

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 18, № 8, 2022

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 18, № 8, 2022

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
ІЗ КРОВОТЕЧАМИ
З ВАРИКОЗНО РОЗШИРЕНИХ ВЕН ШЛУНКА

ІНФУЗІЙНО-ТРАНСФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ
ЯК ВАЖЛИВИЙ ЕЛЕМЕНТ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОЇ
ТАКТИКИ У ПОРАНЕНИХ З ГЕМОРАГІЧНИМ ШОКОМ

TRENCH FOOT AND OTHER NON-FREEZING
COLD INJURIES

ПРОБЛЕМИ ТОРАКАЛЬНОЇ ТРАВМИ:
ЛЕГЕНЕВА КОНТУЗІЯ

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ
ПРИ ЗАГАЛЬНОМУ НЕНАВМИСНОМУ
ПЕРЕГРІВАННІ ОРГАНІЗМУ


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

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРА:
ДЕЯКІ АСПЕКТИ
МЕДИЦИНИ
НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ**

8

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

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

За підтримки:

**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 (UKRAINE)

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у серпні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік**

Том 18, № 8, 2022

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



mif.ua.com



Open Journal System

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Emergency Medicine (Ukraine)

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 18, № 8, 2022

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

Передплатний індекс: 94563



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

Завідуюча редакцією **Купріненко Н.В.**

Адреса для звертань:

З питань передплати

info@mif-ua.com
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних
робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата
наук. Наказ МОН України від 17.03.2020 р. № 409. Категорія Б

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтер-
нет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 13
від 15.12.2022

Українською та англійською мовами

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

Формат 60×84/8. Ум.-друк. арк. 9,3
Тираж 12 000 прим. Зам. 2022-mns-127

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Тел.: +38 (057) 715-33-41.
E-mail: medredactor@i.ua
nikonov.vad@gmail.com
alexkeskov1963@gmail.com

(Тема: До редакції журналу «МНС»)
www.mif-ua.com
https://emergency.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Професор **Ніконов В.В.**
(Харків, Україна)

Науковий редактор

Професор **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)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іванова Ю.В. (Харків, Україна)
Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)
Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)
Курсов С.В. (Харків, Україна)
Лакно І.В. (Харків, Україна)
Лоскутов О.А. (Київ, Україна)
Михайлуков Р.М. (Харків, Україна)
Новицька-Усенко Л.В. (Дніпро, Україна)
Пархоменко К.Ю. (Харків, Україна)
Підгірний Я.М. (Львів, Україна)
Феськов О.Е. (Харків, Україна)
Целуйко В.Й. (Харків, Україна)
Черній В.І. (Лиман, Україна)
Вашадзе Шорена (Батумі, Грузія)
Macas Andrius (Каунас, Литва)
Stefan De Hert (Гент, Бельгія)

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

© ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», 2022
© Заславський О.Ю., 2022

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Emergency Medicine (Ukraine)

*Specialized reviewed
practical scientific journal*

Volume 18, № 8, 2022

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

Subscription index: 94563 (in Ukraine)



Co-founders:

State Institution "Institute of General
and Urgent Surgery of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine",
Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor **Kuprinenko N.V.**

Correspondence addresses:
Subscription department

info@mif-ua.com
tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug
Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the list of scientific periodicals of Ukraine,
which can publish the results of dissertations on competition of the
scientific degrees of doctor and candidate of sciences. Order of the
MES of Ukraine dated 17.03.2020 No. 409. Category B*

*Recommended for publication and distribution over the Internet
by the scientific council of the State Institution "IGUS of the NAMS
of Ukraine", protocol No. 13 dated 15.12.2022*

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 17278-6048П.
Issued by State Registration Service of Ukraine
27/10/2010

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 9,3
Circulation 12 000. Order 2022-mns-127

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua
nikonov.vad@gmail.com
alexfeskov1963@gmail.com

(Subject: Editorial board of the «Emergency Medicine»)

www.mif-ua.com
<https://emergency.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Prof. **Vadim Nikonov**
(Kharkiv, Ukraine)

Scientific Editor

Prof. **Valeriy Boiko**
(Kharkiv, Ukraine)

Editorial Board

Yuriy Avdosyev (Kharkiv, Ukraine)

Aleksandr Bilchenko (Kharkiv, Ukraine)

Sergiy Vorotyntsev (Zaporizhzhia, Ukraine)

Marine Georgiyants (Kharkiv, Ukraine)

Dmytro D. Ivanov (Kyiv, Ukraine)

Yuliya Ivanova (Kharkiv, Ukraine)

Volodymyr Klymovytsky (Lyman, Ukraine)

Yurii Kobeliatsky (Dnipro, Ukraine)

Serhii Kursov (Kharkiv, Ukraine)

Igor Lakhno (Kharkiv, Ukraine)

Oleh Loskutov (Kyiv, Ukraine)

Rostyslav Mikhaylusov (Kharkiv, Ukraine)

Liudmyla Novytska-Usenko (Dnipro, Ukraine)

Kyrylo Parkhomenko (Kharkiv, Ukraine)

Yaroslav Pidhirnyi (Lviv, Ukraine)

Oleksandr Feskov (Kharkiv, Ukraine)

Vira Tseluyko (Kharkiv, Ukraine)

Volodymyr Chernii (Lyman, Ukraine)

Shorena Vashadze (Batumi, Georgia)

Macas Andrius (Kaunas, Lithuania)

Stefan De Hert (Ghent, Belgium)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© State Institution "Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 2022
© Zaslavsky O.Yu., 2022

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

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

Науковий огляд

Scientific Review

<i>Кравець О.В., Єхалов В.В., Трофімов М.В., Седінкін В.А., Мартиненко Д.А. (Дніпро, Україна)</i> Траншейна стопа та інші незамерзаючі холододові травми (огляд літератури)	9	<i>O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, N.V. Trofimov, V.A. Sedinkin, D.A. Martynenko (Dnipro, Ukraine)</i> Trench foot and other non-freezing cold injuries (literature review)	9
<i>Чуклін С.М., Чуклін С.С. (Львів, Україна)</i> Комплексне лікування хворих із кровотечами з варикозно розширених вен шлунка	16	<i>S.M. Chooklin, S.S. Chuklin (Lviv, Ukraine)</i> Comprehensive treatment of patients with gastric variceal bleeding	16
<i>Кравець О.В., Єхалов В.В., Трофімов М.В., Седінкін В.А. (Дніпро, Україна)</i> Патофізіологія шлунково-кишкового тракту при загальному ненавмисному перегріванні організму (науково-літературний огляд)	24	<i>O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, M.V. Trofimov, V.A. Sedinkin (Dnipro, Ukraine)</i> Pathophysiology of the gastrointestinal tract in general unintentional overheating of the body (scientific and literature review)	24

Лікарю, що практикує

Practicing Physician

<i>Ніконов В.В., Курсов С.В., Білецький О.В., Феськов О.Е., Скоропліт С.М. (Харків, Україна)</i> Проблеми торакальної травми: легенева контузія	34	<i>V.V. Nikonov, S.V. Kursov, O.V. Biletskyi, O.E. Feskov, S.M. Skoroplit (Kharkiv, Ukraine)</i> Problems of thoracic trauma: pulmonary contusion	34
<i>Рабошук О.В., Хитрий Г.П., Мошківський В.М., Ходаківський М.А. (Київ, Вінниця, Україна)</i> Інфузійно-трансфузійна терапія як важливий елемент анестезіологічної тактики у поранених з геморагічним шоком	39	<i>O.V. Raboshchuk, G.P. Khytriy, V.M. Moshkivskiyi, M.A. Khodakivskiyi (Kyiv, Vinnytsia, Ukraine)</i> Infusion therapy as an important element of anesthetic strategy for the wounded with hemorrhagic shock	39
<i>Ходош Е.М., Щербань М.Г., Безродна А.І. (Харків, Україна)</i> Роль клінічних моделей у розумінні етіології пневмонії	45	<i>E.M. Hodosh, M.H. Shcherban, A.I. Bezrodna (Kharkiv, Ukraine)</i> The role of clinical models in understanding the etiology of pneumonia	45

<i>Зозуля І.С., Волосовець А.О. (Київ, Україна)</i> Деякі питання артеріальної гіпертензії та інсульту 56	<i>I.S. Zozulya, A.O. Volosovets (Kyiv, Ukraine)</i> Some issues of arterial hypertension and stroke 56
<i>Андрущак М.О., Соколенко М.О., Давиденко О.М., Баланиук І.В., Сирота Б.В. (Чернівці, Україна)</i> Опортуністичні інфекції, притаманні особам із II–IV клінічною стадією імунodefіциту 60	<i>M.O. Andrushchak, M.O. Sokolenko, O.M. Davydenko, I.V. Balaniuk, B.V. Syrota (Chernivtsi, Ukraine)</i> Opportunistic infections in people with II–IV clinical stage of immunodeficiency 60

Матеріали конференцій

**Тези Британо-Українського симпозиуму (БУС-14)
«Мультидисциплінарний підхід
в анестезіології та інтенсивній терапії:
від теорії до практики»**
(16–17 грудня 2022 року, м. Київ,
у гібридному форматі)

Барса М.М. (Рівне, Львів, Україна)
Вплив методу анестезії на лабораторні
маркери гіпералгезії та хронізації
гострого болю після операцій на хребті:
контрольоване, проспективне,
рандомізоване дослідження 64

*Клигуненко О.М., Кравець О.В., Криштафор Д.А.,
Зозуля О.О. (Дніпро, Україна)*
Блокатори ішемічного каскаду в лікуванні
бойової черепно-мозкової травми 65

Клигуненко О.М., Марзан О.О. (Дніпро, Україна)
Динаміка рівня цитокінів у жінок
із преєклампсією в контексті
включення розчину альбуміну до складу
інтенсивної інфузійної терапії 66

Мазур О. (Біла Церква, Україна)
Пошук імовірних причин недостатньої
ефективності антикоагулянтної терапії
у хворих з тяжким перебігом COVID-19
(аналіз 7 летальних випадків) 66

Макарчук В.А., Шевчук О.В. (Київ, Україна)
Прогностичні маркери розвитку гострого
пошкодження нирок при рабдоміолізі
у пацієнтів з бойовою травмою 67

Мисак М.Д., Ухач Ю.Д. (Київ, Україна)
Методи оптимізації лікувально-реанімаційних
тактик у пацієнтів із бойовою травмою
і травматичним шоком 68

*Момот Н.В., Воротицьєв С.І.
(Запоріжжя, Україна)*
Гостре пошкодження нирок,
пов'язане з внутрішньочеревною гіпертензією
у геріатричних хворих після ургентної
абдомінальної хірургії 69

Proceedings of the Conference

**Abstracts of the British-Ukrainian Symposium
(BUS-14) “Multidisciplinary approach
in anesthesiology and intensive care:
from theory to practice”**
(December 16–17, 2022, Kyiv,
in a hybrid format)

M.M. Barsa (Rivne, Lviv, Ukraine)
Effect of anesthetic technique on laboratory
markers of hyperalgesia and acute
pain chronicity after spine surgery:
a controlled, prospective,
randomized study 64

*O.M. Klygunenko, O.V. Kravets, D.A. Krishtafor,
O.O. Zozulia (Dnipro, Ukraine)*
Blockers of the ischemic cascade in the treatment
of combat traumatic brain injury 65

O.M. Klygunenko, O.O. Marzan (Dnipro, Ukraine)
Dynamics of cytokine levels in women
with preeclampsia in the context
of albumin solution inclusion
in the intensive infusion therapy 66

O. Mazur (Bila Tserkva, Ukraine)
Search for probable causes of insufficient
effectiveness of anticoagulant therapy
in patients with a severe COVID-19
(analysis of 7 fatal cases) 66

V.A. Makarchuk, O.V. Shevchuk (Kyiv, Ukraine)
Prognostic markers for the development
of acute kidney injury in rhabdomyolysis
in patients with combat trauma 67

M.D. Mysak, Yu.D. Ukhach (Kyiv, Ukraine)
Methods for optimizing treatment
and resuscitation in patients
with combat trauma and traumatic shock 68

*N.V. Momot, S.I. Vorotyntsev
(Zaporizhzhia, Ukraine)*
Acute kidney injury associated
with intra-abdominal hypertension
in geriatric patients after emergency
abdominal surgery 69

<i>Нестеренко О.М., Прокопенко Б.Б., Нікіфорідіс В.П., Климик Н.А. (Лиман, Україна)</i>	<i>O.M. Nesterenko, B.B. Prokopenko, V.P. Nikiforidis, N.A. Klymyk (Lyman, Ukraine)</i>
Некротизуючі інфекції м'яких тканин: принципи діагностики та інтенсивної терапії 70	Necrotizing soft tissue infections: principles of diagnosis and intensive care 70
<i>Рабошчук О.В. (Київ, Україна)</i>	<i>O.V. Raboshchuk (Kyiv, Ukraine)</i>
Свіжа цільна кров як альтернатива компонентній терапії для ресусcitaції поранених із масивною крововтратою 71	Fresh whole blood as an alternative to component therapy for resuscitation of casualties with massive blood loss 71
<i>Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. (Дніпро, Україна)</i>	<i>V.I. Snisar, D.V. Myronov, Ya.S. Bondarenko (Dnipro, Ukraine)</i>
Імунологічні особливості в передопераційному періоді у дітей з онкологічною патологією 72	Immunological features in the preoperative period in children with cancer 72
<i>Сорока А.О., Рабошчук О.В. (Київ, Україна)</i>	<i>A.O. Soroka, O.V. Raboshchuk (Kyiv, Ukraine)</i>
Гемосорбція як доповнення до замісної ниркової терапії при лікуванні військовослужбовців з вогнепальними поєднаними пораненнями та сепсисом 73	Hemosorption as an adjunct to renal replacement therapy in the treatment of military personnel with combined gunshot wounds and sepsis 73
<i>Ухач Ю.Д., Мисак М.Д. (Київ, Україна)</i>	<i>Yu.D. Ukhach, M.D. Mysak (Kyiv, Ukraine)</i>
Оцінка крововтрати у постраждалих із проникною черепно-мозковою травмою під час підготовки до аеромедицинської евакуації 74	Assessment of blood loss in victims with penetrating brain injury during preparation for aeromedical evacuation 74
<i>Ющак Т.М., Тхоревський О.В., Ремень І.І. (Київ, Україна)</i>	<i>T.M. Yushchak, O.V. Tkhorevskiy, I.I. Remen (Kyiv, Ukraine)</i>
Профілактика гіперметаболического синдрому у поранених в кінцівки шляхом налагодження адекватної нутритивної підтримки 75	Prevention of hypermetabolic syndrome in the injured limbs through an adequate nutritional support 75
<i>Ячник І.М., Карпенко Н.П., Іванов Я.Г., Декет М.М., Метленко О.В., Маркін Є.Л., Іськов А.П. (Київ, Україна)</i>	<i>I.M. Yachnyk, N.P. Karpenko, Ya.H. Ivanov, M.M. Deket, O.V. Metlenko, Ye.L. Markin, A.P. Iskov (Kyiv, Ukraine)</i>
Використання спеціалізованих сумішей у відділенні інтенсивної терапії та хірургії 76	The use of specialized mixtures in the surgical intensive care unit 76
<i>Ячник І.М., Біляєв А.В., Карпенко Н.П., Мельник В.А. (Київ, Україна)</i>	<i>I.M. Yachnyk, A.V. Biliaiev, N.P. Karpenko, V.A. Melnyk (Kyiv, Ukraine)</i>
Небактеріальні пневмонії 78	Non-bacterial pneumonia 78

**Тези науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«Актуальні інфекційні захворювання.
Сучасні аспекти клініки, діагностики,
лікування та профілактики»
(24–25 листопада 2022 року)**

<i>Андрущак М.О. (Чернівці, Україна)</i>	
Генні мутації в осіб з імунодефіцитом 79	

**Abstracts of the research and practice conference
with international participation
“Actual infectious diseases.
Modern aspects of clinical picture,
diagnosis, treatment and prevention”
(November 24–25, 2022)**

<i>M.O. Andrushchak (Chernivtsi, Ukraine)</i>	
Gene mutations in persons with immunodeficiency 79	

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.8.2022.1537>

Шановні колеги!

Так сталося, що з причин, які від нас не залежать, восьмий номер нашого журналу ви отримали вже у 2023 р. І ця ситуація дозволила редакційній раді **ЩЕ РАЗ ПРИВІТАТИ ВАС, ДОРОГІ КОЛЕГИ, З ПРИЙДЕШНІМ НОВИМ РОКОМ, З ПРИЙДЕШНІМ ЧОРНИМ ВОДЯНИМ КРОЛИКОМ** за східним календарем. Дуже сподіваємося, що цього року у **ВСІХ НАС БУДЕ МИР, ТИША, БЛАГОПОЛУЧЧЯ ТА БАГАТО ПОСМІШОК.**

Змінюючи давню традицію, я цього разу не говоритиму про публікації, які ви прочитаєте в журналі, вони всі заслуговують на вашу увагу, вони всі цікаві! Я нещодавно в доступній літературі зустрів один вірш-побажання Олександра Редічка і дуже хочу, щоб ви його теж прочитали і перейнялися його змістом.

*Время беречься и время беречь,
Меньше ненужных покупок и встреч,
Время касаться друг друга душой,
Верить, что кончится все хорошо.
Время не делать того, что привык,
Чтобы родные остались в живых,
Время понять, что и в смутные дни
Можно и нужно остаться людьми...*

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



«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

UDC 616-001.19

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.8.2022.1538>

O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, N.V. Trofimov, V.A. Sedinkin, D.A. Martynenko
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Trench foot and other non-freezing cold injuries (literature review)

Abstract. *Non-freezing cold injury is a general term that includes trench foot and immersion foot and is characterized by damage to the soft tissues, nerves, and vessels of the distal extremities as a result of long stay (usually two to three days or longer) in wet, cold (but not freezing: typically 0 to 15 °C) conditions. Trench foot syndrome primarily affects military personnel, fishermen, agricultural workers, travelers, and other segments of the population. In wartime, the number of such local cold injuries increases several times. Unfortunately, in domestic medical developments, this problem is practically not given due attention. Based on data from foreign literary sources and their own clinical experience, the authors were able to highlight the main patterns of pathogenesis and clinical picture of this pathological condition with justification of treatment tactic and preventive measures.*

Keywords: *local cold injury; trench foot; immersion foot; pathogenesis; treatment*

*The soles of his feet were purple-black, cold.
The surgeon's diagnosis of trench foot indicated that
amputation was inevitable if he remained alive.*

Lesnyak B.M. I came to you! (1998)

Cold injuries and their consequences have been and remain an actual problem and occupational risk in the military for decades. These consequences can worsen the combat capability of the military in the near and distant future [1]. In wartime, the danger of general and local cold injury increases several times. In recent years, a clear trend towards an increase in the number of victims of cold injury in regions with a temperate climate has been noted [2]. Local cold injury is mainly seasonal, in peacetime its frequency is much lower than that of burns [3].

Non-freezing cold injury is a general term that includes trench foot (TF) and immersion foot (IF) and is characterized by damage to the soft tissues, nerves and vessels of the distal extremities due to long stay (usually two to three days or longer) in wet, cold (but not freezing: usually from 0 to 15 °C) conditions [4]. Unfortunately, this serious problem has not received enough attention in domestic literature. Based on data from foreign literary sources and their own clinical experience, the authors were able to highlight the

problems of epidemiology, pathogenesis and treatment of this serious pathological condition in the military and civilian population.

Trench foot syndrome was described by the French army surgeon Dr. Dominique Jean Larrey during the Patriotic War of 1812 [5, 6], but the name of the syndrome appeared more than 100 years later during World War I [7]. Starting in 1914, trench warfare was a common battle strategy on the European front. During this time, the soldiers stood for a long time in swampy trenches and were in damp, cold and dirty conditions. In the winter between 1914 and 1915, more than 20,000 British soldiers were treated for trench foot. Additionally, in retrospect estimates, trench foot resulted in the deaths of 2,000 American and approximately 75,000 British soldiers. Most cases of TF are observed in military conditions both during hostilities and exercises. The US military reported 11,000 cases of trench foot in November 1944 during World War II [4, 8]. In the French army, trench foot affected more than 3 % of soldiers. Excessive sweating of the feet (hyperhidrosis) can also cause trench foot. The cornerstone of this type of injury was rubberized boots that were too tight; sweat accumulated in them and kept the feet moist [5–7, 9–11]. During this period, it was observed that trench foot mostly affected the toes, but sometimes also the legs,

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2022

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

Для кореспонденції: Кравець Ольга Вікторівна, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: 535951@ukr.net, 602@dsma.dp.ua

For correspondence: O. Kravets, MD, PhD, Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: 535951@ukr.net, 602@dsma.dp.ua

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

which swelled up to the knees. 115,000 English and 80,000 French soldiers suffered from frostbite or trench foot [12, 13]. This led to the creation of the term “trench foot” or “immersion foot” [11, 14]. Trench foot and frostbite developed in over a million US soldiers in World War I, World War II, and the Korean War [2, 13, 15]. During the conflict in the Falklands (Malvinas Islands) in 1982, infantry units of one of the brigades of the United Kingdom reported an incidence of 76 % [4, 8]. A retrospective survey of a battalion of 400 US infantry soldiers training in the rainy mountains of Hawaii in 1994 found 149 cases of trench foot among 176 soldiers who responded to the questionnaire [4].

Blunt trauma or marching can lead to more severe injuries. Mechanical and cold injuries can occur simultaneously. These combined injuries are more difficult to treat than common injuries, and the end result is often unfavorable. Consequences: pain, numbness, loss of deep sensation and coldness of the foot. Hyperhidrosis often develops with fungal paronychia [12, 13]. Another example is “shelter limb” that affected civilians who were forced to hide from bombings in the deep tunnels of the London Underground during World War II [15]. The most severe cases were when the lesion was localized in the popliteal fossa or near it, which suggests that these injuries were peripheral neuropathies [16]. Homeless people, alcoholics and the elderly are most prone to trench foot. Travelers and other individuals who spend several days in cold and wet conditions without removing wet shoes and socks are also at risk of developing TF [4]. Trench foot develops in patients over the age of 15 [6]. Although historical reports describe certain segments of the population as more susceptible to TF, the validity of such reports is questionable. There is no clear evidence that certain groups are at increased or decreased risk [4].

Trench foot occurs as a result of exposure to cold and humidity and is characterized by swelling, pain and sensory disturbances in the area of the foot. The syndrome develops in conditions of low temperature (from 1 to 10 °C) with re-warming to normal [17]. Unlike frostbite, trench foot can occur without sub-zero temperatures. At temperatures of up to 16 °C, the disease can develop in only 10–14 hours [9].

