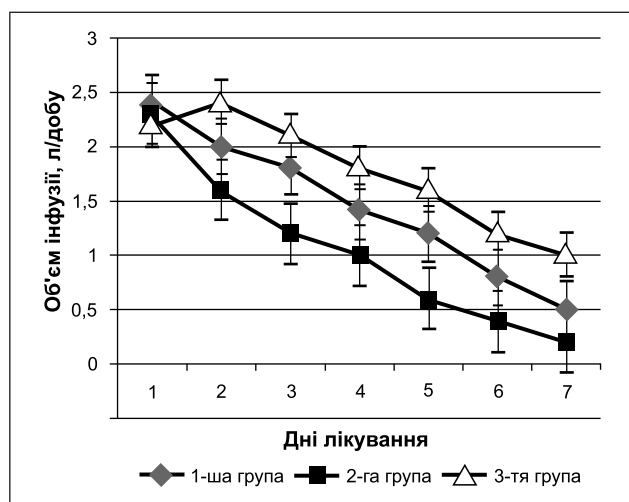


Рисунок 1. Динаміка об'ємів інфузійної терапії в групах хворих

фузійної терапії поступово знижувалися. Динаміка об'ємів інфузійної терапії під час лікування наведена на рис. 1.

При аналізі рис. 1 видно, що у хворих усіх груп лікування спостерігалася поступове неухильне зниження об'ємів інфузій. Проте у хворих 3-ї групи (без ксилату) об'єми інфузійної терапії були значно вищими на всіх етапах лікування. І навпаки, раннє застосування ксилату (2-га група) призвело до зниження потреби у високих об'ємах інфузій вже на 2-гу — 3-тю добу терапії ($p < 0,05$).

У хворих усіх груп дослідження розчини натрію бікарбонату не використовували. Корекція метаболічного ацидозу в пацієнтів відбувалася природним шляхом на фоні проведення регідратації, застосування антикетогенних засобів та інсулінотерапії.

Моніторинг показників парціального тиску газів артеріальної крові та показників КЛС здійснювали в три етапи — на 1-шу, 3-тю та 5-ту добу лікування

(відповідно 1, 2 та 3-й етапи). Динаміка показників кислотно-лужного стану на етапах дослідження відображена в табл. 1.

Аналіз табл. 1 дає підстави для таких висновків.

У хворих із ДКА 1-ї та 2-ї груп у перший день спостерігалася більш тяжкий ацидоз, проте в подальшому він швидко компенсувався, і до 3-го етапу дослідження значення показників газів крові та КЛС наближалися до референтних. Цікаво, що у хворих, у яких при ДКА не застосовувався ксилат (3-тя група), протягом лікування спостерігалися нові епізоди зниження рН, і загалом перебіг кетоацидозу в цих пацієнтів можна характеризувати як хвилеподібний. При аналізі табл. 1 також видно, що найбільш інформативними показниками, які характеризували тяжкість кетоацидозу в цих пацієнтів, були рівні рН та ВЕ.

Результати лікування у всіх хворих груп дослідження були позитивними, у всіх пацієнтів була досягнута нормалізація показників вуглеводного обміну. Хворі задовільно перенесли запропоновану програму лікування. Побічних реакцій та ускладнень на введення препаратів ксилітолу (ксилату) не спостерігалася.

Досвід лікування кетоацидозу у хворих на COVID-19

Ми маємо досвід лікування 14 пацієнтів (3,55 % від загальної кількості ($n = 394$) пролікованих пацієнтів), які перебували у відділенні COVID-19 Універсальної клініки «Оберіг», у яких під час стаціонарного лікування розвинулися ознаки ДКА.

Серед 14 хворих були 6 жінок та 8 чоловіків, середній вік хворих жіночої статі — 70,1 року (52–91), пацієнтів чоловічої статі — 53,5 року (52–71), ЦД 1-го типу був у 4 пацієнтів, ЦД 2-го типу — у 10 пацієнтів. Середня тривалість ЦД становила 6,4 року, у 2 хворих ЦД був виявлений вперше під час стаціонарного лікування.