Very high humidity can cause mummification of the feet already at a temperature of 2.5 °C.

Provocative factors are dehydration, insufficient or sub-standard nutrition, mental stress in military personnel during combat operations, overfatigue, weakening of the body due to a concomitant disease or combat injury. The action of these factors causes the destruction of capillaries, which leads to tissue necrosis. Cold temperatures constrict blood vessels to prevent heat loss, so wet feet lose heat 25 times faster than dry feet. As a result of a lack of oxygen supply, skin tissues are damaged [6, 18, 19]. Microvascular spasm with tissue ischemia is an obvious etiological factor. Nerves, muscles and endothelial cells are most sensitive to prolonged cooling. It is noted that the development of the disease can occur despite periodic warming of the limb [9, 11]. Based on observations during World War II, this condition was described as vasoneuropathy [20]. Maximum vasoconstriction occurs when the arm or leg is cooled to approximately 15 °C. Further cooling causes an increase in blood flow, known as cold-induced vasodilation or the scavenging

response, occurring in cycles of 5 to 10 minutes. Prolonged and repeated exposure to cold increases the amplitude and frequency of the reaction. Inuit, Sami and Nordic fishermen have a strong response with rapid cycling. A strong vascular response is thought to reduce susceptibility to TF, but scientific evidence is insufficient. A study of 206 Dutch marines showed that a weak response correlated with increased susceptibility to such a lesion [4].

The latent period lasts 4–5 days, the severity of the injury also depends on the loss of sensitivity, which prevents timely seeking medical help. Tight shoes increase the risk of developing TF. It includes degenerative changes in nerve, muscle tissues and vessel walls. The severity of the damage depends on the temperature of the environment and the duration of exposure. A characteristic feature is water infiltration of the horny epithelial layer, especially in the skin of the feet. In severe cases, superficial nerves, as well as muscles and blood vessels may be damaged [12]. Often, the first symptoms are a feeling of coldness in the feet with slight pain and numbness, or a feeling of “walking on wood”, pain in the joints of the feet, paresthesias, pronounced impairment of all types of sensitivity and functions of the limb. When walking, the patient steps on the heels. The skin of the feet is pale, waxy. When the condition worsens, blisters appear, filled with a clear liquid with an unpleasant odor, as in gangrene. The foot may swell with bruising, redness, or blackening of the skin. The limb is hot to the touch and often swollen. Local ecchymoses and ulcers appear. Later, swelling develops, covering the leg up to the knee joint, blisters with hemorrhagic contents are formed. When heated, the pain is very strong and is not relieved by the administration of painkillers (including morphine). Over time, colliquative necrosis develops in the distal parts of the limb, but even proximal tissues can be affected. There is no clear line of demarcation between dead and healthy areas. In more severe cases, wet gangrene of the foot develops [11, 17].

Three forms of TF are defined.

The mild form is the most common, occurs in 80–90 % of cases, is characterized by loss of tactile and pain sensitivity, numbness of the legs, increased spontaneous pain that prevents independent walking and deprives the patient of normal sleep. In this case, the front part of the foot and fingers are most affected, which forces the patient to lean on the heel when walking, and there is a burning and tingling sensation in the legs. Normalization of the condition of the feet begins on day 8–9 after the cessation of the effect of cold with the occurrence of intense paresthesia. For 3–4 weeks, stabbing or shooting pain and almost continuous tingling is felt.

The medium-severe form is characterized by the appearance of blisters in the areas of edema of the legs, fingers and plantar folds, which are filled with a gel-like substance of lemon or blood color.

The severe form is characterized by deep trophic tissue disorders, including necrosis, with the development of putrefactive or anaerobic infection.

In the course of the pathological condition, certain stages are observed.

The first stage: under the influence of cold. The key feature of the first stage is loss of sensitivity. This usually takes

the form of general anesthesia. Patients complain of numbness, sometimes describing that the legs or arms feel like a wooden block. Because of this loss of sensation and proprioception, patients may become clumsy and experience difficulty walking. The extremities may be bright red at first, but then become pale or completely white due to severe vasoconstriction. The extremity is usually painless until an attempt is made to warm it.

Second stage: after exposure to cold. The second stage begins as soon as the patient is removed from the cold environment, and continues during and after rewarming. This stage usually lasts only a few hours, but can last for several days. The extremities acquire a mottled pale blue color, which reflects a slight increase in blood flow. It is difficult to see a change in the color of pigmented dark skin. The peripheral pulse is initially filiform. Over time, it becomes jerky, but capillary filling is delayed. The extremity continues to be cold and numb. Some swelling may occur. The patient may have problems with walking.

Third stage: hyperemia. The third stage usually begins suddenly and lasts from several days to several weeks, in severe cases — from 6 to 10 weeks. The affected limb becomes bright red and swollen with an increased pulse, but with delayed capillary refill, which characterizes microcirculatory damage. Anesthesia is replaced by intense pain with hyperalgesia. However, the distal parts of the affected limbs may remain insensitive. Tissue damage is usually imperceptible, but severely damaged areas may blister. Nonviable areas of tissue are rare, but blistering or skin discoloration may occur before stage four of necrosis develops.

The fourth stage: after hyperemia. The last stage can end in a few weeks, persist for years, or be permanent. The affected limb usually appears normal, except for cases of tissue necrosis, which is rare. Affected limbs are cold and very sensitive to cold. Vasoconstriction in response to cold is common. Extremities may remain cold for several hours after short exposure to cold. Most patients have chronic pain, usually in response to cold. Small areas may remain insensitive. Hyperhidrosis is common. Some patients develop symptoms similar to complex regional pain syndrome. In severe cases, tissue gangrene may occur, requiring amputation [4, 6].

The diagnosis of trench foot is completely clinical. First, it is necessary to determine the situation in which it happened, and a high-quality medical examination is of primary importance. Underlying infections should be ruled out, so a white blood cell count may be indicated. Inflammatory markers such as C-reactive protein or erythrocyte sedimentation rate may be helpful, as well as radiographs or bone scans when osteomyelitis is suspected [9].

The specific features of the water environment (the thermal conductivity of water is 25 times higher, and the heat capacity is 4 times higher than the corresponding indicators for atmospheric air) cause the rapid exhaustion of possible thermoregulation mechanisms: tissues in water lose heat approximately 11 times faster than in an air environment of the same temperature, and rapid immersion in cold water increases heat loss by 32 times [21, 22].

Immersion foot (submerged foot syndrome, sea boot foot, Irish foot or bridge foot) is an identical injury that was

first described during World War II in shipwrecked sailors, on the lifeboats. When they were forced to kneel or sit on the wet bottom of the boats, it was mostly the knees or buttocks that suffered. The main civilian groups affected by IF are shipwrecked crews in cold waters and wilderness survivors of plane crashes and overturned boats, who have to walk in cold and wet environments in wet shoes and clothing. Travelers and homeless people are also significantly at risk of IF [23].

IF develops as a result of immersion of the feet in a liquid environment (water, mud) at a temperature of up to 17 °C for > 12 hours. The term “miner’s foot” was defined separately: an occupational disease that develops as a result of a long forced stay in a position with bent legs, often in water, which leads to a violation of blood circulation and trophism of the tissues of the feet. An injury to the hand of a diver who stayed in a cold (6 °C) water is described [24].

Immersion foot in warm water is a transient syndrome first described in soldiers in Vietnam. It manifests itself in the form of painful, white, wrinkled soles of the feet due to immersion in warm water (from 15 to 32 °C) for up to 72 hours [4]. It is also called rice foot and, incorrectly and erroneously, tropical immersion foot, which is a more serious condition. Most IF patients recover completely within one to three days with drying and elevating the feet. *Meliorator’s foot* or *rice foot* occurs at a higher temperature (up to 29 °C all day) in agricultural workers when growing crops that require significant humidity. Therefore, the term “cold injury” may not be appropriate for some of these syndromes [25]. In warm water, IF usually develops more slowly, taking about 48 hours, than in cold water (according to early estimates — up to 12 hours) [26].

Tropical immersion foot has been described in soldiers in Vietnam and is a more severe condition than trench foot because it causes the inability to walk due to painful, swollen feet after immersion in warm water (22 to 32 °C) for more than 72 hours, characterized by symmetrical redness, swelling and soreness of the skin of the ankles and the back surface of the feet. The plantar surfaces are hyperhydrated and wrinkled, and patients with severe cases have fever and inguinal lymphadenopathy. Treatment includes drying the feet, followed by bed rest and leg elevation. Full recovery usually takes four to five days, although severely affected patients sometimes require 10 to 12 days. There are no known consequences.

Jungle foot, sometimes called *tropical jungle sole*, *tropical swamp foot*, or *jungle rot*, is a dangerous condition seen during the Vietnam wars [4]. Symptoms usually develop after a period of more than 48 hours of water exposure in tropical climates with temperatures of 22–32 °C. This pathology often occurs in peacetime in fishermen and hunters, as they are prone to wet feet for a long time, in tourists and in case of concomitant alcohol or drug intoxication. A shorter duration of contact at a temperature of 0 °C leads to a similar lesion [13, 27–30].

Cyanotic, swollen, with increased sweating, feet and toes resemble trench foot. According to the degree of warming, it is noticeable how the legs change their color from white to red, become dry and painful. Blisters may form, leading to gangrene and amputation. In peacetime, it is observed

during long concerts in rainy weather: at the music festival in Glastonbury (Great Britain) in 1998, doctors consulted ninety victims with immersion foot daily.

Pathophysiology

Tissue damage develops against the background of venous stasis with interstitial edema in progressive trophic disorders [17]. The pathophysiology of trench foot is difficult to explain. Since this syndrome refers to non-freezing cold injuries, the formation of ice crystals does not occur. Researchers demonstrate a damage to all tissues after cold-wet exposure, but primarily muscles and nerves. Degenerative changes in nerve and muscle tissues and walls of blood vessels are of great importance. Cold moisture causes heat loss, and swelling and narrowing of blood vessels causes tissue ischemia [5].

Pathophysiology involves alternating narrowing and widening of the vessels of the limb. At first, the affected limb is cold and numb. This eventually progresses to hyperemia and severe pain within 24 to 48 hours. Physical features include swelling, erythema, ecchymoses, and blistering. Injuries can be aggravated by infection, lymphangitis and gangrene [31].

The severity of the damage depends on the temperature of the environment and the duration of exposure. Characteristic findings are fluid-filled stratum corneum, especially on the soles of the feet. In mild cases, superficial nerves are damaged, in severe cases, damage to muscles and blood vessels is added. Such damage to the skin (water filling) can occur after a long stay in relatively warm water [12].

Stages of trench (immersion) foot

Stage 1 — trauma phase

This stage involves the restriction of blood flow due to the cold effect on the tissues, symptoms may include numbness and redness of the skin, but no pain is felt yet.

Stage 2 — pre-hyperemic phase

This stage lasts from 6 to 24 hours. Feet are pale, white, cold with paresthesias (tingling sensation). The feet and toes are stiff, which makes it difficult to walk. During the examination, the doctor is sometimes unable to palpate (feel) a normal pulse on the legs (which indicates a violation of normal blood flow).

Stage 3 — hyperemic phase

Lasts up to two months. The legs are painful, hot to the touch. Swelling is observed, which increases with heating, movement and standing. In severe cases, small blisters can be visualized. There may be hemorrhages, as well as petechiae (rash on the skin). With a mild course, the condition disappears with treatment at this stage. In severe cases, trench foot symptoms progress.

Stage 4 — the post-hyperemic phase

It begins within 2–6 weeks and is characterized by cyanosis and insensitivity to cold [31] and can last throughout a person's life. This is a prolonged vasospastic (narrowing of blood vessels) phase, characterized by increased pain when warmed up, hyperhidrosis (excessive sweating of the feet) and paresthesias (tingling sensation). The affected foot/feet may develop a persistent feeling of coldness. Secondary Raynaud's syndrome (a condition accompanied by increased sensitivity to cold in which the toes turn blue and/or

white when exposed to cold and then bright red when warm) develops as a result of long-term narrowing of small blood vessels [5, 12].

The pre- and hyperemic stages of the disease usually escape the attention of the doctor, who most often meets the patient in the post-hyperemic phase of the disease [32]. In the first minutes of the limbs being in the water, there is a feeling of numbness, difficulty and pain when trying to move the fingers, fasciculations, tremors and cramps in the calf muscles, swelling in the distal parts, blisters with transparent contents may form. Common signs of hypothermia often appear very quickly: chills, depression, general weakness, drowsiness, sometimes increased excitability. The patient cannot walk because he “doesn't feel the floor”. 2–5 hours after removal from the liquid medium, the reactive phase begins. The border of the hyperemia zone corresponds to the level of limb immersion into the water, increasing pain appears in the limb. With a lesion of the I–II degree, there is hyperemia of the skin, pronounced edema, multiple blisters are formed — the so-called cold neurovasculatures, which last 2–3 months. There is pain, impaired sensitivity of soft tissues, muscle strength decreases. With a lesion of the III–IV degree, hyperemia of the skin and blisters appear much later, a wet scab is formed. There is always a pronounced purulent-resorptive fever, lymphangitis, lymphadenitis, thrombophlebitis are frequent. Obliterating endarteritis is observed in later periods [5, 11].

There are individual differences in susceptibility to cold injuries, which are related to each other by the intensity of the reaction of human vessels to a cold, moist environment. Individuals who can maintain higher local blood flow and skin temperature are less susceptible to trench foot than those with lower peripheral blood flow and skin temperature. Individuals with previous cold injuries face an increased risk of re-exposure, especially if there is evidence that they suffer from residual cold sensitization [15].

During World War I, as understanding of the disease progressed, so did treatments for trench foot. At first, bed rest was recommended, and many different remedies were tried at one time or another. Among them, a mixture of lead and opium, alcohol of various kinds, mercuric chloride in alcohol, tincture of iodine, pear oil, picric acid, and chloral hydrate mixed with camphor. Some powders have also been used, including boric acid, starch, zinc, and salicylic acid. Radiant heat, complex massage techniques, and even different types of electrical stimulation have been tried in the treatment of trench foot when initial treatments have failed. However, as soon as the disease turned into a severe form, the main method of treatment became surgical, similar to the treatment of gangrene. Often, it ended up with an amputation of extremity [9].

Trench foot is a clinical diagnosis. The patient's condition and the development of complications determine the need for diagnostic studies. If a traumatic injury is suspected, X-ray of the affected arms or legs should be taken. If infection is suspected, a computed tomography or magnetic resonance imaging scan should be performed to look for free air, abscess, or other signs that require surgical intervention. Early surgical consultation is recommended for suspected soft tissue infection. Unlike frostbite, the informativeness of

angiography, CT angiography, magnetic resonance angiography, or radioisotope scanning is unknown in the evaluation of TF. Infrared thermography was once used in the United Kingdom to assess the severity of injuries and extent of recovery, but has been abandoned, since its feasibility was not confirmed in controlled studies [4]. Today, trench foot is usually detected at an early stage and the treatment is quite simple, the main thing is to keep the feet dry and warm.

Treatment

- It is better to evacuate the victims at the first signs.
- Get rid of wet clothes and replace them with dry and warm ones.
- Avoid moving on affected limbs.
- Bed rest and injury avoidance.
- **Immersion of the foot in warm or hot water is contraindicated!**
- **Massage is contraindicated!**
- Elevated position of the affected foot as this will help prevent new sores and blisters.
- The leg is kept dry with the help of a fan heater.
- Warm slowly at room temperature. The affected area will likely be swollen, red, and hot to the touch after it is warmed. Blisters may form.
- Prophylactic antibiotics are not indicated.
- Systemic antibiotics are indicated when non-viable tissue is present, as with any contaminated wound or when signs of infection appear.
- Co-infections can be treated with topical antifungals for dermatophytes or systemic antibiotics for bacterial cellulitis or deep infection.
- Prevention of tetanus and gas gangrene.
- Analgesia: the only effective drug is amitriptyline at a dose of 50–150 mg at bedtime. Other analgesics and vasodilators, such as nifedipine, are either completely ineffective or (like narcotics) do not relieve pain; acetaminophen or aspirin will help with pain but may not help with swelling.
- Lumbar sympathectomy (regional anesthesia) is outdated and should not be performed, although it sometimes reduces sensitivity to cold for several months, but symptoms return after treatment to be at least as severe as before treatment (and sometimes worse).
- Epidural sympathetic opioid blockade may be valuable for early pain relief.
- The patient may require medicated sleep.
- Administration of disaggregants, anticoagulants, low molecular weight dextran.
- Optimize nutrition with a high-protein, high-calorie diet.
- Avoid early surgery, but if C-reactive protein is elevated and hyperthermia or other signs of sepsis occur, early amputation should be considered.
- Macerated or damaged skin needs topical antiseptic measures.
- First of all, do not puncture the blisters as this can lead to infection of the area. The bottom of self-opening blisters requires thorough antiseptic treatment, excision of necrotic tissues is indicated.
- Early mobilization is very important to prevent prolonged immobility (risk of ankylosis).

- UVR, UHF therapy.
- Delayed surgical intervention — amputation.
- The soldier will be an ambulatory patient for several weeks [4, 9, 12, 13, 29, 31, 33].

Combined injuries

Trench foot and frostbite can occur at the same time. Combinations of cold injury, fractures, and lacerations are also not uncommon (for example, in an avalanche accident). Finally, there are also frostbite injuries, spontaneous thawing with refreezing. Combined injuries are more difficult to treat than isolated and combined injuries, and the final outcome is worse [12].

Complications

- Soft tissue infections (cellulitis or gangrene).
- Subacute (moderate) or long-lasting neuropathic pain (nerve pain).
- Improper treatment of trench foot can lead to irreversible sensory changes.
- Cellulitis (infection in the deeper layers of the skin).
- Thrombophlebitis (inflammation of the blood vessel wall).
- Muscle atrophy (loss/reduction of muscle mass).
- Osteoporosis (softening of bones).
- Damage to muscles, skin tissues, blood vessels or peripheral nerves [5].

Prevention of trench foot is not difficult and has been known since 1982. During World War I, the introduction of regular foot examinations was found to reduce morbidity. The soldiers were divided into pairs and instructed to watch their partner's legs. It was found that a soldier was more likely to remove his boots and wipe his feet and change his socks if reminded to do so by a fellow soldier. After thousands of such cases were recorded, soldiers were ordered to always carry 3 pairs of socks and change them at least twice a day. Soldiers were also given whale oil to rub on their feet after they were dry to prevent trench foot. Historically, a battalion (up to 1,000 men) on the front of World War I could use up to 10 gallons of whale oil daily. Draining trenches is an ancient military art. To prevent trench foot, wooden planks known as "ducks" were used to cover the wet, dirty, cold ground in the trenches [9]. Trench foot was virtually eliminated among Allied troops on the Western Front during World War I, when rations were increased and waterproof sacks of clean, dry socks were sent to the trenches nightly with food. Prohibiting foot cloths (a wrap around the lower leg over boots that caused compression) and encouraging soldiers to move as much as possible contributed to lower morbidity rates, as did the use of foot powder rather than grease [4].

According to the results of a modern survey conducted in Ukraine, 74 % of soldiers are not informed about such a disease as trench foot. At the same time, 95 % of them were often in conditions of high humidity and simultaneously exposed to low temperatures, in wet shoes and socks, that is, they had a high risk of disease. It was found that only 53 % of servicemen change their shoes in a timely manner if possible, and 40 % walk in wet shoes for a certain time, regardless of the possibility of changing them. According to the results of the survey, more than 85 % of the soldiers noticed

the first signs of this disease (feeling of weakness in the toes, decreased sensitivity, pallor, spontaneous pain and tingling in the feet). Part of the military already noted more serious manifestations of local hypothermia (cyanosis, edema that did not disappear after warming up, and blisters), which indicates more pronounced symptoms of the disease and possible risks of gangrenous changes [34].

Prevention

- Feet should be clean and dry: dirty and wet foot cloths and socks lose their thermal properties.
- Dry, wash, change foot cloths and socks.
- If possible, use copper-infused socks.
- Apply silica gel, antiseptic and antifungal powders.
- It is useful to dry your feet in the air, moist them with a special cream.
- Check the condition of the feet regularly (most often in the morning and in the evening).
- Mild foot massage improves blood circulation.
- Sleep in arctic mittens on your feet.
- Avoid smoking and using other products that contain nicotine, which can impair blood flow to the legs.
- Follow a high protein diet.
- Remember that the duty of the commander is to maintain the unit's combat effectiveness.
- Strict compliance with the recommendations is absolutely mandatory.

N.B! *Soldiers apathetic to the situation usually neglect to take care of their feet. Check back regularly!* [4, 7, 9, 13, 34, 35].

References

1. Kadian A., Saini S., Khanna R. Frostbite: A Conundrum in High Altitudes. *Current Topics on Military Medicine*. 2020. doi: 10.5772/intechopen.96286.
2. Єхалов В.В., Кравець О.В., Горбунов В.В., Пилипенко О.В. Историчний нарис проблеми локальної холодової травми. XI Міжнародна науково-практична конференція "Actual problems of learning and teaching methods", 6–9 грудня 2002 р., Відень, Австрія.
3. Козинец Г.П., Васильчук Ю.М., Назаренко В.Н. и др. Повышение эффективности консервативного и оперативного лечения поверхностных и глубоких отморожений. *Хірургія України*. 2011. 3. 32-34.
4. Zafren K. Non-freezing cold water (trench foot) and warm water immersion. *Up to Date*. 2022 Nov. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/nonfreezing-cold-water-trench-foot-and-warm-water-immersion-injuries>.
5. Christiansen S. What Is Trench Foot? *Foot Health*. 2021 Dec 4. Available from: <https://www.verywellhealth.com/trench-foot-symptoms-causes-diagnosis-and-treatment-5076319>.
6. Delgado C. How to recognize and treat trench foot — the deadly condition that claimed thousands of lives in WWI. *Business Insider India*. 2022 Mar 10. Available from: <https://www.insider.com/guides/health/conditions-symptoms/trench-foot>.
7. Тарасюк В.С., Матвійчук М.В., Паламар М.В., Поляруш В.В., Корольова Н.Д., Подолян В.М., Малик С.Л., Кривецька Н.В. Перша медична (екстрена) допомога з елементами

тактичної медицини на догоспітальному етапі в умовах надзвичайних ситуацій. Київ: Медицина, 2015. 368 с.