Таблиця 1. Динаміка показників газів артеріальної крові і КЛС на етапах лікування ($M \pm SD$)

Показник	Референтні значення	1-ша група			2-га група			3-тя група		
		Етапи								
		1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
pH	7,35–7,45	7,16 ± 0,18	7,29 ± 0,23	7,35 ± 0,14	7,19 ± 0,21	7,34 ± 0,09	7,42 ± 0,12*	7,24 ± 0,15	7,26 ± 0,24	7,38 ± 0,17*
pCO ₂ , мм рт.ст.	35–45	48,7 ± 6,4	42,5 ± 7,1	39,6 ± 5,4	48,2 ± 7,4	43,1 ± 6,8	40,0 ± 5,3	48,2 ± 5,9	42,1 ± 6,4	39,1 ± 5,0
pO ₂ , мм рт.ст.	83–108	84,6 ± 10,3	92,3 ± 12,6	93,1 ± 11,3	83,9 ± 7,6	90,7 ± 8,4	91,8 ± 10,3	83,9 ± 18,3	91,8 ± 14,6	93,6 ± 11,8
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	21–28	19,6 ± 7,4	20,8 ± 6,5	21,2 ± 7,4	17,2 ± 7,5	21,4 ± 6,7	22,4 ± 3,9	19,3 ± 7,6	20,1 ± 6,9	21,4 ± 7,7
BE, ммоль/л	± 2	-6,9 ± 4,2	-4,1 ± 3,8	-3,2 ± 2,8**	-7,1 ± 9,2	-3,8 ± 4,6	-1,4 ± 2,8**	-5,8 ± 5,2	-5,1 ± 3,9	-4,2 ± 3,1**
SBS, ммоль/л	20–26	18,7 ± 5,1	19,4 ± 5,8	20,8 ± 3,7	18,9 ± 4,6	19,6 ± 5,7	21,4 ± 9,8	19,3 ± 5,4	19,6 ± 6,8	20,7 ± 4,7

Примітки: pCO₂ — парціальний тиск вуглецю, pO₂ — парціальний тиск кисню; HCO₃⁻ — концентрація бікарбонату в плазмі; BE — надлишок основ у крові; SBS — стандартний бікарбонат; * — різниця між групами у відповідні дні дослідження вірогідна ($p < 0,05$; U); ** — різниця між групами у відповідні дні дослідження вірогідна ($p < 0,01$; U).

Більшість пацієнтів, які надійшли на лікування на 4–5-ту добу захворювання, отримували таблетовані форми цукрознижуючих препаратів на догоспітальному етапі та під час лікування при перевищенні рівня глікемії 10,5 ммоль/л переводилися на парентеральне введення інсуліну короткої дії (внутрішньовенне чи підшкірне, залежно від величини глікемії в динаміці). Усім пацієнтами проводилися моніторинг глікемії кожні 4–6 годин, а за потреби — і частіше, а також кетонемії (за допомогою системи моніторингу кетонів крові Taidoc TD-4183), показників КЛС, виявлення кетонурії, маркерів вираженості запальної відповіді, лактату.

Слід зазначити, що прояви ДКА в більшості пацієнтів із коронавірусною хворобою з'являлися на 7-му — 10-ту добу від моменту виникнення перших проявів захворювання внаслідок характерного для коронавірусної хвороби етапного перебігу. За патогенезом перебігу захворювання 7-ма — 10-та доба є пізньою фазою захворювання і характеризується розвитком синдрому гіперзапальної відповіді (різке зростання прозапальних маркерів), а також появою

тяжких респіраторних розладів чи погіршенням вже наявних до цього часу дихальних порушень.

Цікавим є той факт, що в жодного пролікованого пацієнта з ДКА не спостерігалось зростання рівня pCO_2 , тобто на фоні часткового протезування респіраторної функції у вигляді або кисневої терапії, або СРАР-терапії (СРАР — continuous positive airway pressure), або у вигляді NIV (non-invasive ventilation) метаболічний ацидоз частково компенсувався респіраторною функцією. Крім того, прогресування респіраторної дисфункції, згідно з українськими, європейськими та американськими протоколами, вимагало від клініцистів збільшення дозування стероїдів, що, з одного боку, справляло задовільний вплив на покращення вентиляційних параметрів пацієнта, покращення респіраторної функції, зниження прояву системної запальної відповіді, з іншого — значний негативний вплив на прояви ДКА зі зростанням гіперглікемії до 18–26 ммоль/л та ускладненням можливості компенсації вираженої гіперглікемії.