8. Wayne T.F., DeBakey M.E. *Cold Injury, Ground Type*. Office of the Surgeon General of the Army, Washington: U.S. G.P.O. 1958. 570 p.
9. Bush J.S., Lofgran T., Watson S. Trench Foot. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan*. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493986>.
10. Gorjanc J., Morrison S.A., McDonnell A.C., Mekjavic I.B. Koroška 8000 Himalayan expedition: digit responses to cold stress following ascent to Broadpeak (Pakistan, 8051 m). *European Journal of Applied Physiology*. 2018. 118(8). 1589-1597. doi: 10.1007/s00421-018-3890-3.
11. Візір В.А., Заїка І.В. Захворювання, викликані дією на організм термічних факторів (тепла та холоду): навчально-методичний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. 67 с.
12. Kulling P. et al. Hypotermi Kylskador Drunkningstillbud i kallt vatten. *Stockholm: Socialstyrelsen*, 2015. 138 p.
13. Заруцький Я.Л., Запорожан В.М., Білий В.Я., Денисенко В.М. та ін. *Военно-польова хірургія: підручник*. Одеса: ОНМедУ, 2016. 416 с.
14. Iqbal A., Jan A., Quraishi A., Islam N., Raheem A., Rashid A. Efficacy of Leeching in Frostbite. *Clinical Dermatology*. 2019. 4(4). 1-9. doi: 10.23880/cdoaj-16000190.
15. Roberts A. *Synopsis of Causation. Cold Injury*. Ministry of Defence, 2008. 24 p.
16. Løseth S., Bågenholm A., Torbergsen T., Stålberg E. Peripheral neuropathy due to severe hypothermia. *Clinical Neurophysiology*. 2013. 124(5). 1019-1024. doi: 10.1016/j.clinph.2012.11.002.
17. Шейко В.Д., Панасенко С.І., Челишвілі А.Л. *Хірургія надзвичайних ситуацій: навчальний посібник*. Полтава: УМСА, 2019. 210-212.
18. Єхалов В.В., Кравець О.В., Фесенко О.В. Патолофізіологія серцево-судинної системи при загальному переохолодженні організму (літературно-науковий огляд). *SWorld Journal*. 2022. 11(3). 59-75. doi: 10.30888/2663-5712.2022-11-03-091.
19. Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А. Оптимізоване життєзабезпечення при ненавмисному загальному переохолодженні організму (науково-літературний огляд). *Медицина невідкладних станів*. 2022. 18(1). 12-20. doi: 10.22141/2224-0586.18.1.2022.1453.
20. Anand P., Privitera R., Yianguo Y., Donatien P., Birch R., Misra P. Trench Foot or Non-Freezing Cold Injury As a Painful Vaso-Neuropathy: Clinical and Skin Biopsy Assessments. *Frontiers in Neurology*. 2017. 8. 514. doi: 10.3389/fneur.2017.00514.
21. Єхалов В.В., Кравець О.В., Кріштафор Д.А. Фактори, що сприяють гострому випадковому переохолодженню організму (літературний огляд). *Медицина невідкладних станів*. 2022. 18(6). 7-14. doi: 10.22141/2224-0586.18.6.2022.1514.
22. Дзяк Л.А., Єхалов В.В., Клигуненко О.М., Лященко О.В., Седінкін В.А., Станін Д.М. та ін. *Механічна асфіксія*. Дніпро: ЛІРА, 2019. 79-80.
23. White J.C. Vascular and neurological lesions in shipwreck survivors. *New England Journal of Medicine*. 1943. 228. 211.
24. Laden G.D., Pardee G., O'Rielli G. Cold injury to a diver's hand after 90-minute immersion in water at 6 degrees Celsius. *Aviation Space and Environmental Medicine*. 2007. 78. 523.
25. Heil K., Thomas R., Robertson G. et al. Freezing and non-freezing coldweather injuries: a systematic review. *British Medical Bulletin*. 2016. 117(1). 79-93. doi: 10.1093/bmb/ldw001.

26. Hall A., Sexton J., Lynch B. et al. Frostbite and Immersion Foot Care. *Military Medicine*. 2018. 183(2). 168-171. doi: 10.1093/milmed/usy085.
27. Vale T.A., Symmonds M., Polydefkis M. et al. Chronic non-freezing cold injury results in neuropathic pain due to a sensory neuropathy. *Brain*. 2017. 140(1). 2557-2569. doi: 10.1093/brain/awx215.
28. Forbes K.E., Foster P. An unusual case of an immersion hand presentation in a military signaller operating in the jungle in Belize. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2017. 163(6). 422-424. doi: 10.1136/jramc-2017-000811.
29. O'Donnell F.L., Taubman S.B. Update: cold weather injuries, active and reserve components. *U.S. Armed Forces, July 2011 – June 2016. MSMR*. 2016. 23(10). 12-20.
30. Kant K.S., Agarwal A., Suri T., Gupta N., Verma I. Trench foot: a relatively rare condition in tropical countries — a case report. *Tropical Doctor*. 2014. 44(2). 119-121. doi: 10.1177/0049475514521803.
31. Lukavetskyj O.V., Varyvoda E.S., Stoyanovsky I.V., Chernymerys O.M. Frostbite. *Guidelines for Dentistry Students*. Lviv, 2019. 10-13.
32. Захараш М.П., Кучер Н.Д., Пойда А.И. и др. *Хирургия: учебник для студ. высш. мед. учебн. заведений. Под ред. М.П. Захараша. Вінниця: Нова Книга, 2014. 556-557.*
33. Imray C.H., Richards P., Greaves J., Castellani J.W. Non-freezing cold-induced injuries. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2011. 157. 79-84.
34. Максим'як М.В., Андрейчук А.В. Траншейна стопа — сезонне відлуння війни. *Abstracts of the 90th Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation "Innovations in Medicine and Pharmacy"*. Івано-Франківськ, 2021. 46-47.
35. Бондарь С.О., Гут Т.М., Гут П.П. Пігієна та епідеміологія в системі військово-медичної підготовки та медицини надзвичайних ситуацій: підручник. Київ: ВСВ «Медицина», 2018. 344 с.

Received 01.11.2022

Revised 09.11.2022

Accepted 18.11.2022 ■

Information about authors

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

Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Nikolay Trofimov, MD, Professor at the Department of General Surgery, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: nikolay_trofimov2017@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9992-8807>

Vladyslav Sedinkin, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dnepr_vlad@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8894-1598>

Danylo Martynenko, Internist at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: kubacty@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0003-1265-9438>

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

Кравець О.В., Єхалов В.В., Трофімов М.В., Седінкін В.А., Мартиненко Д.А.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Траншейна стопа та інші незамерзаючі холодкові травми (огляд літератури)

Резюме. Незамерзаюча холодова травма — це загальний термін, що включає траншейну й імерсійну стопу та характеризується пошкодженням м'яких тканин, нервів і судин дистальних відділів кінцівок внаслідок тривалого перебування (зазвичай два-три дні або довше) у вологих, холодних (але не заморожуючих: зазвичай від 0 до 15 °С) умовах. Синдром траншейної стопи вражає насамперед військових, рибалок, сільськогосподарських працівників, мандрівників та інші верстви населення. У воєнний час кількість таких локальних

холодових травм збільшується в декілька разів. На жаль, у вітчизняних медичних розробках цієї проблемі практично не приділено належної уваги. На основі даних зарубіжних літературних джерел та власного клінічного досвіду автори спробували висвітлити основні закономірності патогенезу й клініки цього патологічного стану з обґрунтуванням лікувальної тактики та профілактичних заходів.

Ключові слова: локальна холодова травма; траншейна стопа; імерсійна стопа; патогенез; лікування

УДК 616.149-008.341.1:616.33-005.1:616.14-007.63]-084-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.8.2022.1539>Чуклін С.М.¹, Чуклін С.С.²¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

Комплексне лікування хворих із кровотечами з варикозно розширених вен шлунка

Резюме. Варикозне розширення стравохідних і шлункових вен є основним клінічним проявом цирозу печінки та портальної гіпертензії. Кровотеча з варикозно розширених вен шлунка зазвичай є тяжкою і пов'язана з вищою смертністю та більшим ризиком повторної кровотечі, ніж при стравохідних вариксах. Лікування варикозної кровотечі є складним і часто вимагає мультидисциплінарного підходу, що включає фармакологічні, ендоскопічні та радіологічні втручання. З точки зору лікування можна розглянути три етапи: первинна профілактика, активна кровотеча та вторинна профілактика. Основною метою первинної та вторинної профілактики є запобігання варикозній кровотечі. Однак активна варикозна кровотеча вимагає швидкого втручання для її зупинки та досягнення тривалого гемостазу. У цьому огляді описані особливості фармакологічного, ендоскопічного та інтервенційного радіологічного варіантів профілактики та лікування кровотеч зі шлункових вариксів. Пошук літератури здійснювався в базі даних MedLine на платформі PubMed.

Ключові слова: портальна гіпертензія; варикозно розширені вени шлунка; кровотеча; профілактика; лікування

Вступ

Шлункові варикси (ШВ) зустрічаються приблизно у 20 % пацієнтів із цирозом печінки [1]. Загалом ШВ мають тенденцію до кровотеч рідше, ніж стравохідні (СВ); однак розрив ШВ асоціюється із серйознішою кровотечею, вищою смертністю та більшим ризиком повторної кровотечі після спонтанного гемостазу [1, 2]. ШВ поділяються на чотири типи залежно від зв'язку зі СВ, а також за розташуванням: шлунково-стравохідні варикси 1-го типу (ШСВ1): розширення варикозних вен стравоходу по малій кривині; шлунково-стравохідні варикси 2-го типу (ШСВ2): розширення варикозних вен стравоходу по великій кривині; ізольовані шлункові варикси 1-го типу (ІШВ1): варикси в дні шлунка; ізольовані шлункові варикси 2-го типу (ІШВ2): варикси в інших місцях шлунка [3]. Частота 2-річної кровотечі з ІШВ1 і ШСВ2 становить 78 і 55 % та є значно вищою, ніж при ШСВ1 (11,8 %) і ІШВ2 (9 %) [3]. Градієнт венозного тиску в печінці (ГВТП) є найважливішим методом прогнозування ризику кро-

вотечі з варикозно розширених вен стравоходу, успіху ендотерапії та повторної кровотечі. Однак він погано корелює з ризиком кровотечі зі ШВ і не дуже відрізняється між кровотечею та станом без неї [4]. Насправді ШВ можуть кровоточити при ГВТП менше ніж 12 мм рт.ст., тоді як поріг продовження кровотечі, а також її раннього рецидиву зі СВ — 16 мм рт.ст. [5]. При ШВ ризик кровотечі залежить від розміру варикозно розширених вен (> 2 см), напруги стінки, наявності плям червоного кольору на вариксах, MELD \geq 17 і наявності портальної гіпертензивної гастропатії [4, 6].

Шлункова варикозна кровотеча у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки пов'язана з високою смертністю, яка може досягати 20 % протягом 6 тижнів після кровотечі. Більше того, повторна кровотеча зі ШВ є відносно складнішим клінічним сценарієм з меншою кількістю терапевтичних альтернатив [3, 7].

Цей огляд присвячений сучасним поглядам на лікування кровотеч зі ШВ на підставі літературних джерел, отриманих з бази даних MedLine на платформі PubMed.

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

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

Для кореспонденції: Чуклін Сергій Миколайович, доктор медичних наук, професор кафедри хірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; контактний тел.: +380 (50) 989 25 59.

For correspondence: Serge Chooklin, MD, PhD, Professor at the Department of Surgery, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone +380 (50) 989 25 59.

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

Лікувальна тактика при ШВ у хворих на цироз печінки

Шлункові варикси у хворих на цироз печінки можуть виявлятися у трьох клінічних ситуаціях, які вимагають окремого підходу: наявність ШВ без кровотечі в анамнезі — показана первинна профілактика; ШВ з активною кровотечею — потреба у терміновому лікуванні; профілактика рецидиву кровотечі зі ШВ.

Первинна профілактика кровотеч зі шлункових вариксів

Оптимальне лікування ШВ залишається суперечливим через відсутність даних великих рандомізованих клінічних досліджень. Загалом шлунково-кишкову кровотечу можна контролювати за допомогою терапії, яка знижує портальний тиск (β -блокатори, шунтування та транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування (ТВПШ, TIPS — transjugular intrahepatic portosystemic shunt)), або такої, яка спрямована безпосередньо на варикозне розширення вен

шлунка (ендоскопічна ін'єкційна терапія, ендоскопічне лігування, ін'єкції тромbogenного агента та балонна ретроградна трансвенозна оклюзія (БРТО, BRTO — balloon-occluded retrograde transvenous obliteration)) [8] (рис. 1).

β -блокатори приймаються перорально і використовуються як довгострокове лікування портальної гіпертензії (ПГ). Неселективні β -блокатори (НСББ) діють на β_1 - і β_2 -адренергічні рецептори, відповідно зменшуючи серцевий викид і спричиняючи спланхнічну вазоконстрикцію, щоб зменшити портальний приплив і тиск [10]. НСББ є основними засобами первинної профілактики варикозного розширення вен стравоходу. Чи відбувається суттєве зниження ГВТП під дією β -блокаторів і чи можуть вони допомогти в профілактиці кровотечі зі ШВ, не було добре вивчено. Дані щодо використання НСББ як первинної профілактики варикозу шлунка (за винятком ШСВ1, які зазвичай лікують як СВ) обмежені. Численні дослідження з оцінки НСББ проведено для терапії варикозної крово-

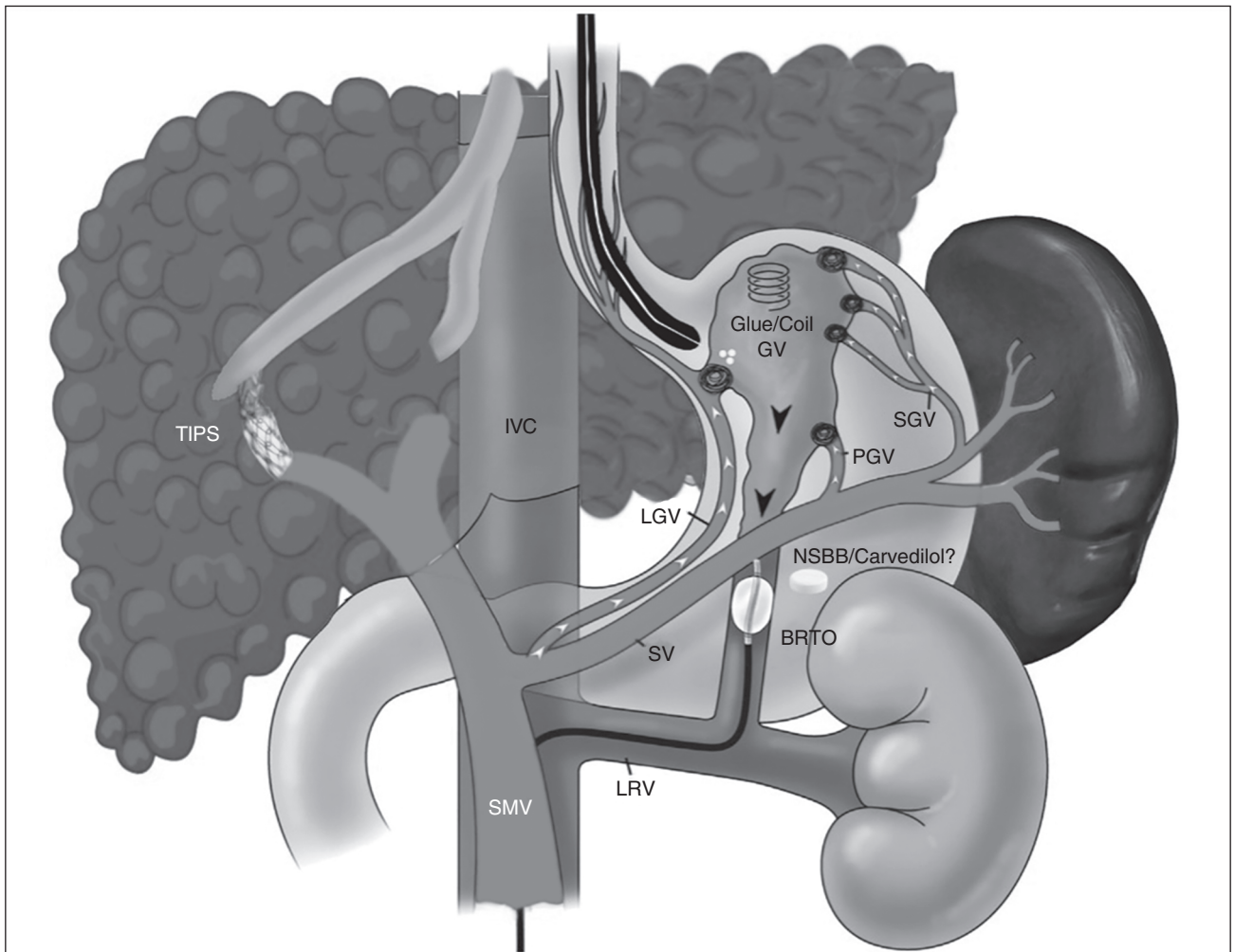


Рисунок 1. Анатомія портосистемних шунтів, аферентів, еферентів і різні варіанти лікування при ШВ. Білі стрілки позначають звичайні аференти варикозно розширених вен шлунка, а чорні стрілки позначають еферентний шлях через шлунково-нирковий шунт. BRTO — ретроградна трансвенозна облітерація з балонною оклюзією; GV — варикозне розширення вен шлунка; IVC — нижня порожниста вена; LGV — ліва шлункова вена; LRV — ліва ниркова вена; PGV — задня шлункова вена; SGV — коротка шлункова вена; SMV — верхня брижова вена; SV — селезінкова вена; TIPS — транс'югулярний внутрішньопечінковий портосистемний шунт (можна поєднувати з варикозною емболотерапією) ([9], з дозволу авторів)

течі; однак лише невелика частина пацієнтів мала ШВ [11–13]. Спеціалізовані дослідження, що оцінюють використання β -блокаторів при ШВ, подані лише в одному рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД), в якому оцінювалася первинна профілактика кровотечі зі ШВ. Mishra зі співавт. досліджували 89 пацієнтів із цирозом печінки зі ШСВ2 та ШВ1 високого ризику для первинної профілактики кровотеч. Пацієнти були рандомізовані на три групи: ін'єкції ціаноакрилатного клею до повної облітерації (група I), або пропранолол із цільовою ЧСС 55/хв або максимальною дозою 360 мг/добу (група II), або без лікування (група III). За хворими спостерігали в середньому 26 місяців. Актуарна ймовірність кровотечі зі ШВ становила 13 % у групі I порівняно з 28 % у групі II ($p = 0,039$) і 45 % у групі III ($p = 0,003$). Актуарна ймовірність виживання була вищою в групі I порівняно з групою III (90 проти 72 %, $p = 0,048$). Однак суттєвої різниці в смертності між групою I та групою II не було [4].

Нещодавно опубліковане подвійне сліпе плацебо-контрольоване РКД (PREDESCI) дійшло висновку, що у хворих на компенсований цироз печінки НСББ запобігають не лише варикозній кровотечі, але й іншим типам декомпенсації, включно з асцитом [14]. Однак пацієнти зі ШВ не були належним чином представлені в цьому дослідженні.

Пацієнтам зі ШВ, у яких не було кровотечі, консенсус Vaveno VII [15] рекомендує використовувати неселективні β -блокатори (пропранолол, надолол або карведилол). Фіксовані дози НСББ не рекомендуються [16]. Дозу слід титрувати індивідуально. Дотримання та дози НСББ слід переоцінювати щоразу, коли спостерігаються значні зміни в клінічному стані пацієнта, особливо низький артеріальний тиск. Як слід титрувати дозу НСББ [16]:

Пропранолол

— Початкова доза: 20–40 мг перорально двічі на день.

— Мета лікування: ЧСС 55–60 на хвилину із систолічним артеріальним тиском > 90 мм рт.ст. або середнім АТ > 65 мм рт.ст.

— Коригування дози: кожні 2–3 дні до досягнення мети лікування.

— Максимальна добова доза: 160 мг/добу.

Карведилол

— Початкова доза: 6,25 мг 1 раз на добу.

— Мета лікування: підтримання систолічного АТ > 90 мм рт.ст. або середнього АТ > 65 мм рт.ст.

— Коригування дози: через 3 дні збільшити дозу до 12,5 мг/добу.

— Максимальна добова доза: 12,5 мг/добу.

Сьогодні доступними варіантами лікування великих (> 10 мм) і високого ризику ШВ (> 20 мм, з червоними знаками) без анамнезу попередньої кровотечі є облітерація ціаноакрилатним клеєм, оклюзія за допомогою спонтанних портосистемних шунтів або ТВПШ [9].

Роль ендоскопічної ін'єкції ціаноакрилату (ЕІЦ) у первинній профілактиці також неясна. В індійському дослідженні було виявлено, що ЕІЦ має низький рецидив кровотечі та низьку смертність порівняно з НСББ

[4]. Профілактична ЕІЦ була ефективною у пацієнтів зі ШВ високого ризику з доброю короткостроковою виживаністю. Втручання під контролем ендоскопічної ультрасонографії (ЕУСГ) були також описані Bhat зі співавт. [17] для первинної профілактики ШВ з частотою повторних кровотеч < 5 %. Автори рекомендують проводити профілактичну ЕІЦ пацієнтам із великими ШВ із тонкою стінкою, червоними знаками, поганою функцією печінки або тим, хто не може отримати невідкладну кваліфіковану медичну допомогу у разі гострої кровотечі. Подальші переваги терапії під контролем ЕУСГ включають доплерівську оцінку комплексу ШВ та його каналів живлення в реальному часі. Вона може диференціювати ШВ від помітних шлункових складок і направляти облітерацію ШВ за допомогою клею та/або спіралі під контролем зображення у реальному часі, підтверджуючи успіх процедури. Інші модальності з нечисленними даними — ендоскопічна ін'єкція тромбіну та застосування гемоспрею [18].

Роль профілактичного ТВПШ у профілактиці першої кровотечі зі ШВ є ще одним спірним питанням. Через відсутність кореляції з ГВТП ТВПШ не розглядається як дуже ефективне втручання в контролі гострої кровотечі зі ШВ [19]. Профілактичне ТВПШ не набуло популярності у пацієнтів з великими ШВ.

Пряма облітерація ШВ шляхом ретроградної трансвенозної облітерації з балонною оклюзією також оцінювалася в первинній профілактиці. Нещодавно опубліковане рандомізоване контрольоване дослідження продемонструвало її перевагу в запобіганні повторній кровотечі з варикозу шлунка порівняно з ін'єкцією ціаноакрилатного клею [20]. У ретроспективному дослідженні в Кореї 210 пацієнтів з цирозом печінки зі ШВ були проаналізовані щодо первинної профілактики кровотеч. 72 пацієнтам було проведено ендоскопічну обтурацію вариксів (ЕОВ) з використанням *n*-бутилціаноакрилатного клею, розведеного етіодованою олією, 41 пацієнту було проведено БРТО, а 97 пацієнтів перебували під наглядом у середньому протягом 35 місяців. Пацієнти зі значними СВ були виключені. Первинною кінцевою точкою дослідження була частота кровотечі зі ШВ, яка відмічалася значно частіше в групі спостереження (35,1 %), ніж у групі ЕОВ (19,4 %) і БРТО (7,3 %). Група БРТО мала тенденцію до нижчої частоти шлунково-кишкової кровотечі порівняно з групою ЕОВ, але це не було статистично значущим. Однак повна ерадикація ШВ була вищою в групі БРТО, ніж у групі ЕОВ. Важливо відзначити, що аналіз підгруп показав, що пацієнти з супутнім шлунково-нирковим шунтом (ШНШ) мали вищу частоту кровотечі зі ШВ у групі ЕОВ (23,5 %), ніж у групі БРТО (7,3 %) ($p = 0,032$). Ці дані вказують на те, що у пацієнтів, які не мали кровотечі зі ШВ і мають великий ШНШ, БРТО може знизити ризик кровотечі, хоча й не покращує виживання. Результати дослідження мають бути підтверджені в добре розробленому проспективному РКД [21].

Ще одним цікавим спостереженням в дослідженні Choe зі співавт. [21] було те, що, навіть якщо пацієнти, які отримували НСББ, були виключені, аналіз і висно-

вки не змінилися. Подібним чином ймовірність кровотечі в трьох групах залишалася незмінною при аналізі як стравохідної, так і шлункової варикозної кровотечі. Важливим обмеженням дослідження є відсутність базових даних ГВТП. Це допомогло б визначити ускладнення БРТО, які, як повідомлялося, були дуже рідкими. БРТО фактично підвищує портальний тиск до 44 % від вихідного рівня і може призвести до розвитку асцити або кровотечі зі СВ [22]. Ще одна важлива проблема в корейському дослідженні полягає в тому, що смертність від усіх причин, що є складнішим моментом, не знизилася ані в групах втручання, ані у групі спостереження. Відповідно клей та БРТО навряд чи зменшать смертність через запобігання першій кровотечі зі ШВ. Ці дані мають значні розбіжності з клінічними спостереженнями та попередніми дослідженнями. Необхідно провести великі проспективні дослідження в цій когорті пацієнтів.

Був запропонований алгоритм первинної профілактики кровотечі з варикозно розширених вен шлунка [9] (рис. 2).

Лікування гострої кровотечі зі шлункових вариксів

Загальне ведення пацієнтів з гострою кровотечею зі ШВ не відрізняється від хворих зі СВ. Пацієнти повинні перебувати у відділеннях інтенсивної терапії. Важливо захистити серцево-судинну систему та дихальні шляхи пацієнта. Відновлення об'єму циркулюючої крові, профілактичне введення антибіотиків, вазоактивних препаратів та обережне переливання крові з обмежувальною політикою трансфузії слід розпочати якомога швидше [15]. Переливання еритроцитів потрібно проводити консервативно, з цільовим рівнем гемоглобіну в межах 70–80 г/л, хоча політика переливання крові для окремих пацієнтів повинна також враховувати інші фактори, такі як серцево-судинні розлади, вік, гемодинамічний статус і триваюча кровотеча [15]. Рестриктивне переливання пов'язане зі сприятливим впливом на градієнт венозного тиску в печінці, зниженням смертності та частоти ранніх повторних кровотеч [23].

Даних про ефективність застосування вазоактивних препаратів, таких як терліпресин, вазопресин, соматостатин або октреотид, при кровотечі зі ШВ небагато. Однак вазоактивні препарати зазвичай використовуються як доповнення до подальшої терапії, їх слід почати вводити негайно і підтримувати після ендоскопічної терапії протягом 3–5 днів [15], оскільки ризик повторної кровотечі в цей період особливо високий. Рекомендована доза терліпресину становить 2 мг/4 год протягом перших 48 год, потім 1 мг/4 год [24]. Соматостатин слід вводити у вигляді безперервної інфузії 250 мг/год (можна збільшити до 500 мг/год), з початковим болюсом 250 мг. Рекомендована доза октреотиду — це безперервна інфузія 50 мг/год з початковим болюсом 50 мг.

Антибіотикопрофілактика є невід'ємною частиною терапії пацієнтів із цирозом печінки з кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і повинна бути розпочата з моменту надходження [15]. Ризик бактеріальної інфекції та смертності є дуже низьким у пацієнтів з цирозом класу А за Child-Pugh, але все ще потрібні проспективні дослідження, щоб оцінити, чи можна уникнути антибіотикотерапії у цій підгрупі пацієнтів. Внутрішньовенне введення цефтріаксону (1 г/24 год) протягом 7 днів є першим вибором у пацієнтів, які належать до класів В і С, у тих, хто отримував хінолонову профілактику, а також у лікарнях, у яких наявна висока частота стійких до хінолонів бактерій [15]. Іншим пацієнтам можна застосовувати норфлоксацин 400 мг двічі на добу [24]. Лікування антибіотиками слід продовжувати протягом 7 днів [25]. У пацієнтів, виписаних до 7-го дня, можна розглянути питання про перехід на пероральний антибіотик з метою завершення семиденного лікування [24].

Після стабілізації гемодинаміки пацієнтам з підозрою на варикозну кровотечу необхідно провести ендоскопію протягом 12 годин після надходження [15]. Якщо пацієнт нестабільний, ендоскопію слід виконати якомога швидше. Ендоскопічна ін'єкція ціаноакрилату сьогодні рекомендується як перша лінія терапії за критеріями Baveno VII [15], рекомендаціями Американ-

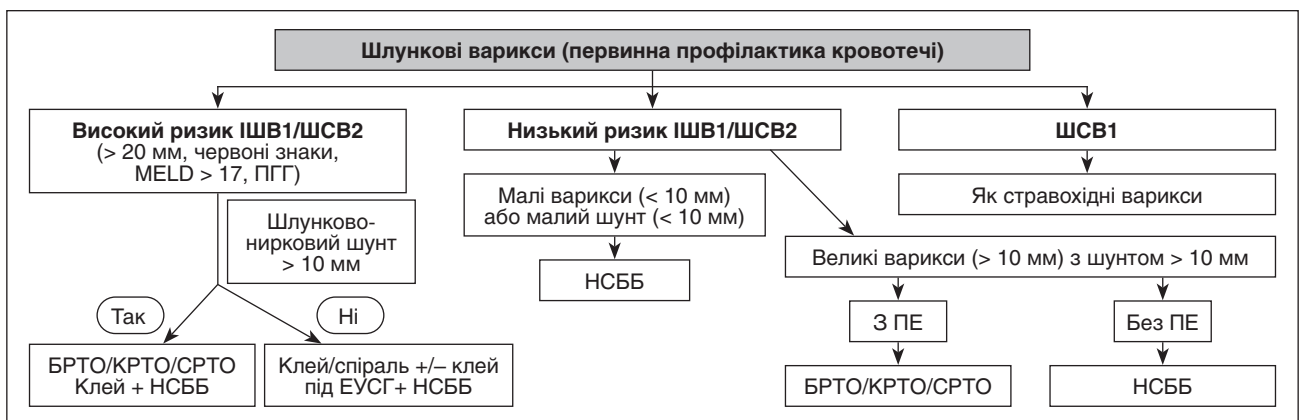


Рисунок 2. Алгоритм первинної профілактики кровотечі зі ШВ: БРТО — ретроградна трансвенозна облітерація з балонною оклюзією; КРТО — ретроградна трансвенозна облітерація за допомогою корка; СРТО — ретроградна трансвенозна облітерація за допомогою спіралі; НСББ — неселективні бета-блокатори; ЕУСГ — ендоскопічна ультрасонографія; ПГГ — портальна гіпертензивна гастропатія; ПЕ — печінкова енцефалопатія (адаптовано за [9])

ської асоціації з вивчення захворювань печінки [1] та рекомендаціями Європейського товариства шлунково-кишкової ендоскопії [26]. При ЕЦ було досягнуто показників гемостазу > 90 % [27]. Оскільки кровотеча зі ШВ зазвичай рясна, під час процедури можуть бути корисними використання ендоскопа з більшим каналом, двоканального ендоскопа та зміна положення пацієнтів (голова високо, лежачи на спині, праворуч). Згустки можна очистити за допомогою кошика Dormia.

Ін'єкція ціаноакрилату вимагає спеціальної підготовки, щоб мінімізувати такі ускладнення, як постін'єкційна виразка, повторна кровотеча через екструзію клею, виразка шлунка, сепсис та ектопічна емболія [28].

Введення спіралей або ін'єкція ціаноакрилату під контролем ЕУСГ були визнані безпечнішою стратегією, яка здатна знизити ризик ускладнень, пов'язаних із процедурою, в основному емболії. Хоча реальна користь ЕУСГ за умов гострої кровотечі викликає сумніви [17, 29].

Крім ціаноакрилату, ін'єкції тромбіну для ендоскопічного лікування гострої кровотечі зі ШВ приділяють все більше уваги. Однією з переваг ін'єкції тромбіну є те, що виразка після процедури на місці проколу зустрічається зрідка [30]. Gillespie зі співавт. повідомляли про початкову частоту гемостазу 93,8 % і частоту повторних кровотеч за 30 днів у 29 % при лікуванні гострої кровотечі зі ШВ [31]. Нещодавнє РКД, у якому порівнювали ін'єкцію ціаноакрилату (35 пацієнтів) з ін'єкцією тромбіну (33 пацієнти) для контролю гострої кровотечі зі ШВ, виявило, що обидва методи мають подібні показники початкового гемостазу (90 проти 90,9 %), невдач лікування (6,1 проти 5,7 %) і смертності через 6 тижнів (3,0 проти 2,9 %) [32]. Навпаки, ін'єкція тромбіну мала значно нижчу частоту ускладнень (12,1 проти 51,4 %) і її можна розглядати, якщо вона доступна [32].

У лікуванні фундальної варикозної кровотечі ТВПШ і методи ретроградної трансвенозної облітерації можна розглядати як початкову гемостатичну терапію [33].

При масивній неконтрольованій кровотечі з нестабільністю гемодинаміки слід використовувати балонну тампонаду як тимчасовий «міст» до подальшого лікування. Найчастіше для цього використовуються три пристрої: зонд Sengstaken-Blakemore, зонд Minnesota і зонд Linton-Nachlas [34]. Гемостазу можна досягти у 90 % пацієнтів, хоча приблизно у 50 % пацієнтів виникає повторна кровотеча, коли балон опускається [35]. Крім того, тампонада несе високий ризик ускладнень, зокрема респіраторної інфекції, і повинна розглядатися лише як тимчасовий (максимум 24 години) міст до ТВПШ [24].

У двох ретроспективних дослідженнях, у яких порівнювали ТВПШ та ЕОВ у пацієнтів із фундальною варикозною кровотечею, рівень гемостазу становив ≥ 90 % як для ТВПШ, так і для ЕОВ; однак ТВПШ мало більше побічних ефектів, таких як печінкова енцефалопатія та стеноз стента, і було дорожчим, ніж ЕОВ [36, 37]. Рятункове ТВПШ є засобом вибору для пацієнтів із нездатністю контролювати кровотечу зі ШВ з початковим гемостазом від 87 до 100 % [38].

БРТО — це рентгенологічна техніка, яка включає тромботичну облітерацію ШВ шляхом інстиляції склерозуючого агента в ШВ через ШНШ або шлунково-кавальний шунт (ШКШ), тоді як надутий балон перекриває кровотік варикозу. Перед процедурою слід підтвердити наявність спонтанного ШНШ або ШКШ за допомогою комп'ютерної томографії черевної порожнини з контрастуванням. Пацієнти зі ШВ зазвичай мають ці шунти [39]; однак близько 15 % пацієнтів зі ШВ мають інші портосистемні шунти, і БРТО недоступна для цих пацієнтів. У двох ретроспективних дослідженнях, що оцінювали ефективність БРТО для лікування кровотечі з варикозно розширених вен шлунка, показник успіху становив 95–97 %, хоча у 20–41 % пацієнтів спостерігалися побічні ефекти, що спричиняли погіршення або рецидив СВ після процедури [40, 41]. БРТО можна розглядати як порятуюнок у пацієнтів з рефрактерною кровотечею зі ШВ у разі наявності ШНШ.

Можливий алгоритм тактики при активній кровотечі зі ШВ [42] поданий на рис. 3.

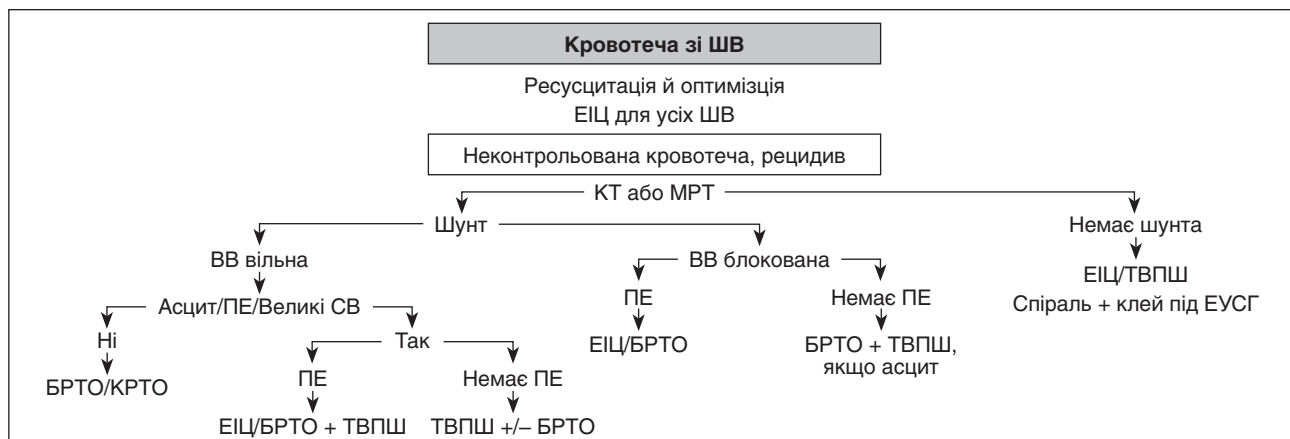


Рисунок 3. Алгоритм лікування при кровотечі зі ШВ. ВВ — ворітна вена; ЕІЦ — ендоскопічна ін'єкція ціаноакрилату; БРТО — ретроградна трансвенозна облітерація з балонною оклюзією; КРТО — ретроградна трансвенозна облітерація за допомогою корка; ЕУСГ — ендоскопічна ультрасонографія; ПЕ — печінкова енцефалопатія; ТВПШ — транс'югулярний внутрішньопечінковий портосистемний шунт (адаптовано за [42])

Вторинна профілактика кровотечі зі шлункових вариксів

Немає чіткого консенсусу щодо оптимального підходу до вторинної профілактики кровотечі зі ШВ у пацієнтів із цирозом печінки.

Було показано, що ЕЦ ефективно знищує ШВ в елективних умовах зі значно низькою частотою повторних кровотеч (< 30 %) [43]. Проте повідомлялося про серйозні побічні явища, такі як смертельна емболізація в системний кровообіг або незначні побічні явища під час терапії ЕЦ [28]. Це спонукало ендоскопістів проводити терапію під контролем ЕУСГ, зокрема ін'єкції спіралей окремо або спіралей з ЕЦ. Показано, що ця практика знищує ШВ у 96 % пацієнтів за один прийом, з мінімальними побічними ефектами та 6-місячною частотою повторних кровотеч 16 % [44]. Систематичний огляд та метааналіз також віддають перевагу комбінованій терапії під ЕУСГ (емболізація спіралями з ЕЦ) порівняно з монотерапією [45]. Однак терапія під контролем ЕУСГ не порівнювалася безпосередньо зі стандартизованою ЕЦ.

Жодне контрольоване дослідження не продемонструвало ефективність НСББ для вторинної профілактики після кровотечі зі ШВ. Mishra зі співавт. [46] оцінювали ЕЦ порівняно з β-блокаторами як вторинну профілактику після кровотечі зі ШВ в РКД. Їх результати показали, що ймовірність повторної кровотечі зі ШВ в групі ЕЦ була значно нижчою, ніж при застосуванні НСББ (15 проти 55 %, $P = 0,004$), як і рівень смертності (3 проти 25 %, $P = 0,026$) під час спостереження у середньому 26 місяців [46]. Hung та співавт. [47] порівнювали використання ін'єкцій клею як монотерапії з ін'єкціями клею в поєднанні з пропранололом як вторинної профілактики кровотечі зі ШВ. Дослідження продемонструвало однакові показники повторної кровотечі та смертності в обох групах (54 проти 47 %, $P = 0,336$, і 42 проти 47 %, $P = 0,936$).

Також було досліджено потенційну роль ТВПШ у запобіганні повторній кровотечі зі ШВ. Lo зі співавт. [48] порівняли використання ТВПШ ($n = 35$) з ЕЦ ($n = 37$) як вторинну профілактику. ЕЦ проводили повторно, доки не спостерігали облітерацію ШВ. Облітерація вен була досягнута у 19 пацієнтів у групі ЕЦ (51 %) порівняно з 7 пацієнтами з ТВПШ (20 %) ($P < 0,02$). Повторна кровотеча зі ШВ була нижчою в групі ТВПШ порівняно з групою ЕЦ (11 проти 38 %, $P = 0,014$), як і потреби в переливанні крові. Вживаність і частота ускладнень були подібними в обох групах [48]. Потрібні додаткові дослідження для подальшого з'ясування потенційної ролі вторинної профілактики після кровотечі зі ШВ.

Останній метааналіз містив дев'ять досліджень із 673 пацієнтами та втручаннями для вторинної профілактики кровотечі зі ШВ. Втручання включали призначення НСББ, БРТО, ЕЦ, ендоскопічне лігування варикозних вен, ендоскопічну склеротерапію під контролем ЕУСГ-ЕЦ, ТВПШ. БРТО виявилася найкращим заходом для запобігання повторній кровотечі, тоді як монотерапія β-блокаторами — найгіршим [49].

Висновки

З розвитком нових методів лікування, а також з кращим розумінням аномальної анатомії портално-венозної системи для пацієнтів зі ШВ почав застосовуватися раціональний мультимодальний підхід. Докази, наявні в клінічному сценарії ШВ, все ще обмежені і заважають надати серйозні рекомендації. Для призначення терапії необхідно провести ретельний анатомічний аналіз. Вибір методики має здійснюватися на підставі ресурсів та місцевих знань. Лікування ШВ є досить складним і потребує належної багатопрофільної команди з різними варіантами лікування. Потрібні великі дослідження, щоб оцінити останні медикаментозні, ендоскопічні та ендоваскулярні підходи.

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

Внесок авторів. Усі автори прочитали і погодили остаточний варіант тексту. Чуклін С.М. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Чуклін С.С. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті.

Список літератури

1. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017. Vol. 65. P. 310-335.
2. Tripathi D., Stanley A.J., Hayes P.C., et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015. Vol. 64. P. 1680-1704.
3. Sarin S.K., Lahoti D., Saxena S.P., et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992. Vol. 16. P. 1343-1349.
4. Mishra S.R., Sharma B.C., Kumar A., Sarin S.K. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J. Hepatol*. 2011. Vol. 54. P. 1161-1167.
5. Ready J.B., Robertson A.D., Rector W. Jr. Effects of Vasopressin on portal pressure during hemorrhage from esophageal varices. *Gastroenterology*. 1991. Vol. 100. P. 1411-1416.
6. Kim T., Shijo H., Kokawa H., et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology*. 1997. Vol. 25. P. 307-312.
7. Carbonell N., Pauwels A., Serfaty L., et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2000. Vol. 40. P. 652-659.
8. Lee E.W., Shahrouki P., Alanis L., et al. Management Options for Gastric Variceal Hemorrhage. *JAMA Surg*. 2019. Vol. 54. P. 540-548.
9. Vashishtha C., Sarin S.K. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding: the choices need to be tested! *Hepatol Int*. 2021. Vol. 15. P. 863-867.
10. Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J. Hepatol*. 2008. Vol. 48(suppl. 1). S68-S92.