У табл. 2 наведені основні дані з прив'язкою до добових (10, 14 та 20-та години) коливань гіперглі-

Таблиця 2. Динаміка показників моніторингу ДКА та синдрому вираженості запальної відповіді в пацієнтів із COVID-19

Показник	Референтні значення	Значення	8-ма доба			9-та доба			10-та доба		
			погодинно			погодинно			погодинно		
			10:00	14:00	20:00	10:00	14:00	20:00	10:00	14:00	20:00
Глікований гемоглобін	< 5,9 %	6,87 ± 0,22	–	–	–	–	–	–	–	–	–
СРБ, мг/л	< 5	22,8 ± 1,3	64,8 ± 10,3	–	–	84,1 ± 12,4	–	–	76,3 ± 11,2	–	–
АЧЛ, г/л	1,18–3,74	0,83 ± 0,11	0,45 ± 0,08	–	–	0,38 ± 0,06	–	–	0,26 ± 0,04	–	–
ІЛ-6, пн/мл	0–5,9	11,20 ± 0,89	38,1 ± 11,3	–	–	42,3 ± 12,08	–	–	46,8 ± 12,3	–	–
Феритин, нг/мл	5–148	248,0 ± 24,1	448,6 ± 24,1			668 ± 38,6			884 ± 31,8		
Кетонемія, ммоль/л	0,85–1,7	0,86 ± 0,12	1,84 ± 0,21	1,88 ± 0,24	1,86 ± 0,26	1,79 ± 0,18	1,85 ± 0,23	1,71 ± 0,17	1,81 ± 0,23	1,84 ± 0,26	0,89 ± 0,08
Глікемія, ммоль/л	4,4–6,6	11,80 ± 0,89	19,6 ± 7,4	20,8 ± 3,7	18,9 ± 4,6	19,6 ± 5,7	16,4 ± 4,8	14,3 ± 5,4	18,6 ± 6,8	16,7 ± 4,7	12,9 ± 4,6
pH	7,34–7,36	7,34 ± 0,09	7,03 ± 0,18	7,29 ± 0,23	7,25 ± 0,14	7,19 ± 0,21	7,34 ± 0,09	7,42 ± 0,12*	7,24 ± 0,15	7,26 ± 0,24	7,38 ± 0,17*
pCO_2 , мм рт.ст.	44–46	43,1 ± 6,8	48,7 ± 6,4	46,5 ± 7,1	39,6 ± 5,4	49,2 ± 7,4	47,1 ± 6,8	47,0 ± 5,3	48,2 ± 5,9	42,1 ± 6,4	39,1 ± 5,0
pO_2 , мм рт.ст.	38–42	42,5 ± 7,1	44,6 ± 10,3	32,3 ± 12,6	33,1 ± 11,3	33,9 ± 7,6	40,7 ± 8,4	31,8 ± 10,3	33,9 ± 18,3	31,8 ± 14,6	33,6 ± 11,8
HCO_3 , ммоль/л	21–28	20,8 ± 6,5	19,6 ± 7,4	20,8 ± 6,5	21,2 ± 7,4	17,2 ± 7,5	21,4 ± 6,7	22,4 ± 3,9	19,3 ± 7,6	20,1 ± 6,9	21,4 ± 7,7
BE, ммоль/л	± 2	–0,9 ± 0,1	–4,8 ± 3,1	3,2 ± 2,8	–8,5 ± 4,3	–9,2 ± 4,7	–3,1 ± 4,3	–1,2 ± 0,9	–0,5 ± 0,1	–0,4 ± 0,1	1,8 ± 0,9
Лактат, ммоль/л	0,5–2,2	2,10 ± 1,13	2,6 ± 1,4	2,70 ± 1,18	3,1 ± 2,1	3,2 ± 2,4	2,8 ± 2,1	2,7 ± 2,3	2,60 ± 1,18	2,3 ± 1,1	2,3 ± 1,1

Примітки: pCO_2 — парціальний тиск вуглецю, pO_2 — парціальний тиск кисню; HCO_3 — концентрація бікарбонату в плазмі; BE — надлишок основ в крові; * — різниця між групами у відповідні години дослідження вірогідна ($p < 0,05$; U); ** — різниця між групами у відповідні години дослідження вірогідна ($p < 0,01$; U).