11. Groszmann R.J., Bosch J., Grace N.D., et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990. 99(5). 1401-1407.
12. Conn H.O., Grace N.D., Bosch J., et al. Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from esophagogastric varices: a multicenter, randomized clinical trial. *Hepatology*. 1991. Vol. 13. P. 902-912.
13. Ideo G., Bellati G., Fesce E., Grimoldi D. Nadalol can prevent the first gastrointestinal bleeding in cirrhotics: a prospective, randomized study. *Hepatology*. 1988. Vol. 8. P. 6-9.
14. Villanueva C., Albillos A., Genesca J., et al. Beta blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019. Vol. 393. P. 1597-1608.
15. De Francis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., et al. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. *J. Hepatol*. 2022. Vol. 76. P. 959-974.
16. Rodrigues S.G., Mendoza Y.P., Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep*. 2019. Vol. 2. 100063.
17. Bhat Y.M., Weilert F., Fredrick R.T., et al. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years. *Gastrointest Endosc*. 2016. Vol. 83. P. 1164-1172.
18. Philips C.A., Ahamed R., Rajesh S., et al. Beyond the scope and the glue: update on evaluation and management of gastric varices. *BMC Gastroenterol*. 2020. Vol. 20. 361.
19. Saad W. Endovascular management of gastric varices. *Clin. Liver Dis*. 2014. Vol. 18. P. 829-851.
20. Luo X., Xiang T., Wu J., et al. Endoscopic Cyanoacrylate Injection Versus Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration for Prevention of Gastric Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2021. Vol. 74. P. 2074-2084
21. Choe J.W., Yim H.J., Lee S.H., et al. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding: endoscopic obturation, radiologic intervention, or observation? *Hepatol. Int*. 2021. Vol. 15. P. 934-945.
22. Uehara H., Akahoshi T., Tomikawa M., et al. Prediction of improved liver function after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: Relation to hepatic vein pressure gradient. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2012. Vol. 27. P. 137-141.
23. Henry Z., Patel K., Patton H., Saad W. AGA Clinical Practice Update on Management of Bleeding Gastric Varices: Expert Review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2021. Vol. 19. P. 1098-1107.e1.
24. Zanetto A., Shalaby S., Feltracco P., et al. Recent Advances in the Management of Acute Variceal Hemorrhage. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2012. Vol. 27. P. 137-141.
25. Stanley A.J., Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2019. Vol. 364. 1536.
26. Karstensen J.G., Ebigo A., Bhat P., et al. Endoscopic treatment of variceal upper gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) cascade guideline. *Endosc. Int. Open*. 2022. Vol. 54. P. 1094-1120.
27. Franco M.C., Gomes G.F., Nakao F.S., et al. Efficacy and safety of endoscopic prophylactic treatment with undiluted cyanoacrylate for gastric varices. *World J. Gastrointest. Endosc*. 2014. Vol. 6. P. 254-259.
28. Guo Y.W., Miao H.B., Wen Z.F., et al. Procedure-related complications in gastric variceal obturation with tissue glue. *World J. Gastroenterol*. 2017. Vol. 23. P. 7746-7755.
29. Romero-Castro R., Ellrichmann M., Ortiz-Moyano C., et al. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study (with videos). *Gastrointest. Endosc*. 2013. Vol. 78. P. 711-721.
30. Yang W.L., Tripathi D., Therapondos G., et al. Endoscopic use of human thrombin in bleeding gastric varices. *Am. J. Gastroenterol*. 2002. Vol. 97. P. 1381-1385.
31. Gillespie S.L., McAvoy N.C., Yung D.E., et al. Thrombin Is an Effective and Safe Therapy in the Management of Bleeding Gastric Varices. A Real-World Experience. *J. Clin. Med*. 2021. Vol. 10. 785.
32. Lo G.H., Lin C.W., Tai C.M., et al. A prospective, randomized trial of thrombin versus cyanoacrylate injection in the control of acute gastric variceal hemorrhage. *Endoscopy*. 2020. Vol. 52. P. 548-555.
33. Song J.E., Kim B.S. Endoscopic Therapy and Radiologic Intervention of Acute Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Clin. Endosc*. 2019. Vol. 52. P. 407-415.
34. Bridwell R.E., Long B., Ramzy M., Gottlieb M. Balloon Tamponade for the Management of Gastrointestinal Bleeding. *J. Emerg. Med*. 2022. Vol. 62. P. 545-558.
35. Panes J., Teres J., Bosch J., Rodes J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. *Dig. Dis. Sci*. 1988. Vol. 33. P. 454-459.
36. Mahadeva S., Bellamy M.C., Kessel D., et al. Cost-effectiveness of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue injections versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute gastric variceal bleeding. *Am. J. Gastroenterol*. 2003. Vol. 98. P. 2688-2693.
37. Procaccini N.J., Al-Osaimi A.M., Northup P., et al. Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis. *Gastrointest. Endosc*. 2009. Vol. 70. P. 881-887.
38. Zhu Y., Wang X., Xi X., et al. Emergency Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: an Effective and Safe Treatment for Uncontrolled Variceal Bleeding. *J. Gastrointest. Surg*. 2019. Vol. 23. P. 2193-2200.
39. Watanabe K., Kimura K., Matsutani S., et al. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology*. 1988. Vol. 95. P. 434-440.
40. Imai Y., Nakazawa M., Ando S., et al. Long-term outcome of 154 patients receiving balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. Vol. 31. P. 1844-1850.
41. Jang S.Y., Kim G.H., Park S.Y., et al. Clinical outcomes of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric variceal hemorrhage in Korean patients with liver cirrhosis: a retrospective multicenter study. *Clin. Mol. Hepatol*. 2012. Vol. 18. P. 368-374.
42. Maydeo A., Patil G. How to Approach a Patient with Gastric Varices. *Gastroenterology*. 2022. Vol. 162. P. 689-695.
43. Weilert F., Binmoeller K.F. Endoscopic management of gastric variceal bleeding. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2014. Vol. 43. P. 807-818.
44. Binmoeller K.F., Weilert F., Shah J.N., Kim J. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). *Gastrointest. Endosc*. 2011. Vol. 74. P. 1019-1025.

45. McCarty T.R., Bazarbashi A.N., Hathorn K.E., et al. Combination therapy versus monotherapy for EUS-guided management of gastric varices: a systematic review and meta-analysis. *Endosc. Ultrasound*. 2020. Vol. 9. P. 6-15.

46. Mishra S.R., Chander Sharma B., Kumar A., Sarin S.K. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut*. 2010. Vol. 59. P. 729-735.

47. Hung H.H., Chang C.J., Hou M.C., et al. Efficacy of nonselective b-blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J. Hepatol*. 2012. Vol. 56. P. 1025-1032.

48. Lo G.H., Liang H.L., Chen W.C., et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy*. 2007. Vol. 39. P. 679-685.

49. Osman K.T., Nayfeh T., Abdelfattah A.M., et al. Secondary Prophylaxis of Gastric Variceal Bleeding: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Liver Transpl*. 2022. Vol. 28. P. 945-958.

Отримано/Received 08.11.2022

Рецензовано/Revised 16.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 25.11.2022 ■

Information about authors

Serge M. Chooklin, MD, PhD, Professor at the Department of Surgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone +380 (50) 989 25 59; <https://orcid.org/0000-0002-3503-8450>

Serhii S. Chuklin, MD, surgeon, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, 79000, Ukraine; e-mail: serhii.chuklin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8979-721X>

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

Authors' contribution. All authors have read and approved the final version of the text. S.M. Chooklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article, general editing; S.S. Chuklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article.

S.M. Chooklin¹, S.S. Chuklin²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

Comprehensive treatment of patients with gastric variceal bleeding

Abstract. Gastro-oesophageal varices are the major clinical manifestations of cirrhosis and portal hypertension. Bleeding from gastric varices is usually severe and is associated with higher mortality and a higher risk of rebleeding than from esophageal varices. The management of variceal bleeding is complex, often requiring a multidisciplinary approach involving pharmacological, endoscopic, and radiological interventions. In terms of treatment, three stages can be considered: primary prophylaxis, active bleeding, and secondary prophylaxis. The main goal of primary and secondary

prophylaxis is to prevent variceal bleeding. However, active variceal bleeding is a medical emergency that requires prompt intervention to stop it and achieve long-term hemostasis. This review describes the features of pharmacological, endoscopic and interventional radiological prophylactic and treatment options in gastric variceal bleeding. We searched the literature in the MedLine database on the PubMed platform.

Keywords: portal hypertension; gastric varices; bleeding; prophylaxis; treatment

УДК 616.3-092/001.16

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.8.2022.1540>

Кравець О.В., Єхалов В.В., Трофімов М.В., Седінкін В.А.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Патофізіологія шлунково-кишкового тракту при загальному ненавмисному перегріванні організму (науково-літературний огляд)

Резюме. При тепловій травмі шлунково-кишковий тракт є органом-мішенню. Загальне перегрівання організму спричиняє прорив кишкового бар'єра, транслокацію бактерій і ентеротоксинів, оксидантний шок тощо. Ці ускладнення значно обтяжують перебіг патологічного стану, подовжують тривалість лікування та збільшують летальність. Однак у вітчизняних літературних джерелах це питання практично не висвітлене. На підставі даних зарубіжної спеціальної літератури та власного клінічного досвіду ми змогли систематизувати основні моменти патогенезу, перебігу та терапевтичного підходу при гастроінтестинальних ураженнях внаслідок загального ненавмисного перегрівання організму.

Ключові слова: тепла травма; тепловий стрес; тепловий удар; кишковий бар'єр; оксидантний шок; ендотоксикоз

Спека велика палила людей, і зневажали вони Ім'я Бога, що має владу над карами тими...

Новий Завіт, Об'явлення Івана Богослова 16:9

Хоча всесвітнє абсолютне потепління клімату на перший погляд може здаватися незначним, цей процес вже сьогодні серйозно впливає на здоров'я людей. За результатами численних сучасних мультицентричних досліджень доведено, що середнє підвищення температури за останні 50 років становить приблизно 0,8 °C, при цьому очікується, що до кінця цього століття вона підвищиться ще на 3–4 °C [1, 2]. За останній час тепловий удар (ТУ) посів одне із провідних місць серед десяти основних світових причин смертності внаслідок стихійних лих. Від гіпертермічних синдромів у світі гине більше людей, ніж від потопів, ураганів/циклонів разом узятих [3].

Сьогодні близько 30 % людей наражені на небезпеку впливу кліматичних умов, які характеризуються перевищенням припустимого температурного порога тривалістю не менше ніж 20 днів на рік. За прогнозом,

до 2100 року цей термін може зрости на 48 % за сценарієм із різким скороченням викидів парникових газів і на 74 % унаслідок можливого їх зростання [4].

Інформаційне агентство УНІАН влітку 2022 року повідомило про аномальну спеку в країнах Європи, подекуди було запроваджено надзвичайний стан, зареєстровано понад півтори тисячі летальних випадків [5].

Теплове ураження являє собою певну проблему військової медицини, обмежує безпеку осіб, які мешкають і працюють у спекотному кліматі, сільськогосподарських та працівників «гарячого» виробництва, шахтарів, кочегарів, складувів, кухарів тощо [1, 6, 7]. До категорії схильних до теплового ураження належать особи похилого віку, люди із серцево-судинними захворюваннями, неврологічними або психічними розладами, ожирінням, ангідрозом, інвалідністю, при вживанні рекреаційних наркотиків (алкоголю, амфетамінів або кокаїну) та деяких ліків, що відпускаються за рецептом (бета-блокаторів, діуретиків, антихолінергічних засобів тощо) [8–10].

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2022

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

Для кореспонденції: Кравець Ольга Вікторівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: 535951@ukr.net, 602@dsma.dp.ua

For correspondence: O. Kravets, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: 535951@ukr.net, 602@dsma.dp.ua

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

Описано два види теплового стресу (ТС):

1) *класичний*, який виникає без фізичного навантаження, коли теплоутворення та теплоотримання перевищують тепловіддачу; вражає людей із фізіологічною чи анатомічною схильністю або хронічними захворюваннями, що лежать в основі порушень терморегуляції, при неможливості евакуації зі спекотного середовища чи відсутності доступу до гідратації, умов для охолодження або при інфрачервоній іррадіації з нагрітих поверхонь;

2) *із фізичним навантаженням*, що зазвичай буває у здорових молодих і фізично активних людей, які виконують важку фізичну роботу в умовах високої температури та вологості навколишнього середовища [8, 9, 11, 12].

При тепловій травмі шлунково-кишковий тракт (ШКТ) є органом-мішенню [13]. Однак у вітчизняних літературних джерелах це питання практично не висвітлене. На підставі даних зарубіжної спеціальної літератури та власного клінічного досвіду ми спромоглися систематизувати основні моменти патогенезу, перебігу та терапевтичного підходу при гастроінтестинальних ураженнях внаслідок загального ненавмисного перегрівання організму.

Визначення механізмів і термінів змін кишкової проникності, що відбуваються у міру прогресування теплового удару, є ключем до остаточного розуміння причин запальної реакції та поліорганної недостатності, пов'язаної з тяжкою гіпертермією [14].

Вплив температур, які перевищують 41,6–42,0 °C, спричиняє швидке пошкодження поверхні кишкового епітелію та збільшення кишкової проникності, що характеризується масивним генералізованим відшаруванням епітелію тонкої кишки з кінчиків ворсинок та загибеллю кишкових епітеліальних клітин. Швидкому збільшенню кишкової проникності вивернутих кишочкових мішечків за високих температур передувало злущення й оголення поверхні епітелію ворсинок. Проникнення ліпополісахаридів (ЛПС) з просвіту ШКТ до кровообігу може бути серйозним наслідком сильного теплового удару. Існує прямий кореляційний зв'язок між проникністю ШКТ для ЛПС і летальністю при тепловому ударі. Середні рівні ЛПС у крові пацієнтів були більш ніж у 1000 разів вищими, ніж у контрольних суб'єктів ($8600,00 \pm 1,19$ пг/мл у пацієнтів із тепловим ударом проти < 9 пг/мл у здорових людей) [13, 15, 16].

Приплив крові до ШКТ знижується за температури вище ніж 40 °C. Кров шунтується із внутрішніх органів до шкіри та м'язів, що призводить до ішемії ШКТ зі зменшенням кровопостачання слизової оболонки ШКТ майже на 80 %. За надмірних фізичних навантажень у спекотному середовищі можуть розвиватися порушення з боку імунної системи та ШКТ у спортсменів, шахтарів, пожежників, військових тощо [9, 16–18].

Найбільш різко ішемія виражена у слизовій оболонці кишечника, оскільки відбувається шунтування крові через артеріовенозні анастомози підслизового шару кишкової стінки [19]. До того ж особливості архітектоники мікроциркуляторного русла ворсинок кишечника роблять їх особливо уразливими до гіпоксії порівняно з

тканинами інших органів черевної порожнини. Кожна ворсинка забезпечується через одну-єдину центральну артерію, яка оточена дивовижною сіткою субепітеліальних венул і капілярів, що відводять кров від верхівки ворсинки. Невелика відстань між цими судинами та наявність протитечії в них призводять до шунтування кисню в мікроциркуляторному руслі, особливо при зниженні швидкості кровотоку [20]. У кишечнику, як і в інших внутрішніх органах, відбувається посилення спазму інтрамуральних артерій і артеріол під впливом ренін-ангіотензинової системи [21], що потенціює гіпоксію тканин стінки кишки та накопичення кислих метаболітів, які спричиняють розслаблення прекапілярних сфінктерів, застій крові в судинах кишкової стінки, вихід рідини із судинного русла, виникнення сладж-феномена, утворення тромбів у мікроциркуляторній мережі та венах підслизового венозного сплетіння (що характерно для ДВЗ-синдрому) [22, 23]. Артеріальна ішемія ініціює зміни у тканинах, блокуючи надходження кисню. Це обумовлює виснаження внутрішньоклітинних рівнів аденозинтрифосфату (АТФ) та порушує клітинний гомеостаз. Окрім гіпоксії з подальшим порушенням окисного фосфорилування в мітохондріях відбувається накопичення метаболітів, які прямо або через медіатори можуть спричинити пошкодження клітин з прогресуючими клітинними кульмінаціями [24]. З прогресуванням дистрофічних змін у клітинах кишкової стінки знижується вміст макроергічних фосфатів з переорієнтацією синтезу енергії на пентозофосфатний цикл. При цьому патологічно збільшується вміст проміжних продуктів тканинного метаболізму — пуринів, молочної та піровиноградної кислот, лактату [25].

Ішемія спричиняє пошкодження слизової оболонки та ослаблення щільних з'єднань (ТТ) у стінці кишечника через дію оксидантного та нітрозалежного стресу [26–28], а також через виснаження АТФ і локальний ацидоз, спричинений гіпоксією [28]. Додаткові форми пошкодження кишечника відіграють роль у виникненні критичного стану, включно з ерозією слизового бар'єра, а також нездатністю епітелію регулювати проліферативну та антиапоптотичну відповідь. Ці елементи сприяють порочному колу запалення та пошкодженню кишечника [13, 29]. Як теплове пошкодження епітеліальної вистилки, так і регульоване відкриття ТТ бувають задіяні як основні механізми підвищення проникності [30]. Пошкодження можуть відбуватися як у верхніх, так і в нижніх сегментах шлунково-кишкового тракту. Сильний тепловий вплив провокує крововиливи й ішемію, внаслідок децентралізації кровообігу падає середній артеріальний тиск, при цьому збільшення частоти серцевих скорочень не може повністю компенсувати зниження ударного об'єму, що призводить до зниження серцевого викиду. Кровотеча й ішемія кишечника збільшують проникність капілярів і спричиняють ураження слизової тонкої кишки. Патогенез підвищення проникності капілярів пов'язують із продукцією супероксидних радикалів, а патогенез уражень слизової оболонки — з гіпоксією. Таким чином, тяжка гіпертермія спричиняє ураження слизової оболонки тонкої кишки насамперед внаслідок тканинної гіпоксії [31].

Якщо процес, який ініціює ішемію, коригується до розвитку необоротних змін, повернення надходження кисню здебільшого дозволяє відновити енергетичний метаболізм та видалення токсичних продуктів і поступово поновити нормальні функції клітин [24, 30].

У процесі реперфузії під впливом вільних радикалів, перевантаження клітин іонами кальцію, порушень функцій і морфології ендотелію активуються процеси апоптозу ішемізованих клітин, посилюється неспецифічне запалення та ряд інших процесів, які перешкоджають відновленню нормальної циркуляції у капілярах. Цей феномен в англійській літературі отримав назву *no-reflow* [24, 32].

Ішемія/реперфузія (I/R) призводить до значного зниження клітинного та мітохондріального дихання з подальшою активацією апоптозу клітин у тканинах кишечника навіть після 30-хвилинної неоклюзійної гіпотензії [25]. Більше того, поліморфноклітинні нейтрофіли самі по собі генерують реактивні кисневі метаболіти та безпосередньо взаємодіють з ендотеліальними клітинами судин, що призводить до мікроциркуляторних порушень у кишечнику, а незабаром і до втрати бар'єрної функції [33].

Залежно від часу та інтенсивності ішемії, коли кисень знову надходить до тканин, їх пошкодження може посилюватися (кисневий парадокс). Ураження тканин, що виникають під час реперфузії, значніші, ніж при ішемії. Реперфузія провокує складні взаємодії між ендотелієм та різними типами клітин, що призводить до пошкодження мікросудин, клітинного некрозу та/або апоптозу. Оклюзія та реперфузія мезентеріальних артерій провокують циркуляторний шок, який здебільшого розвивається за рахунок зростання проникності й адгезії поліморфноядерних нейтрофілів, вивільнення прозапальних речовин та утворення як азотовмісних, так і кисневмісних вільних радикалів. Спровоковане I/R пошкодження характеризується інтенсивним інфільтративним запаленням, що охоплює переважно слизові та підслизові оболонки, спричиняючи руйнування ендотелію. Ішемія та реперфузія тонкої кишки провокують прорив слизового бар'єра, бактеріальну транслокацію і активацію запальних реакцій, а також порушення гідроелектролітичної та кислотно-лужної рівноваги, що проявляються у віддалених органах [24, 25].

Активация адгезивних властивостей нейтрофілів до ендотелію спостерігається при ішемії у посткапілярних венулах і зростає у багато разів за відновлення кровообігу. Скупчення нейтрофілів у капілярах можуть призводити до їх закупорювання [33, 34]. Активні нейтрофіли після адгезії та міграції через ендотелій спричиняють його локальну деструкцію за рахунок вивільнення значної кількості вільних радикалів, протеолітичних ферментів (колагенази, еластази, кателпсину G) та пероксидази. У відповідь на ішемію/реперфузію ICAM-1 та VCAM-1 надекспресуються в клітинах ендотелію судин, сполучної тканини, базової пластинки та запальних клітин. Виснаження або пригнічення комплементу може зменшити кількість багатьох медіаторів реперфузійного пошкодження. Компонент комплементу 5 (C5) визначає кишковий ураження за до-

помогою регуляції ICAM-1, TNF- α та IL-1 α . Активация нейтрофілів залежить від активності комплементу при ішемії/реперфузії кишечника, блокування комплементу може захистити тканини від реперфузійного пошкодження [24].

Мастоцити можуть бути залучені до загострення пошкодження після активації комплементу, вони сприяють збільшенню проникності слизової оболонки під час реперфузії. Тромбоцити використовуються постішемічною мікроциркуляторною системою незабаром після початку реперфузії і, незважаючи на те, що вони без'ядерні, все одно генерують вільні радикали, вивільняючи прозапальні медіатори (тромбоксан A₂, лейкотрієни, серотонін тощо). Тромбоцити, подібно до лейкоцитів, міцно адгезують до ендотелію судин під час постішемічної реперфузії. Індуковані I/R клітинні взаємодії між ендотеліальними клітинами та тромбоцитами опосередковуються ендотеліальним P-селектином (CD62P), тоді як селектин тромбоцитів сприяє їх взаємодії з лейкоцитами. Контакти між цими двома типами клітин можуть провокувати реципрокноу активацію, що призводить до збільшення експресії молекул адгезії, утворення супероксиду та фагоцитарної активності лейкоцитів. Накопичення тромбоцитів у постішемічному мікроциркуляторному руслі сприяє проявам ішемічно-перфузійних уражень [24].

Інший чинник I/R-ураження кишечника — серотонін (5-НТ), який є біологічно активним аміном, що бере участь у нейротрансмісії, перистальтиці кишечника, активації тромбоцитів та вазоконстрикції. Вивільнення травних ферментів до підслизової оболонки з верхніх відділів тонкої кишки може обумовлювати гострі запальні реакції, такі ж сильні, як ті, що спричиняють ендотоксини. Протеази підшлункової залози беруть участь у продукції медіаторів запалення при I/R. Трипсин та металопротеїназа-9 (MP-9), яка є ендопротеазою, беруть участь в імунних та запальних реакціях, включно з I/R міокарда, печінки та підшлункової залози. Панкреатичний трипсин сприяє швидкій протеолітичній активації MP-9 та діє як потенційний механізм ушкодження. Внутрішньопросвітний трипсин посилює запальну реакцію зі збільшенням нейтрофільної інфільтрації у стінці кишечника. Фактор агрегації тромбоцитів (PAF) є ліпідним медіатором запальної реакції та сприяє апоптозу клітин слизової оболонки, індукованому у тонкій кишці, ініціює та посилює I/R-ураження, пригнічує активність PAF-ацетилгідролази (PAF-AH), що призводить до підвищення активності PAF. Активований PAF посилює експресію PECAM-1, секрецію IL-6 та інгібує синтез IL-10, який чинить протизапальну дію при кишковій реперфузії. Основними реалізаторами запрограмованої загибелі клітин є ендопротеази (каспази). Вивільнення цитохрому мітохондрій до цитозолу відбувається для активації каспази-9 (CFSP9), яка запускає апоптоз у слизовій оболонці. У минулому вважалося, що некроз епітеліальних клітин є основним ефектом ішемії, але новітніші дослідження доводять, що значним і, можливо, основним фактором загибелі клітин при I/R є апоптоз. На відміну від клітинного некрозу, апоптоз являє со-

бою активний процес генетично обумовленого клітинного саморуйнування та характеризується морфологічними змінами: зморщуванням клітин при збереженні неушкоджених органел, конденсацією хроматину та можливою фрагментацією ядра з формуванням апоптотичних тіл. Експериментальними дослідженнями було доведено наявність апоптозу при I/R тонкого кишечника, за винятком його дуоденальної частини. Відсоток фрагментації ДНК під час ішемії збільшується та досягає максимуму за 1 годину після початку реперфузії [14, 24, 35].

При відновленні перфузії крові та збільшенні надходження кальцію до внутрішньоклітинного середовища відбувається значне підвищення активності фосфоліпази А2. Арахідонова кислота, що вивільняється нею, метаболізується під час реперфузії ферментом циклооксигеназою (ЦОГ), що утворює простагландини (PG), тромбосани (TX), простагландини (PGI₂) і фермент ліпоксигеназу. Ці речовини можуть спричинити або вазоконстрикцію (TXA₂, LTC₄, LTD₄, LTE₄), або вазодилатацію (PGI₂, PGE₁, PGE₂, PGE₂), підвищувати проникність судин (LTC₄, LTD₄, LTE₄) та стимулювати агрегацію тромбоцитів і хемотаксис у PMNs (LTB₄, HETE) [24].

У нормальних умовах молекула кисню (O₂) піддається чотиривалентному відновленню системою цитохромів у мітохондріях з утворенням води (H₂O). Однак 1–2 % O₂ відокремлюються від цього шляху та піддаються одновалентному відновленню з утворенням вільних радикалів. У нормальних умовах ці радикали нейтралізуються ендогенними антиоксидантними ферментами, але під час реперфузії відбувається їх надмірна концентрація, що спричиняє оксидантний стрес. Активні форми кисню (АФК) утворюються, коли O₂ повторно надходить до ішемізованих тканин під час реперфузії. Вільні радикали — це клас хімічних речовин, які мають один неподвоєний електрон на зовнішній орбіті. У цьому стані вільні радикали надзвичайно реакційно здатні й нестійкі, беруть активну участь у реакціях з органічними і неорганічними хімічними речовинами, білками, ліпідами, вуглеводами та, зокрема, з клітинними мембранами й нуклеїновими кислотами. Під час ішемічного періоду АТФ катаболізується з утворенням гіпоксантину. У фізіологічних умовах гіпоксантин окиснюється до ксантину за допомогою ксантиндегідрогенази (ХДН). При ішемії відбувається накопичення внутрішньоклітинного кальцію (Ca²⁺) і перетворення ХДН на ксантиноксидазу (ХО), при цьому ступінь перетворення пропорційний часу ішемії. Ця реакція перебігає швидше у тканинах кишечника, ніж в інших органах, що робить вмір ХО безпечним індикатором його ішемії. Під час реперфузії кисень повторно надходить до тканин та реагує з гіпоксантином і ХО з утворенням аніону супероксиду (O₂•), який перетворюється на пероксид водню (H₂O₂) під дією ферменту супероксиддисмутази (СОД) за допомоги реакцій з каталазою або глутатіонпероксидазою. За присутності двовалентного заліза супероксид і пероксид вступають у реакції Габера — Вейсса і Фентона з утворенням гідроксильних радикалів (ОН•), які мають високу реакційну здатність та цитотоксичність.

Гідроксил ініціює перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) компонентів клітинної мембрани і подальше вивільнення речовин, які залучають гранулоцити та сприяють їх адгезії до ендотелію мікросудин. Фіксовані гранулоцити спричиняють подальше ушкодження ендотеліальних клітин за рахунок вивільнення супероксиду та протеаз. Іншим фактором, що спричиняє пошкодження кишечника після реперфузії, є утворення вільних радикалів, що походять з ланцюгів перенесення електронів мітохондрій, метаболізму ксантин-оксидази, ендотеліальних клітин, простагландинів і активованих нейтрофілів [18, 24, 36].

Вільні радикали негативно впливають на кишковий бар'єр. Іони супероксиду реагують з оксидом азоту (NO) з утворенням пероксинітриду, який поспіль спричиняє посилення ПОЛ, модифікацію білків і ДНК, що призводить до пошкодження клітин. Всі клітинні компоненти чутливі до дії АФК, проте мембрана є однією з найбільш уразливих структур в результаті ПОЛ, що спричиняє зміни у структурі та проникності клітинних мембран. Ліпід-радикальні реакції вивільняють перекиси ліпідів, які самі по собі є вільними радикалами. Отже, відбувається втрата селективності іонного обміну та вивільнення вмісту органел (гідролітичних ферментів лізосом) і утворення цитотоксичних продуктів, що завершується загибеллю клітин. Окрім прискорення ПОЛ, АФК мають здатність залучати й активувати нейтрофіли [15, 24, 37].

Серед вільних радикалів, що утворюються при I/R, важливе значення має NO. Зазвичай він синтезується L-аргініном за допомогою NO-синтази, яка може мати конститутивну (сNOS) та індуквану (іNOS) ізоформи. Надмірна продукція NO таким шляхом сприяє I/R-ураженню кишечника. Однак NO, який продукується конститутивною NO-синтазою (сNOS), може бути важливою захисною молекулою для тонкого кишечника на початку I/R. Оксид азоту надає позитивну судинорозширювальну дію в системі мікроциркуляторного русла за допомогою релаксації гладком'язових клітин судин, але, як це не парадоксально, може бути залучений і до продукції цитотоксичних радикалів. NO є корисним як модулятор або месенджер, але під час окиснювального стресу він потенційно токсичний. Ішемія тканин та реперфузія активують сімейства протеїназ, які конвертують зі специфічними факторами транскрипції (протеїновий активатор-1 (РА-1) та ядерний універсальний фактор транскрипції, що контролює експресію генів імунної відповіді (NF-κB)), які регулюють експресію прозапальних генів. Утворені продукти включають ферменти (іNOS, фосфоліпазу А2, циклооксигеназу), цитокіни (TNF-α, IL-1, IL-6) та молекули адгезії (ICAM-1) [13, 24]. NF-κB зберігається в латентній формі у цитоплазмі та за певних умов транслюється до ядра, де регулює транскрипцію, активується кишечником через прозапальні стимули, включно із сепсисом, цитокінами й окиснювальним стресом. Активіація NF-κB призводить до скоординованої експресії багатьох генів, які кодують білки, що беруть участь у синтезі медіаторів та посиленні й підтримці запальної реакції. Таким чином, NF-κB функціонує як мар-

кер протизапального лікування. Активація системи комплементу може призвести до транслокації NF- κ B та збільшення транскрипції iNOS. Система комплементу відіграє важливу роль у патогенезі уражень, що виникають в результаті I/R, а їх активація також може сприяти збільшенню продукції супероксид-аніону не тільки за рахунок утилізації й активації нейтрофілів, але й за рахунок зниження рівня СОД після реперфузії [13, 24]. При збільшенні продукції NO спостерігається виражена вазодилатація, блокування вазоконстрикції, пригнічення тромбоутворення. Ці зміни можуть сприяти розвитку кровотечі [38].

Оксидантний стрес впливає як на виживання епітеліальних клітин кишечника, так і на функцію щільних міжклітинних контактів. Виявлено зниження експресії ZO-1 та збільшення парацелюлярної проникності при тривалому тепловому стресі. Як один із найважливіших структурних білків TJ, оклюдин проявляє реактивне збільшення підтримки функції TJ на ранніх стадіях теплового навантаження. Однак для підтримки експресії оклюдину необхідний високий рівень білка теплового шоку, що вказує на те, що тепловий стрес може порушувати секрецію оклюдину. Крім того, трипсин у тонкій кишці також посилює пошкодження епітеліальних клітин кишечника та міжклітинних щільних контактів [39, 40]. Гіпертермія або тепловий удар призводять до значного підвищення концентрації циркулюючих цитокінів (TNF- α , IFN- γ та IL-1 β) [30], які є індукторами розкриття щільних контактів епітелію.

Окрім згаданих прямих ушкоджень, існують різні вторинні порушення після порушення бар'єрної функції кишечника. Оскільки дисфункціональний кишковий бар'єр не може відокремити клітини кишечкового епітелію від ЛПС у кишечнику, ендотоксини можуть спричинити розщеплення білків у щільних контактах шляхом прямої взаємодії та пошкоджувати TJ, впливаючи на процес фосфорилування/дефосфорилування. Травні ферменти в тонкій кишці спричиняють додаткове пошкодження кишкової стінки шляхом самоперетравлення внаслідок сильного теплового стресу [39, 40].

Щільні контакти між епітеліальними клітинами кишечника є надійним бар'єром для інвазії бактерій та їх токсинів. Як епітеліальні клітини, так і щільні контакти між ними відіграють ключову роль. Дефектні щільні контакти є основною причиною змін кишкової проникності, пов'язаних із тепловим ударом. TJ складається з трансмембранних білків (оклюдин, клаудини та сполучні молекули адгезії), протеїнів внутрішньоклітинних бляшок zonula occludens (ZO-1, ZO-2 та ZO-3) тощо. Це спричиняє перерозподіл кровообігу від висхідного судинного русла до судинного кровотоку шкіри. Виснаження ZO-1, ішемічні та гіпоксичні ушкодження у поєднанні з тепловим стресом спричиняють необоротні ушкодження епітеліальних клітин кишечника [39, 41]. Епітеліальний кишковий бар'єр складається з апікальної плазматичної мембрани ентероцитів (які утворюють трансцелюлярний бар'єр) і міжклітинних щільних з'єднань, що утворюють парацелюлярний бар'єр. Інтактний кишковий епітеліальний бар'єр TJ

має вирішальне значення для забезпечення бар'єрної функції проти парацелюлярного проникнення патогенних бактерій і токсичних люмінальних антигенів, включно з ендотоксинами. Порушення кишкового бар'єра TJ призводить до його негерметичності, що обумовлює парацелюлярне проникнення токсичних люмінальних речовин [15].

Консервативні білки теплового шоку (HSP) мають прямий вплив на експресію білка оклюдину, функціонуючи як молекулярний шаперон, зв'язуючись із частково згорнутими або неправильно згорнутими білками оклюдину та запобігаючи спричиненій теплом їх агрегації й денатурації. HSP стабілізують мРНК оклюдину, що призводить до збільшення його синтезу. HSP можуть мати прямий вплив на регуляцію активності промотору оклюдину, що призводить до збільшення транскрипції генів. Вплив тепла (≥ 41 °C) спричиняє збільшення спільної імунопреципітації HSP70 з оклюдином при ТС. Підвищена експресія HSP70 захищає від летального термічного ураження, оксидантного стресу й ендотоксинувого зараження [15].

Інші механізми кишкової гіперпроникності при ТС включають:

- ацидоз через гіпертермію або гіпоксію;
- виснаження АТФ через пошкодження мітохондрій, роз'єднання окисного фосфорилування, гліколітичне інгібування або гіпоксію;
- пряме термічне пошкодження мембран епітеліальних клітин.

У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* гістологічна оцінка виявила спричинене гіпертермією пошкодження кишкового епітелію (злущення, субепітеліальний набряк, пошкодження мембран, набрякання клітин та вакуолізацію). Проникність для великих молекул відкривається через пошкоджені клітинні мембрани та/або дестабілізовану слизову оболонку — парацелюлярний шлях (через «відкриті» щільні контакти). Високі рівні гіпертермії збільшують кишкову проникність для великих молекул [13].

Кишечник діє як важливий травний та імунний орган. Однак він містить багато внутрішньопросвітних бактерій, здатних продукувати численні ендотоксини [42]. Тепловий удар спричиняє підвищення проникності кишок для ендотоксинів з їх просвіту та призводить до бактеріальної транслокації до кровотоку [15].

Втрата кишкового бар'єра має вирішальне значення для клінічного перебігу теплової хвороби. Гіпертермія завжди була пов'язана зі значними гістологічними ознаками ушкодження епітеліальної вистилки, особливо у дванадцятипалій кишці. В експерименті у лабораторних тварин спостерігалось помітне збільшення проникності кишкового епітелію протягом 60 хвилин після початку штучної гіпертермії. Ці зміни були пов'язані з вивільненням лактатдегідрогенази, що є свідченням окиснення білка за допомогою утворення карбонілу та прямого гістологічного ушкодження слизової оболонки кишечника [14].

Мікробна транслокація (МТ) — це перехід життєздатних бактерій до інших органів та тканин. Цей процес включає початковий контакт мікроорганізмів зі

стілкою кишечника, який сам по собі може прискорити продукцію цитокінів та подальшу запальну реакцію. Щойно бактерії долають слизову оболонку, вони можуть транспортуватися системою кровообігу до віддалених органів. Гіпоксія, яка супроводжується змінами функціонування стінки кишечника, сприяє циклу підвищеної проникності, що призводить до вивільнення токсичних медіаторів та до підвищеної проникності й ліберації бактеріальної транслокації [24].

Транслокація ендотоксину з кишечника, що виникає після дисфункції бар'єра слизової оболонки кишечника, ідентифікована як важливий причинний фактор смертності. Багато досліджень також припускають, що запобігання пошкодженню бар'єра слизової оболонки кишечника може бути ефективним терапевтичним методом у пацієнтів з тепловим ударом, оскільки поліорганні ушкодження, що виникають внаслідок нього, важкооборотні [15, 16, 39, 40, 42].

Зниження перфузії брижі та термічне пошкодження ентероцитів при тепловому ударі часто призводить до порушення бар'єра слизової оболонки шлунково-кишкового тракту й подальшої бактеріальної транслокації [43, 44]. Ендотоксемія при тепловому ударі була визнана початковою ланкою ССЗВ/СПОН і основною причиною смертності у пацієнтів із тепловим ударом та значно корелювала з виникненням нудоти, блювання й діареї, що може послужити попереджувальним знаком («канарка у вугільній шахті») розвитку теплового шоку, якщо це не залишити без уваги [13, 31, 39, 40]. Секреція та моторика від порожнини рота до кишечника під впливом цитокінів гострої фази гальмується, пригнічується, зокрема, і мембранне травлення. TNF- α в деяких випадках може спричинити анорексію [45].

Тепловий удар може трапитися двома послідовними, але незалежними шляхами:

а) шляхом теплової токсичності, посиляючись на цитотоксичність, що виникає безпосередньо в результаті гіпертермії (денатурація білка, пошкодження органів і переривання критичних клітинних процесів з причини перегрівання);

б) шляхом ендотоксикозу (або теплового сепсису), що включає ішемію внутрішніх органів, гіперпроникність кишечника (дестабілізований кишечник) та ендотоксемію, що досягає кульмінації при ССЗВ (або сепсисі) [26, 27, 29, 46]. Дестабілізований кишечник відрізняється від синдрому подразненого кишечника. Надпроникність кишки пов'язана зі змінами надходження щільних сполук через кишковий бар'єр, що може відбуватися й за відсутності симптомів. Дестабілізований кишечник прискорює місцеве запалення в бік попередньо збільшеної реакції системного запалення, що лежить в основі теплового удару. Порочне коло виникає при тепловому ударі та включає викид оксиду азоту, витікання ендотоксинів з кишечника та підвищену продукцію прозапальних цитокінів, що спричиняє запалення й рефрактерну імносупресію [29, 39].

Парадигма інтестинального пошкодження (GIMT) при тепловій травмі була вперше запропонована як нова патофізіологічна концепція на початку 1990-х років [47], а у 2002 році була інтегрована до тради-

ційних медичних класифікацій теплового стресу [27]. Широка наукова основа парадигми GI ґрунтується на уявленні про те, що стійке фізичне та теплове навантаження ініціюють пошкодження шлунково-кишкового бар'єра, що дозволяє мікробним тілам транслюкуватися з кишечника до кровотоку. При тепловому ударі відбувається зниження кровотоку, гіпертермія пошкоджує клітинні мембрани, денатурує білки та посилює продукцію вільних радикалів, пригнічується бар'єрна функція слизової оболонки кишечника, бактерії (включно з грамнегативними) та їх токсини перетинають її та потрапляють до кровотоку портальної системи, а потім циркулюють усім організмом через печінку [18, 26, 28, 31, 46, 48]. Ретикулоендотеліальна система печінки (REHS) забезпечує першу лінію зв'язування мікробних токсинів, що надходять із ШКТ (клітини Купфера та гепатоцити) через коірну (портальну) циркуляцію. Дослідження показали, що в разі теплового удару печінка не може ефективно зв'язувати ендотоксини [26], особливо з причини гіпоциркуляції у венозній системі, яка повертає кров із травного тракту та селезінки до печінки [14, 28]. Перерозподіл крові на шкоду спланхнічному кровотоку сприяє транслокації бактерій (ендотоксикозу) та розвитку імунзапальної реакції [31, 48–50]. Утім, REHS забезпечує лише обмежену здатність мікробної нейтралізації, перш ніж виникає витікання до системного кровотоку. Альтернативно, GIMT може взагалі обійти REHS завдяки безпосередньому переміщенню через мезентеріальні лімфатичні вузли до великого кола кровообігу. У системному кровотоку продукти мікробної транслокації нейтралізуються кількома шляхами зв'язування із системами, які включають: природні антитіла (імуноглобуліни G та M) і гранулярні білки лейкоцитів (лактоферин, лізотем). У пацієнтів із ненавмисним перегріванням можливості мікробної детоксикації знижені переважно через комбіновані ефекти дисфункції REHS при температурі ядра вище ніж ~ 41 – 42 °C та пригнічення імунних антитіл після фізичного напруження. Відмова механізмів мікробної детоксикації шлунково-кишкового тракту дозволяє пов'язувати унікальні молекулярні патерни, асоційовані з патогенами шлунково-кишкового тракту, з toll-подібними рецепторами (TLR-класом клітинних рецепторів з одним трансмембранним фрагментом, які розпізнають консервативні структури мікроорганізмів, активують клітинну імунну відповідь та відіграють ключову роль у вродженому імунитеті) на імунних і кишкових епітеліальних клітинних мембранах. Витікання ЛПС з кишечника активує TLR та ініціює каскад внутрішньоклітинних подій (ядерний фактор κ — легкий ланцюг — енхансер активованих B-клітин), які стимулюють продукцію прозапальних цитокінів (IL-1- β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α), що протирегулюються протизапальними цитокінами (IL-1ra, IL-4, sIL-6r, IL-10, sTNF α). Після ССЗВ виникає складна взаємодія реакцій, яка потенційно завершується геморагічним шоком, дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові, поліорганною недостатністю та можливим летальним кінцем [22, 23, 26, 28, 51, 52].

Відомо, що у кишечнику розміщена величезна кількість лимфоїдних тканин та імунних клітин, які здатні перешкоджати проникненню патогенів до внутрішнього середовища за нормальних умов. Цитотоксичність ішемії та теплового стресу не тільки збільшує проникність, оксидантний стрес та запальні реакції в кишечнику, але також призводить до прямої дисфункції імунних клітин. У такому стані патогени в кишечнику не можуть бути вчасно стримані захисними імунними реакціями слизової оболонки.

На ранніх стадіях теплового удару часто виникає водно-електролітний дисбаланс, вторинний відносно рясного потовиділення. Нормальна експресія аквапоринів у тонкому кишечнику була ідентифікована як важлива частина всмоктування води, що опосередковує трансцелюлярний рух води. При несприятливому впливі теплового стресу на всмоктувальну функцію тонкої кишки дефіцит води та порушення електролітного балансу в організмі ще більше посилюють прояви теплового удару. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* експресія аквапоринів у тонкій кишці регулюється у різні часові фази після теплового удару, це вказує на те, що дисфункціональне всмоктування води може також впливати на клінічний стан пацієнтів із тепловим ударом [39].

Нещодавно були виявлені додаткові механізми пошкодження та пов'язані з ними сигнальні шляхи. TNF- α може впливати на експресію та розподіл білків щільних контактів. Він також співпрацює з IFN- γ , щоб впливати на регуляторні білки щільних контактів білків, як-от кіназа легких ланцюгів міозину, що може спричинити подальше підвищення проникності кишечника. IFN- γ також чинить прямий вплив на експресію клаудину-2 і оклюдину та призводить до більш серйозного пошкодження бар'єра слизової оболонки кишечника. На цій стадії сильна запальна реакція, індукована ЛПС у кровотоку, сприяє пошкодженню кишечника, що, у свою чергу, прискорює надходження все більшої кількості патогенів та ЛПС до кровотоку [39].

Взаємодії між різними цитокінами у системі кровообігу також призводять до підвищення рівня системної запальної відповіді. Відповідно, згадане вище порочне коло було ідентифіковано як критичний фактор тяжкого ушкодження органів в організмі й основна причина високої смертності у пацієнтів з тепловим ударом. З іншого боку, ендотоксини кишкового походження в системі кровообігу та цитокіни активують судинні ендотеліальні клітини і фактор згортання крові XII, що посилює коагуляційний каскад. При гіперкоагуляційному стані, спричиненому надмірною втратою води, легко утворюються численні мікротромбози внаслідок пошкодження ендотеліальних клітин судин та мобілізації тромбоцитів [22, 39, 40]. Теплова токсичність зазвичай вважалася основною детермінантою захворюваності та смертності при тепловому ударі, проте на сьогодні визнається, що цей шлях спрацьовує тільки при температурі вище ніж 42 °C. І навпаки, шлях ендотоксемії може спровокувати тепловий удар при температурі від 40 до 42 °C [15, 26, 29, 46].

Клінічними проявами пошкодження ШКТ під час надмірного фізичного навантаження є діарея, нудота, блювання, шлунково-кишкова кровотеча, спазм кишечника, які є результатом транслокації ендотоксинів грамнегативних бактерій через слизову оболонку кишечника з пригніченням протизапальної реакції організму та продукцією ендогенних пірогенів. Таким чином, у формування гіпертермії у разі надмірного фізичного навантаження, крім надлишкової продукції теплової енергії працюючими м'язами, у розвиток температурного дисбалансу свій внесок роблять і ендогенні пірогени. І це все відбувається на тлі лактат-ацидозу та гіперкаліємії.

Підвищення центральної температури тіла пригнічує перистальтику шлунка та кишечника, що може варіювати від легкого дискомфорту до серйозних порушень. Було виявлено значну негативну кореляцію між швидкістю випорожнення шлунка та ректальною температурою [31]. Перегрівання може спричинити гострий біль у животі внаслідок ішемічних уражень [53]. При ТУ можливий розвиток ішемічних виразок слизової оболонки ШКТ за рахунок прямої термотоксичної дії та гіпоперфузії слизової оболонки з подальшим розвитком кровотечі [16]. Шлунково-кишкова кровотеча, яка часто збігається з діареєю, може бути і незначною, і летальною [31].

Після гіпертермічної події пошкодження тканин продовжує розвиватися. Патологічні дані пов'язані з проміжком часу між гіпертермією, охолодженням та смертю. Вражає схожість описів септичного шоку, поліорганної недостатності та синдрому кишкової реперфузії. При тепловому шоку посмертна експертиза показала набряк кишкової стінки, багато геморагічних петехій у стінці шлунка, кровотечу по всьому кишечнику, утворення згустків крові та наявність серозно-геморагічної рідини в черевній порожнині [30, 54–56].

Переважає уражень верхніх відділів кишечника може бути основою для розробки лікувальних парадигм. Результати сучасних досліджень передбачають нові методи лікування ушкоджень кишечника, що були спричинені тепловим ударом.

Було доведено, що при тепловому ударі пропофол захищає кишкову слизову. Механізм пов'язаний з його інгібуючою дією на продукцію оксиду азоту та прозапальних цитокінів. Пропофол може регулювати залучення тромбоцитів та пригнічувати вивільнення високорухомого ядерного негістонового білка амфотерину (HMGB1) серед епітеліальних клітин кишечника, що зменшує спричинене ЛПС пошкодження [39].