кемії та маніфестації ДКА в пацієнтів із коронавірусною хворобою, а також вказані показники прозапальних маркерів, що діагностувалися в пацієнтів на початку пізньої фази захворювання. Також слід відмітити, що для моніторингу кислотно-лужного складу крові здебільшого використовувалися венозні зразки, оскільки часті пункції артеріальних судин викликають виражений дискомфорт у пацієнтів, окрім того, 100 % пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби отримують лікувальні дози антикоагулянтів, що підвищує ризик виникнення постпункційних гематом, кровотеч у місці пункцій і, як наслідок, інфекційних ускладнень.

Які особливості були виявлені нами при лікуванні ДКА у хворих на COVID?

По-перше, ДКА розвивався на фоні менш високих рівнів глікемії (у хворих на COVID за наявності розгорнутої картини ДКА рівень глікемії був 12–16 ммоль/л, тоді як у хворих без інфекції — 20–22 ммоль/л, $p < 0,05$). Це може бути пояснено порушенням звичного режиму харчування і розвитком елементів «кетоацидозу голодування» у хворих на фоні COVID-19. У таких пацієнтів у зв'язку з технічними особливостями (постійне використання лицевої маски і швидка десатурація при втраті позитивного тиску в кінці видиху), неможливістю повноцінного прийому твердої їжі використовували сипінг (Sip feeding) — споживання необхідної кількості суміші протягом доби маленькими ковтками.

По-друге, усі хворі на ДКА попередньо отримували терапію глюкокортикостероїдами (дексаметазон у середній добовій дозі 14 мг або солу-медрол у середній добовій дозі 65 мг залежно від тяжкості стану пацієнтів), що додатково підтверджує антиінсулінову і катаболічну роль глюкокортикостероїдів.

По-третє, у всіх хворих на ДКА рівень осмолярності крові перевищував 310 мосмоль/л, що свідчить про наявність комбінованої декомпенсації вуглеводного обміну — кетоацидозу та гіперосмолярного стану. Таке поєднання вимагало більш активної тактики волемічної підтримки і ретельної організації режиму харчування і пиття в пацієнтів.

Результати лікування у всіх пацієнтів були позитивними: у всіх пацієнтів з епізодами ДКА була досягнута нормалізація показників вуглеводного обміну. Проте тривалість перебування в лікарняному закладі пацієнтів з епізодами ДКА була подовженою на 4,1 доби порівняно з іншими пацієнтами без декомпенсації перебігу цукрового діабету. Також усі пацієнти були одночасно консультовані ендокринологом, і тактика лікування їх увесь час контролювалася мультидисциплінарною командою (анестезіолог, ендокринолог, терапевт, інфекціоніст).

Висновки

1. У комплексі адекватної, патогенетично обґрунтованої інтенсивної терапії діабетичного кетоацидозу важливе місце посідають раціональна

інфузійна терапія і застосування розчинів антикетогенної дії, створених на основі ксилітолу. Застосування розчину ксилітолу дозволяє розірвати замкнене коло взаємного обтяження та позитивно впливати на різні ланки патологічного процесу — від усунення дегідратації до корекції порушень кислотно-лужного стану.

2. У хворих на COVID-19 розвиток кетоацидозу характеризується такими особливостями:

— ДКА розвивався на фоні менш високих рівнів глікемії, ніж у хворих без інфекції;

— усі хворі на ДКА попередньо отримували терапію глюкокортикостероїдами;

— у хворих часто наявна комбінована декомпенсація вуглеводного обміну — кетоацидоз та гіперосмолярний стан.

3. Зазначені особливості розвитку ДКА у хворих на COVID-19 вимагають застосування більш активної стратегії волемічної підтримки, ретельної організації режиму харчування і пиття в пацієнтів та зваженої тактики гормонотерапії.

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

Список літератури

1. Karlioglu French E., Donihi A.C., Korytkowski M.T. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019, May 29. 365. 11114. doi: 10.1136/bmj.11114.
2. Chaitongdi N., Subauste J.S., Koch C.A., Geraci S.A. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. *Review. Hormones*. 2011. 10(4). 250-260.
3. Palmer B.F., Clegg D.J. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2015. 373. 548-59. doi: 10.1056/NEJMra1503102 pmid:26244308.
4. Шлапак І.П., Маньковський Б.М., Галушко О.А., Кондрацька І.М. Інфузійна терапія в практиці лікаря-ендокринолога. *К.*, 2016. 294 с.
5. Halushko O., Loskutov O., Kuchynska I., Synytsyn M., Boliuk M. The main causes of the complicated course of COVID-19 in diabetic patients (review). *Georgian Medical News*. 2020. № 10(307). 114-120.
6. Маньковський Б.М., Галушко О.А. Чому хворі на цукровий діабет мають гірші результати в лікуванні COVID 19? (аналітичний огляд і практичні рекомендації). *Здоров'я суспільства*. 2020. Т. 9. № 2. 37-45.
7. Nyenwe E.A., Kitabchi A.E. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*. 2016. 65. 507-521. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.007 pmid:26975543.
8. Chiasson J.L., Aris-Jilwan N., Bélanger R., Bertrand S., Beaugard H., Ekoé J.M., Fournier H., Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycaemic hyperosmolar state. *CMAJ*. 2003, Apr 1. 168(7). 859-866.
9. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of diabetic ketoacidosis in adults. 2nd edition. 2013. http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_IP_DKA_Adults_Revised.pdf.

10. American Diabetes Association. *Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes Care*. 2019 Jan. 42(Suppl. 1). 173-181. doi: 10.2337/dc19-S015.

11. Кучинська І.А., Бондар М.В., Арешніков Д.Б., Шаповал С.С., Добуш Р.Д. Застосування принципів бриджинг-терапії при супутній гострій печінковій недостатності. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 3(74). 112-116.

12. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Рыбченко Ю.Б. Неотложные состояния в диабетологии: кетоацидотическая кома. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2008. 4. 25-28.

13. Chua H.R., Schneider A., Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis — a systematic review. *Ann. Intensive Care*. 2011. 1.23. doi: 10.1186/2110-5820-1-23 pmid:21906367.

14. Бокарев И.Н., Великов Б.К., Шубина О.И. Сахарный диабет. *Руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 400 с.

Отримано/Received 13.01.2021

Рецензовано/Revised 26.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2021 ■

О.А. Halushko¹, І.А. Kuchynska^{1,2}, S.I. Babak³, V.V. Yurkiv³, L.V. Antonyuk², M.V. Kushnyr²

¹Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Universal Clinic "Oberig", Kyiv

³Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Features of intensive care of patients with diabetic ketoacidosis during the pandemic COVID-19

Abstract. The article analyzes the mechanisms of development and clinical manifestations of diabetic ketoacidosis (DKA), presents an intensive care program, discusses the prospects for the use of infusions based on xylitol in the treatment of DKA. The authors presented their own experience of using a solution with a 5% xylitol. It was shown that the use of xylitol can have a positive effect on various parts of the pathological pro-

cess — from the elimination of dehydration to the correction of acid-base disorders. The authors also discuss the causes of severe ketoacidosis in patients with COVID-19 and present their own experience in the treatment of 14 patients with DKA on the background of COVID-19.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis; COVID-19; intensive care



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Симптоматичне лікування гострого болю^{1-3, *}

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА³⁻⁵ та ЕФЕКТИВНА^{1, 6-10}
знеболювальна дія



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2020¹²**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17. **ДЕКСАЛГІН®.** **Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з жовтими сповільнює всмоктування лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквава (АК), Італія. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ.** **Склад:** 1 мл розчину для ін'єкції містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ** призначений для короткотривалого застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ від 15.10.2020 №2338. **Виробник.** Альфагісма С.П.А., вул. Еркіо Фермі, 1-65020 Аланно (Лекорара), Італія. **ДЕКСАЛГІН® САШЕ.** **Склад:** декскетопрофену трометамолу 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короткотривале симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчиніть весь вміст 1 пакета у окремій воді з метою перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короткотривалого застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату Дексалгін® саше від 04.09.2020 №2032. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 04.09.2020 №2032. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 15.10.2020 №2338. ⁴ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dextropropofol, trametamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dextropropofol. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dextropropofol, trametamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dextropropofol-trametamol and tramadol in acute lumbago. Fortschrd Med Orig 2001; 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dextropropofol and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dextropropofol, Trametamol and Mependine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dextropropofol, trametamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandard», ТОВ «Моріон», 2003-2020, Year 2003-2020, M01A market). ¹² <http://panacea.ua/> «Показання: симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. ** Пациєнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Додаткова інформація в інструкції для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 №81, ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ від 15.10.2020 №2338, Дексалгін® саше від 04.09.2020 №2032. ДЕКСАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЕКТ призначений для короткотривалого застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короткотривалого застосування, необхідного для усунення симптомів.



Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718