N-ацетилцистеїн захищає *in vitro* проникність клітинного епітелію під час гіпертермії, зменшує гістологічні ушкодження й окиснення білків [14]. Соматостатин може звести до мінімуму пошкодження епітеліальних клітин кишечника, спричинене трипсином, та підвищити експресію оклюдину і ZO-1, інгібуючи секрецію трипсину та регулюючи сигнальний шлях кінази [39].

Хоча існує інформація, що попередня обробка антиендотоксинним агентом показала себе ефективною для захисту органів від тяжких ушкоджень, велика кількість клінічних випробувань не підтвердила

очевидного ефекту від лікування ТУ з використанням анти-ЛПС-антитіл, протизапальних препаратів, антагоністів рецептора фактора активації тромбоцитів або моноклональних антитіл людини до TNF- α після транслокації ендотоксину кишкового походження до системи кровообігу. Це може бути пов'язано зі швидким поширенням запальної реакції та ефектом взаємного обтяження після транслокації ендотоксину й початку дисфункції бар'єрної функції кишечника [39, 42].

Нормалізація внутрішньої температури не обов'язково означає пригнічення ССЗВ при тепловому ударі. Тому дослідники пропонують впроваджувати модуляцію запальної реакції як форми лікування та профілактики ТУ, в тому числі за допомогою введення антагоністів рецептора IL-1 [33], кортикостероїдів, активованого протеїну С та інгібування активності ядерного NF- κ B. Кровоочисна терапія [44] та терапія мононуклеарними клітинами кісткового мозку [57] для зниження рівня прозапальних цитокінів була перевірена у клінічних випробуваннях. Інші дослідження довели ефективність антиоксидантів і протизапальних засобів, зокрема кверцетину [58].

Важливо, що нормалізація внутрішньої температури після теплового удару за допомогою охолодження не обов'язково означає відновлення нормальної проникності кишечника або усунення ендотоксемії [26]. Через швидке прогресування та високу смертність від теплового удару профілактичні стратегії більш клінічно ефективні, ніж будь-які сучасні терапевтичні. Таким чином, деякі дослідники запропонували та спробували раннє ентеральне харчування для відновлення функцій кишечника при лікуванні теплового удару. Це включає введення харчових добавок, як-от глютамін і коров'яче молоко, з деякими багатонадійними результатами [28]. Цинк-карнозин — це корисний для здоров'я енергетичний донатор, який захищає від пошкоджень тонкої кишки, прийом карнозину цинку разом із молоком значно послаблює підвищення проникності кишечника, спричинене тепловим стресом. Механізм його дії включає зниження індукованого температурою апоптозу й модулювання експресії та фосфорилування білків щільних контактів [39].

Проліферація та відновлення епітеліальних клітин кишечника мають вирішальне значення для відновлення кишкового бар'єра після початку теплового удару. Додавання трибутирину до раціону сприяє відновленню клітин кишкового епітелію під час теплового стресу, тоді як інші дослідження показують, що додавання до раціону людини різних амінокислот допомагає запобігти пошкодженню кишечника, спричиненому тепловим стресом. Глютамін є важливим субстратом слизової оболонки кишечника, що також перешкоджає ушкодженню білків та покращує проникність кишечника у несприятливих умовах.

Додавання відповідної кількості селену та вітаміну Е до раціону експериментальних тварин допомогло зменшити пошкодження окисного стресу та зберегти цілісність бар'єра слизової оболонки кишечника при тепловому стресі. Ферулова кислота забезпечує цілісність бар'єра слизової оболонки кишечника при ТУ,

запобігаючи зниженню та перерозподілу оклюдину і ZO-1. Попередня обробка 17-диметиламіноетиламіно-17-деметоксигельданамицином допомагає зменшити пошкодження кишечника при тепловому ударі в експерименті. Цей захисний ефект може бути пов'язаний з активацією фактора теплового шоку та активацією HSP-70 [39].

Деякі поширені медичні препарати можуть мати негативний вплив на перебіг гастроентерального теплового ураження. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) спричиняють ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, їх слід уникати за 12–24 години до важких фізичних вправ у спеку. Аспірин має потужну та тривалу антитромбоцитарну дію, і його вживання слід уникати за 2–3 дні перед роботою у спекотних умовах. Високі дози аскорбінової кислоти при перегріванні можуть спричинити діарею, і їх також слід уникати [31].

Автори сподіваються, що зібрана інформація буде корисною для лікарів першого контакту, хірургів, гастроентерологів, анестезіологів, фахівців з інтенсивної терапії та співробітників рятівних служб.

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

Список літератури

1. Johnson R.J., Sánchez-Lozada L.G., Newman L.S. *Climate Change and the Kidney. Annals of Nutrition and Metabolism. 2019. V. 74(suppl 3). P. 38-44. doi: 10.1159/000500344.*
2. Fischer E.M., Knutti R. *Anthropogenic contribution to global occurrence of heavy precipitation and high temperature extremes. Nature Climate Change. 2015. V. 5(6). P. 560-564.*
3. Morch S.S., Andersen J.D.H., Bestle M.H. *Heat Stroke: A Medical Emergency Appearing in New Regions. Case Reports in Critical Care. 2017. P. 6219236. https://doi.org/10.1155/2017/6219236.*
4. Mora C., Douset B., Caldwell I.R. et al. *Global risk of deadly heat. Nature Climate Change. 2017. V. 7. P. 501-507. doi: 10.1038/nclimate3322.*
5. Григоренко М. *Пекельна спека тероризує Європу: понад тисяча смертей та температурні рекорди. Інформаційне агентство УНІАН, 16:33, 19.07.22. https://www.unian.ua/pogoda/news/speka-v-yevropi-ponad-tisyacha-lyudey-zaginuli-vstanovleni-temperaturni-rekordi-sinoptik-11909250.html.*
6. Goforth C.W., Kazman J.B. *Exertional heat stroke in navy and marine personnel: a hot topic. Critical Care Nurse. 2015. V. 35. P. 52-59. doi:10.4037/ccn2015257.*
7. Bedno S.A., Li Y., Han W. et al. *Exertional heat illness among overweight U.S. Army recruits in basic training. Aviation, Space and Environmental Medicine. 2010. V. 81(2). P. 107-11.*
8. Carter R., Chevront S.N., Williams J.O. et al. *Epidemiology of hospitalizations and deaths from heat illness in soldiers. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2005. V. 37. P. 1338-44. doi: 10.1249/01.mss.0000174895.19639.ed.*
9. Mechem C.C. *Severe nonexertional hyperthermia (classic heat stroke) in adults Section. Ed. Danzl D.F., Grayzel J. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete, 2022. https://www.uptodate.com/contents/severe-nonexertional-hyperthermia-classic-heat-stroke-in-adults.*

10. Lagadee S., Sapir D. *Hyperthermie d'effort. Conference: Congrès National de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Paris. 2014.* <https://www.researchgate.net/publication/266617624>.
11. Trujillo M.H., Fragachán C.G. *Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury due to Severe Heat Stroke. Case Reports in Critical Care.* 2011. n.a. 951719. P. 1-4. doi: 10.1155/2011/951719.
12. Dennen P., Douglas I.S., Anderson R. *Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. Critical Care Medicine.* 2010. V. 38(1). P. 261-275.
13. Lambert G.P. *Intestinal Barrier Dysfunction, Endotoxemia, and Gastrointestinal Symptoms: The 'Canary in the Coal Mine' during Exercise-Heat Stress? Medicine and Sport Science.* 2008. V. 53. P. 61-73. doi: 10.1159/000151550; PMID: 19208999.
14. Oliver S.R., Phillips N.A., Novosad V.L. et al. *Hyperthermia induces injury to the intestinal mucosa in the mouse: Evidence for an oxidative stress mechanism. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2012. V. 302. P. R845-R853. doi: 10.1152/ajpregu.00595.2011.
15. Dokladny K., Moseley P.L., Ma T.Y. *Physiologically relevant increase in temperature causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability. American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver.* 2006. V. 290. P. G204-G212. doi: 10.1152/ajpgi.00401.2005.
16. Бондар В.М., Пилипенко М.М., Овсієнко Т.В., Невмержицький І.М. *Гіпертермічні синдроми: етіологія, патогенез, діагностика та інтенсивна терапія. Медицина невідкладних станів.* 2018. № 2(89). С. 7-16. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126596.
17. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Дружина О.М. та ін. *Тепловий інсульт при тяжких спортивних перевантаженнях: клінічний випадок. Медицина невідкладних станів.* 2021. Т. 17. № 2. С. 131-136. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230661>.
18. Walter E.J., Hanna-Jumma S., Carraretto M. et al. *The pathophysiological basis and consequences of fever. Critical Care.* 2016. V. 20. P. 200. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5.
19. Granger D.N., Holm L., Kviety P. *The Gastrointestinal Circulation: Physiology and Pathophysiology. Comprehensive Physiology.* 2015. V. 1. № 5(3). P. 1541-1583. doi: 10.1002/cphy.c150007.
20. Guillaumon A.T., Couto M.A. *Histopathological study of the intestinal epithelium submitted to different times of programmed ischemia and twenty four hours reperfusion. Acta Cirurgica Brasileira.* 2013. V. 28. № 4. P. 288-298. doi: 10.1590/s0102-86502013000400009.
21. Ghadie M.M., Miranda-Ferreira R., Taha N.S. et al. *Study of heparin in intestinal ischemia and reperfusion in rats: morphologic and functional evaluation. Transplantant Proceedin.* 2012. V. 44(8). P. 2300-2303. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.055.
22. Дзяк Г.В., Клигуненко О.М., Снісарь В.І., Єхалов В.В. *Фракціоновані та нефракціоновані гепарини в інтенсивній терапії: посібник. За ред. акад. Г.В. Дзяка. Київ: Здоров'я, 2004.* 192 с.
23. Єхалов В.В., Дьомін С.Г., Беспалий В.В. та ін. *Профілактика тромбозу глибоких вен після операцій на кінцівках нижніх кінцівок. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* 2012. № 1-д. С. 153-157.
24. Cerqueira N.F., Hussni C.A., Yoshida W.B. et al. *Fisiopatologia da isquemia e perfusão mesentérica: revisão. Acta Cirurgica Brasileira.* 2005. V. 20(4). P. 336-343. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502005000400013>.
25. Galluzzi L., Kepp O., Trojel-Hansen C., Kroemer G. *Mitochondrial Control of Cellular Life, Stress, and Death. Circulation Research.* 2012. V. 12. № 111(9). P. 1198-1207. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268946.
26. Lim C.L. *Heat Sepsis Precedes Heat Toxicity in the Pathophysiology of Heat Stroke — A New Paradigm on an Ancient Disease. Antioxidants (Basel).* 2018. V. 7(11). P. 149. doi: 10.3390/antiox7110149.
27. Bouchama A., Knochel J.P. *Heat stroke. The New England Journal of Medicine.* 2002. V. 346. P. 1978-1988.
28. Armstrong L.E., Lee E.C., Armstrong E.M. *Interactions of gut microbiota, endotoxemia, immune function, and diet in exertional heatstroke. Journal of Sports Medicine.* 2018. V. 2018. n.a. 5724575. doi: 10.1155/2018/5724575.
29. Stanculescu D., Sepúlveda N., Lim C.L., Bergquist J. *Lessons From Heat Stroke for Understanding Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Frontiers in Neurology.* 2021. V. 12. n.a. 789784. doi: 10.3389/fneur.2021.789784.
30. Chavez L.O., Leon M., Einav S., Varon J. *Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. Critical Care.* 2016. V. 20. n.a. 135. P. 1-11. doi: 10.1186/s13054-016-1314-5.
31. Ghisolfi C.W. *Effects of exercise and heat on gastrointestinal function. Nutritional Needs in Hot Environments: Applications for Military Personnel in Field Operations. Washington, DC: The National Academies Press, 1993.* P. 76-82. <https://doi.org/10.17226/2094>.
32. Гапонова Т.И., Кобеляцкий Ю.Ю., Панченко Г.В. *Роль корвитина и латрена в профилактике и терапии реперфузионного синдрома при реконструктивных операциях у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Медицина неотложных состояний.* 2015. № 2(65). С. 120-124.
33. Zhang Z.T., Gu X.L., Zhao X. et al. *NLRP3 ablation enhances tolerance in heat stroke pathology by inhibiting IL-1beta-mediated neuroinflammation. Journal of Neuroinflammation.* 2021. V. 18. P. 128. doi: 10.1186/s12974-021-02179-y.
34. Lysko A.I., Dudchenko A.M. *Reperfusion injury and phenomenon of "no reflow", the role of superoxide anion and peroxy-nitrite. Patogenezis.* 2014. V. 12(4). P. 47-51. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.107.
35. Трофимов Н.В. *Динамика уровня серотонина сыворотки крови больных при кровоточащей язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Медицина в Кузбассе.* 2015. Т. 14. № 1. С. 40-44.
36. Кравець О.В., Станін Д.М., Єхалов В.В., Пилипенко О.В. *Патофізіологія зігрівання при холодовій травмі. Science, innovations and education: problems and prospects. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. CPN Publishing Group. Tokyo, Japan, 2022.* P. 136-145.
37. Goldsmith J.R., Perez-Chanona E., Yadav P.N. et al. *Intestinal epithelial cell-derived-opioid signaling protects against ischemia reperfusion injury through PI3K signaling. The American Journal of Pathology.* 2013. V. 182(3). P. 776-85. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.11.021.
38. Мамчур В.Й., Мунтян С.О., Кришень В.П., Трофімов М.В., Макаренко О.В. *Патоморфологічний стан слизової оболонки шлунка та особливості обміну NO при експериментальному моделюванні гострої кровоточивої виразки. Медичні перспективи.* 2010. Т. XV. № 3. С. 4-8.
39. Nan Y., Tiantian Y., Hongxia G. *Intestinal Injury in Heat Stroke. Clinical Review. The Journal of Emergency Medi-*

cine. 2019. V. 57. № 6. P. 791-797. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.08.033>.

40. Snipe R.M.J., Khoo A., Kitic C.M. et al. The impact of exertional-heat stress on gastrointestinal integrity, gastrointestinal symptoms, systemic endotoxin and cytokine profile. *European Journal of Applied Physiology*. 2018. V. 118. P. 389-400. doi: 10.1007/s00421-017-3781-z.

41. Tornavaca O., Chia M., Dufton N. et al. ZO-1 controls endothelial adherens junctions, cell-cell tension, angiogenesis, and barrier formation. *Journal of Cell Biology*. 2015. V. 208(6). P. 821-38. doi: 10.1083/jcb.201404140.

42. Epstein Y., Yanovich R. Heat stroke. *New England Journal of Medicine*. 2019. V. 380. P. 2449-2459. doi: 10.1056/NEJMr1810762.

43. Mazzaferro E. Treatment of Hyperthermia and Heat-Induced Illness. *Emergency & Critical Care*. 2015. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pid=14365&catId=73680>.

44. Hifumi T., Kondo Y., Shimizu K., Miyake Y. Heat stroke. *Journal of Intensive Care*. 2018. V. 6. P. 1-8. doi: 10.1186/s40560-018-0298-4.

45. Бібиченко В.О., Сніга Я.В., Седнева Л.Р., Чеботенко О.Р. Патологічні механізми впливу гіпертермії на системи організму. Стратегічні напрямки розвитку науки: фактори впливу та взаємодії. Суми: МЦНД, 2020. Т. 2. С. 98-99.

46. Ye N., Yu T., Guo H., Li J. Intestinal injury in heat stroke. *Journal of Emergency Medicine*. 2019. V. 57. P. 791-797. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.08.033.

47. Moseley P.L., Gisolfi C.V. New frontiers in thermoregulation and exercise. *Sports Medicine*. 1993. V. 16. P. 163-167.

48. Miyake Y. Pathophysiology of Heat Illness: Thermoregulation, risk factors, and indicators of aggravation. *JMAJ*. 2013. V. 56. № 3. P. 167-173.

49. Lu K.C., Wang J.Y., Lin S.H. et al. Role of circulating cytokines and chemokines in exertional heatstroke. *Critical Care Medicine*. 2004. V. 32. P. 399-403.

50. Thorne A.M., Ubbink R., Brüggewirth I.M.A. et al. Hyperthermia-induced changes in liver physiology and metabolism: a ratio-

nale for hyperthermic machine perfusion. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020. V. 319. P. G43-G50. doi: 10.1152/ajpgi.00101.2020.

51. Ogden H.B., Child R.B., Fallowfield J.L. et al. The Gastrointestinal Exertional Heat Stroke Paradigm: Pathophysiology, Assessment, Severity, Aetiology and Nutritional Countermeasures. *Nutrients*. 2020. V. 12(2). P. 537. <https://doi.org/10.3390/nu12020537>.

52. Zhang H.Y., James I., Chen C.L., Besner G.E. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) preserves gut barrier function by blocking neutrophil-endothelial cell adhesion after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. *Surgery*. 2012. V. 151(4). P. 594-605. doi: 10.1016/j.surg.2011.10.001.

53. Кривенко В.І., Качан І.С., Пахомова С.П. Основні клінічні синдроми в гастроентерології: навч. посібник для лікарів-інтернів. Запоріжжя, 2016. С. 38.

54. Eshel G.M., Safar P., Stezoski W. The role of the gut in the pathogenesis of death due to hyperthermia. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 2001. V. 22(1). P. 100-104. doi: 10.1097/00000433-200103000-00022.

55. Sharma H.S. & Hoopes P.J. Hyperthermia induced pathophysiology of the central nervous system. *International Journal of Hyperthermia*. V. 19. № 3. P. 325-354. <https://www.tandfonline.com/loi/ihyt20>.

56. Візір В.А., Буряк В.В. Захворювання, викликані дією на організм термічних факторів (тепла та холоду). Запоріжжя. 2015. 70 с. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/1186>.

57. Umemura Y., Ogura H., Matsuura H. et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy can attenuate systemic inflammation in rat heatstroke. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency*. 2018. V. 26. P. 97. doi: 10.1186/s13049-018-0566-2.

58. Lin X., Lin C.H., Zhao T. et al. Quercetin protects against heat stroke-induced myocardial injury in male rats: antioxidative and antiinflammatory mechanisms. *Chemico-Biological Interactions*. 2017. V. 265. P. 47-54. doi: 10.1016/j.cbi.2017.01.006.

Отримано/Received 04.11.2022

Рецензовано/Revised 12.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.11.2022 ■

Information about authors

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

Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Nikolay Trofimov, MD, Professor of Department of General Surgery, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: nikolay_trofimov2017@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9992-8807>

Vladyslav Sedinkin, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dnepr_vlad@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8894-1598>

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

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

Pathophysiology of the gastrointestinal tract in general unintentional overheating of the body (scientific and literature review)

Abstract. In thermal injury, the gastrointestinal tract is the target organ. General overheating of the body causes intestinal barrier breakdown, translocation of bacteria and enterotoxins, oxidative shock, etc. These complications significantly aggravate the course of the pathological condition, increase the duration of treatment and mortality. However, this issue is practically not covered in domestic literary sources. Based on

the data from foreign special literature and our own clinical experience, we managed to systematize the main pathological points of pathogenesis, course and therapeutic approach in gastrointestinal lesions due to general unintentional overheating of the body.

Keywords: heat injury; heat stress; heat stroke; intestinal barrier; oxidant shock; endotoxemia

УДК [616-001.1-002-092:616.16/24-001-008.4]:[616-073.175/178:615.035] DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.8.2022.1541>

Ніконов В.В., Курсов С.В., Білецький О.В., Феськов О.Е., Скоропліт С.М.
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Проблеми торакальної травми: легенева контузія

Резюме. В огляді висвітлюється проблема легеневої контузії в клініці інтенсивної терапії. Подано частоту виникнення легеневої контузії у хворих з ізольованими торакальними травмами, політравмою і вплив її на перебіг травматичної хвороби і рівень летальності. Обговорені провідні патофізіологічні механізми, що мають місце в умовах легеневої контузії. Коротко розглянуто кількісні оцінки тяжкості торакальної травми й легеневого ушкодження. Висвітлено сучасні заходи інтенсивної терапії у хворих з легеневою контузією з акцентом на потребу проведення респіраторної підтримки. Підкреслюється провідне значення респіраторної підтримки для виживання хворих із забоем легенів і допоміжне значення фармакологічних методів.

Ключові слова: тупа травма грудної клітки; легенева контузія; респіраторна підтримка

Вступ

Забій легенів є одним з найчастіших ушкоджень при тупих травмах грудної клітки. У різних дослідженнях поширеність легеневої контузії при тупій торакальній травмі коливається від 25 до 75 %. Забій легенів у першу чергу обумовлений пошкодженням альвеолярних судин без розриву легеневої тканини. Стан постраждалих повільно погіршується протягом перших 24–48 год після отримання травми, відбувається витікання крові й рідини в альвеолярний простір, прилеглий до пошкодженої паренхіми. Подальший набряк у результаті запалення й активації гіпоксією капілярного витоку посилює пошкодження легеневої структури, що призводить до порушення вентиляції, перфузії та газообміну. Летальність серед пацієнтів з легеневою контузією коливається від 10 до 35 %, і, зрозуміло, забій легенів суттєво впливає на тяжкість загального стану хворих з множинними ушкодженнями, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) і стаціонарі в цілому, собівартість лікування. Травми грудної клітки мають місце приблизно в 10 % усіх постраждалих, вони асоційовані зі швидкою декомпенсацією внаслідок респіраторної або серцевої дисфункції. Травми грудної клітки щодня трапляються у 12 з 1 млн американ-

ців і безпосередньо пов'язані з 20–25 % усіх смертей від травми, що становить приблизно 16 000 смертей у США щороку. Отже, в умовах воєнного стану через збільшення ризику виникнення травматичних ушкоджень покращення медичної допомоги пацієнтам з торакальною травмою є актуальною проблемою [1–3].

Мета роботи: на підставі результатів сучасних міжнародних досліджень і власних спостережень визначити найбільш вагомі проблеми, що асоційовані з виникненням легеневої контузії при тупій торакальній травмі, та ефективні напрями проведення інтенсивної терапії.

Матеріали та методи

Виконано аналіз інформації, поданої в мережі Internet на сайтах для медичних працівників, і зіставлення її з результатами власних спостережень.

Результати та обговорення

Вважається, що термін «забій легенів» був уведений французьким військовим хірургом Гійомом Дюпоїтре-ном у XIX столітті. Ця травма є незалежним фактором ризику розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), пневмонії, тривалої респіраторної

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2022

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

Для кореспонденції: Ніконов Вадим Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: nikonov.vad@gmail.com

For correspondence: Vadym Nikonov, MD, Professor, Head of the Department of emergency medicine and medicine of disasters, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: nikonov.vad@gmail.com

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

дисфункції та пов'язана зі смертю в 10–35 % випадків. Забій легенів виникає внаслідок тупої травми грудної клітки, вибухових ушкоджень або ударної хвилі, що пов'язана з проникною травмою. Ці механізми пошкоджують альвеолярні капіляри, тому кров та інші рідини накопичуються в легеневій тканині, але це не стосується порізу або розриву тканини легенів. Надлишок рідини порушує газообмін, що призводить до гіпоксії. Патолофізіологія контузії легенів включає невідповідність вентиляції/перфузії, посилене внутрішньолегеневе шунтування, збільшення кількості води в легенях, сегментарне пошкодження легенів і втрату легеневого комплаєнсу.

Більшість пошкоджень грудної клітки можна лікувати без операції за допомогою вичікувальної та підтримуючої терапії або трубкової торакастомії. Лише 10–15 % пацієнтів при тупих і 15–30 % — при проникних травмах грудної клітки потребують торакотомії, а трубкової торакастомії достатньо для лікування 70–80 % постраждалих з такими травмами. Торакотомія, як правило, потрібна лише при масивній крововтраті, масивних гемотораксах, бронхолегневих фістулах, посттравматичних емпіємах і пошкодженнях магістральних судин, стравоходу чи трахеобронхіального дерева [4–6].

Забій легенів виникає через швидке уповільнення, коли рухома грудна клітка вдаряється об нерухомий предмет. Забій легенів зустрічається в 25–35 % усіх тупих травм грудної клітки. Легенева тканина розтрощується, коли стінка грудної клітки вигинається всередину під час удару. Іншими причинами є падіння, напади й спортивні травми.

Розглядають три механізми ушкодження тканини легенів при механічній травмі:

1. Ефект інерції: легша альвеолярна тканина відсікається від важчих гілярних структур через різну щільність тканини в різних ділянках легенів і, отже, різну швидкість прискорення або уповільнення.

2. Ефект відколу: легенева тканина розривається там, де ударна хвиля зустрічається з легеневою тканиною, на межі між газом і рідиною. Ефект відколу виникає в ділянках з великою різницею щільності; частинки розколотої більш щільної тканини втискуються в менш щільні частинки.

3. Ефект імплузії: він виникає, коли хвиля тиску проходить через тканину, що містить бульбашки газу: бульбашки спочатку вибухають, потім відскакують і розширюються за межі свого початкового обсягу. Надмірне розширення бульбашок газу розтягує і розриває альвеоли [4, 5].

Порушення капілярів альвеолярних стінок і перетинку викликає витік крові в альвеолярні простори й інтерстицій. Це найпоширеніший вид ушкодження легенів при тупій травмі грудної клітки. Рентген грудної клітки є найбільш часто використовуваним методом діагностики. Його інтерпретація може бути складною, оскільки анатомічні межі легенів не обмежують обсяг легеневої контузії. Деякі вогнища контузії можуть бути приховані наявністю пневмотораксу або гемотораксу. Ознаки легеневої контузії можуть не виявлятися на

рентгенограмі грудної клітки відразу після травми із середньою затримкою в 6 год, а іноді можуть бути помітні лише через 48 год після травми. При підозрі на забій легенів рентген грудної клітки слід повторити через 12 год після травми, оскільки рентгенологічні дані відстають від клінічних проявів і можуть бути пропущені на початкових знімках, зроблених безпосередньо після травми. Легка контузія виявляється на рентгеновському знімку грудної клітки у вигляді матового помутніння, а тяжке пошкодження може проявлятися у вигляді поширеної консолідації, що маскується під пневмонію. Вони обмежені анатомічною ділянкою на рентгеновському знімку грудної клітки й можуть перетинати тріщини на відміну від ушільнень. Накопичення крові й набряк частіше за все стають явними через 24 год, що робить наявність забою очевидною при рентгенографічному дослідженні. Проте виявлення змін при рентгенографії грудної клітки через 24 год повинне викликати підозру й щодо іншої патології, такої як аспірація, пневмонія та жирової емболії. За допомогою спіральної комп'ютерної томографії забій виявляється вже при початковому дослідженні в умовах відділення невідкладної медичної допомоги [2, 3, 7].

Клінічно легенева контузія у хворих проявляється гіпоксемією, гіперкарбією, ядухою. Гіпоксемія посилює стресові механізми й обумовлює реакцію серцево-судинної системи у вигляді тахікардії, що наростає, артеріальної гіпертензії на етапі напруження механізмів компенсації, яка змінюється артеріальною гіпотензією при декомпенсації через пригнічення скоротливої здатності міокарда, неспроможність судинного тону на тлі як респіраторного, так і метаболічного ацидозу, масивного вивільнення медіаторів запалення. Забій легенів призводить до крововиливів і витоку рідини в легеневу тканину, яка стає жорсткою і втрачає свою нормальну еластичність. Уміст води в легенях збільшується протягом перших 72 год після травми й може призвести до явного набряку легенів у більш серйозних випадках. Мембрана між альвеолами й капілярами розривається, а пошкодження дрібних кровоносних судин викликає витік крові й рідини в альвеоли й інтерстиціальний простір легенів. Отже, вентиляція значно утруднюється. Забій легенів характеризується мікрокрововиливами, які виникають при травматичному відриві альвеол від структур дихальних шляхів і кровоносних судин. Забита легеня зазвичай оточена ділянкою набряку. Накопичення рідини в альвеолах спричиняє заповнення альвеол білками й альвеолярний колапс [2, 4, 5].

Тяжкі забої легенів сприяють негайному виникненню посттравматичного запалення в пацієнтів з тяжкою травмою, що призводить до мультиорганної дисфункції, тоді як у пацієнтів з тяжкими травмами без контузії легенів, як вважається, воно розвивається в строк до 5 днів. Наявність легеневої контузії завжди асоційована зі значним обтяженням стану хворого, визначає постійне напруження щодо достатнього кисневого забезпечення, енергопродукції, потребу в постійному моніторингу й корекції гемодинаміки з високим ризиком формування гіпоксичної і/або гіперкапнічної

енцефалопатії, значним збільшенням собівартості лікування через необхідність застосування методів сучасної респіраторної підтримки й ретельного нагляду за хворим [4, 6, 8].

Гостре ураження легенів як у людей, так і на тваринних моделях характеризується інтенсивною запальною відповіддю у легеневої паренхімі. Уроджена запальна реакція, викликана прямим або непрямим ураженням легенів, включає рекрутування лейкоцитів крові, активацію тканинних макрофагів і виробництво серії різних медіаторів, таких як цитокіни, хемокіни, кисневі радикали, метаболіти арахідонової кислоти та компоненти каскаду комплементу й коагуляції. Незважаючи на те, що багато особливостей запальної відповіді при пошкодженні легеневої тканини ще потрібно з'ясувати, очевидно, що фізіологічна дисфункція в цьому стані частково пов'язана з наявним значним гострим запаленням. Наслідки легеневого запалення в контексті індукованого травматичного пошкодження тканини включають руйнування ендотеліальних та епітеліальних клітин і підвищення проникності альвеолокапілярної мембрани. Ці патологічні зміни, у свою чергу, призводять до альвеолярного набряку, дисфункції сурфактанта, невідповідності вентиляції та перфузії, зниження податливості й об'єму легенів і, зрештою, рефрактерної артеріальної гіпоксемії [1, 5, 9].

Результати вивчення механізмів запалення при легеневої контузії виявляють активацію дуже складної транскрипційної програми у відповідь на травму грудної клітки. Травма грудної клітки призводить до підвищення рівня експресії запальних і коагуляційних білків (таких як TNF α , IL-1 α , IL-1 β , C3, NF- κ B і активатор плазміногену). Однак було виявлено підвищення регуляції білків, що зазвичай не зв'язано з ефектами, які мають місце при тупій травмі грудної клітки (пендрин, резистин, металотіонейн і глюкокортикоїд-індукований лейциновий спалах). Крім того, уже через 10 хв після травми спостерігалось значне пригнічення продукції цитокінів і факторів комплементу (LCR-1, C4), а також внутрішньоклітинних сигнальних молекул (інгібуюча протеїнфосфатаза) і потенціалзалежних іонних кальцієвих каналів. Отже, механізми запалення й протизапальної реакції в умовах травматичного пошкодження легенів активуються майже одночасно, і взаємодії між ними та ефектами, що створюються, є надзвичайно складними [10].

Підгострі патологічні зміни при контузії легенів включають облітеруючий бронхіоліт, що викликає пов'язану з ним пневмонію. Ця патологія характеризується проліферацією грануляційної тканини в малих дихальних шляхах і альвеолярних протоках. Облітеруючий бронхіоліт спостерігався в щурів через 7 днів після контузії, а також повідомлялося про інші форми підгострого ураження легенів у людей. Вважається, що Т-клітини відіграють важливу роль у формуванні фіброзу, пов'язаного з облітеруючим бронхіолітом, і ці імунні клітини можуть сприяти патології та визначенню кінцевого результату ізольованої контузії легенів [5].

Для кількісної об'єктивізації визначення тяжкості торакальної травми застосовується шкала тяжкості торакальної травми (Thoracic Trauma Severity (TTS) Score). Шкала передбачає визначення 4 ступенів тяжкості. Враховуються: величина індексу оксигенації; наявність переламів ребер, кількість ушкоджених ребер, однобічне або двобічне розташування переломів; кількість часток легенів, що зазнали контузії, та однобічна або двобічна локалізація контузії; наявність однобічного або двобічного пневмотораксу або гемопневмотораксу, тотального пневмотораксу; вік постраждалих. Бали підраховують, і, зрозуміло, більша кількість балів відповідає більшій тяжкості травми. Шкала тяжкості торакальної травми подана в табл. 1.

У цілеспрямованих дослідженнях з оцінкою частоти розвитку гострої дихальної недостатності в пацієнтів з торакальною травмою шкала показала високу чутливість, як і ймовірність формування ГРДС. Високий показник за шкалою TTS під час госпіталізації точно прогнозує виникнення відстроченого ГРДС у пацієнтів із тупою торакальною травмою і контузиею легенів. Ця проста оцінка може скерувати раннє прийняття рішень і управління лікувальним процесом у цього контингенту постраждалих [11, 12]. Об'єм контузії на тривимірній реконструкції за допомогою комп'ютерної томографії грудної клітки може допомогти ідентифікувати пацієнтів з вищим ризиком розвитку ГРДС. Пацієнти з тяжким забоєм легенів (об'єм забою $\geq 20\%$) мають вищий ризик розвитку ГРДС і пневмонії порівняно з пацієнтами із забоєм легенів середнього ступеня (об'єм забою $< 20\%$). Пацієнти з політравмою мають більшу ймовірність (78 %) розвитку ГРДС, ніж ті, хто має лише забій легенів (17 %) [13].

Таблиця 1. Підрахунок балів за Thoracic Trauma Severity Score

Клас, тяжкість	PaO ₂ /FiO ₂	Переломи ребер	Легенева контузія	Внутрішньоплевральні ускладнення	Вік	Бали
0	> 400	Немає	Немає	Немає	< 30	0
1	300–400	1–3	1 частка однобічно	Пневмоторакс	30–41	1
2	200–300	3–6	1 частка з кожного боку; 2 частки з одного боку	Пневмоторакс або гемопневмоторакс з одного боку	42–54	2
3	150–200	> 3 з обох боків	2 частки з кожного боку	Пневмоторакс або гемопневмоторакс з кожного боку	55–70	3
4	< 150	Флотуюча грудна клітка	≥ 2 частки з кожного боку	Тотальний пневмоторакс	> 70	5

Більшість легеневих контузій заживають за допомогою підтримуючої терапії протягом 5–7 днів. Шкала Мюррея для гострого ушкодження легенів може бути використана для оцінки тяжкості ушкодження легенів. Вона включає чотири параметри: оцінку тяжкості гіпоксемії за величиною індексу оксигенації ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), визначення при рентгенографічному дослідженні обсягу ураження, податливість легенів (величину легеневого комплаєнсу) і оцінку РЕЕР (рівня підвищеного тиску в дихальних шляхах наприкінці видиху, який потрібен для досягнення ефективної вентиляції, поліпшення вентиляційно-перфузійних співвідношень при проведенні респіраторної підтримки). Кожен параметр оцінюється від 0 до 4. Оцінка розраховується шляхом додавання перевірених параметрів і ділення на кількість перевірених параметрів: 0 балів — відсутність пошкодження легенів, оцінка від 0,1 до 2,5 — легке або середнє пошкодження легенів, оцінка вище 2,5 — ураження легенів із ГРДС. Тяжкий забій може перерости в хронічне захворювання легенів. Через кілька років може знизитись функціональна залишкова ємність і можливий розвиток легеневого фіброзу [13].

Пацієнти лікуються за допомогою кисневої терапії і штучної вентиляції легенів (ШВЛ), якщо це необхідно. Часто існує різна кореляція між анатомічним розміром забитої легені й ступенем гіпоксемії. Контузія здебільшого загоюється самостійно за допомогою підтримуючої терапії, додаткового кисню й ретельного спостереження, але може знадобитися інтенсивна терапія. Щоб забезпечити достатній об'єм циркулюючої крові, необхідна рідинна ресусцитація, але це слід робити обережно, оскільки перевантаження рідиною може погіршити набряк легенів, що може завдати шкоди. Жодна фармакологічна терапія не є ефективною, і лікування є переважно підтримуючим. У даний час активно намагаються використовувати ранню кисневу терапію за допомогою назальної канюлі високого потоку. Проте дуже часто перебування хворих на спонтанному диханні не призводить до поліпшення стану, і тоді потрібно застосовувати інвазивну ШВЛ. Неінвазивна вентиляція може викликати розтягнення шлунка й аспірацію, особливо якщо свідомість порушена. Є багато повідомлень, що чим раніше проведена інтубація і застосована примусова ШВЛ, тим коротші строки перебування хворих на ШВЛ. Проте чіткі показання і рекомендації щодо вибору тактики на початку лікування часто відсутні. Інтубація та механічна вентиляція часто потрібні для зменшення порушень газообміну, збільшення податливості легенів і поліпшення роботи дихання. Для визначення оптимального методу досягнення максимального газообміну з мінімальним пошкодженням легенів у пацієнтів з ГРДС було випробувано кілька стратегій механічної вентиляції. Використання низьких дихальних об'ємів з відповідними рівнями позитивного тиску наприкінці видиху (РЕЕР) для забезпечення рекрутингу легенів (ARDSNet) є поширеним методом ШВЛ у пацієнтів із ГРДС. Двофазова вентиляція з позитивним тиском у дихальних шляхах (BiPAP) все частіше вико-

ристовується як альтернатива традиційній допоміжній контрольованій вентиляції для пацієнтів із ГРДС. BiPAP забезпечує спонтанне дихання протягом усього вентиляційного циклу і має кілька переваг порівняно з традиційними стратегіями для поліпшення стану в цих пацієнтів, включно з газообміном, серцево-судинною функцією та зменшенням або усуненням потреби в сильній седації. Існує значна запальна реакція на компоненти крові в легені, у 50–60 % пацієнтів зі значними легеневиими контузіями розвивається двосторонній ГРДС. Для зменшення тяжкості запальної реакції намагаються застосовувати вентиляцію із цільовою помірною гіперкапнією — величина PaCO_2 44–48 мм рт.ст. Збільшення ж величини PaCO_2 понад 50 мм рт.ст. вже асоційоване з погіршенням запального процесу в легенях. Отже, при проведенні ШВЛ у таких випадках необхідно використовувати капнограф [4, 5, 14].

Невідповідність зменшеної вентиляції підвищеної за рахунок дії медіаторів запалення перфузії обумовлює зростання шунтування в малому колі кровообігу й збільшення венозного домішку у великому колі кровообігу, що в першу чергу несприятливо впливає на функцію міокарда й центральної нервової системи. Наростання легеневого шунта — це патологічний стан, який зазвичай виникає, коли недостатньо вентилявані альвеоли перфузуються кров'ю і вентиляція не забезпечує цю перфузовану ділянку. Іншими словами, у найтяжчих випадках співвідношення вентиляції/перфузії зменшується і може досягати нульового рівня. Легеневий шунт виникає, коли альвеоли заповнені рідиною, через що частини легенів не вентилюються, навіть якщо вони все ще мають перфузію. При такому патологічному стані, як забій легенів, фракція шунта значно більша, і навіть дихання 100% киснем не забезпечує повного збагачення крові. Саме тому для поліпшення оксигенації потрібно забезпечувати в дихальних шляхах постійний позитивний тиск. Звуження легеневиих судин часто виникає після забиття легені. Легенева вазоконстрикція, імовірно, є компенсаторним механізмом для обмеження перфузії травмованої паренхіми, але деякі пацієнти (нереактори), які не демонструють такої реакції, мають неконтрольоване збільшення фракції шунта. Великий дихальний об'єм може мати несприятливі наслідки; отже, пропонується використання низького дихального об'єму. Проте не слід забувати, що зменшення дихального об'єму має сполучатися зі збільшенням частоти вентиляції. Пацієнти з тяжкою гіпоксією і поганою реакцією на інші методи лікування можуть отримати користь від оксиду азоту. Діуретики можуть бути використані при контузії для зниження опору легеневиих вен і гідростатичного тиску в легеневиих капілярах. Якщо для підтримки еуволемії потрібна інфузійна терапія, рекомендується вимірювати тиск у легеневій артерії, щоб уникнути набряку легенів. Для зменшення тяжкості запалення в легенях з перемінним успіхом застосовують глюкокортикоїдні гормони й ацетилцистеїн [5, 14, 15].

Перспективи досліджень. Вплив методів знеболювання на динаміку відновлення респіраторної функції легенів у пацієнтів з торакальною травмою тяжкого ступеня з ознаками ГРДС II–III ступеня тяжкості при негайному застосуванні інвазивної ШВЛ в умовах стаціонару.

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

Список літератури

1. Tominaga N., Hayakawa M., Yokobori S. *Blush in Lung Contusions Is not Rare and Has a High Risk of Mortality in Patients with Blunt Chest Trauma.* *Front. Med.* 2022. 9. 858511. doi: 10.3389/fmed.2022.858511.
2. Mardani P., Rad M.M., Paydar S., Amirian A., Shahriari-rad R., Erfaniv A. et al. *Evaluation of Lung Contusion, Associated Injuries, and Outcome in a Major Trauma Center in Shiraz, Southern Iran.* *Hindawi Emergency Medicine International.* 2021. 2021. Article ID 3789132, 5 p. <https://doi.org/10.1155/2021/3789132>.
3. Dogrul B.N., Kiliccalan I., Asci E.S., Peker S.C. *Blunt Trauma Related Chest Wall and Pulmonary Injuries: an Overview.* *Chin. J. Traumatol.* 2020. 23(3). 125-38. doi: 10.1016/j.cjtee.2020.04.003.
4. Rendeki S., Molnar T.F. *Pulmonary Contusion.* *J. Thorac. Dis.* 2019. Feb. 11 (Suppl. 2). S141-S151. doi: 10.21037/jtd.2018.11.53.
5. Ganie F.A., Lone H., Lone G.N., Wani M.L., Singh S., Dar A.M. et al. *Lung Contusion: A Clinico-Pathological Entity with Unpredictable Clinical Course.* *Bull. Emerg. Trauma.* 2013. Jan. 1(1). 7-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4771236>.
6. Miller C., Stolarski A., Ata A., Pfaff A., Nadendla P., Owens K. et al. *Impact of Blunt Pulmonary Contusion in Polytrauma Patients with Rib Fractures.* *American Journal of Surgery.* 2019. 218(1). 51-5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002961017310516>.
7. Khan A.N. *Thoracic Trauma Imaging.* *Medscape: Drugs & Diseases* [Updated Sep 12, 2018]. <https://emedicine.medscape.com/article/357007-overview#showall>.
8. Maier M., Geiger E.V., Wutzler S., Lehnert M., Wiercinski A., Buurman W.A. et al. *Role of Lung Contusions on Posttraumatic Inflammatory Response and Organ Dysfunction in Traumatized Patients.* *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2009. 35. 463-69. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00068-009-9123-z>.
9. Raghavendran K., Notter R.N., Davidson B.A., Helinski J.D., Kunkel S.L., Knight P.R. *Lung Contusion: Inflammatory Mechanisms and Interaction with Other Injuries.* *Shock.* 2009 Aug. 32(2). 122-30. doi: 10.1097/SHK.0b013e31819c385c.
10. Ehrnhaller C., Flierl M., Perl M., Denk S., Unnewehr H., Ward P.A. et al. *The Molecular Fingerprint of Lung Inflammation after Blunt Chest Trauma.* *European Journal of Medical Research.* 2015. 20. Article № 70. <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-015-0164-y>.
11. Coulalet C., Carvelli J., Gannier M.M., Bouzana M.F., Lesaux M.A., Boucekine M.M. et al. *Interest of Thoracic Trauma Severity (TTS) Score for Predict Acute Respiratory Failure After Mild Blunt Chest Trauma: Result of an Observational Study.* *Research Square (Scientific Reports)* [Posted Date: April 27, 2022]; 20 p. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1587658/v1>.
12. Daurat A., Millet I., Roustan J.P., Maury C., Taourel P., Jaber S. et al. *Thoracic Trauma Severity Score on Admission Allows to Determine the Risk of Delayed ARDS in Trauma Patients with Pulmonary Contusion.* *Injury.* 2016 Jan. 47(1). 147-53. doi: 10.1016/j.injury.2015.08.031.
13. Choudhary S., Pasrija D., Mendez M.D. *Pulmonary Contusion.* *StatPearls* [Last Update: August 22, 2022]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558914>.
14. Hogan L. *What to Know About a Pulmonary Contusion?* *Web MD* [Medically Reviewed by Poonam Sachdev on October 18, 2021]. <https://www.webmd.com/lung/what-to-know-pulmonary-contusion>.
15. Lovich-Sapola J., Alter J.A., Harders M. *Mechanical Ventilation in the Trauma Patient.* *Mechanical Ventilation (Open Access Peer-Reviewed Chapter)* [Published: December 7, 2021]. <https://www.intechopen.com/chapters/79579>.

Отримано/Received 05.11.2022

Рецензовано/Revised 13.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 22.11.2022 ■

Information about authors

Vadym Nikonov, MD, Professor, Head of the Department of emergency medicine and medicine of disasters, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: nikonov.vad@gmail.com

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

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

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

Problems of thoracic trauma: pulmonary contusion

Abstract. The review considers the problem of pulmonary contusion in the intensive care clinic. The frequency of pulmonary contusion in patients with isolated thoracic injuries, polytrauma and its influence on the course of the traumatic disease and the mortality rate are given. The leading pathophysiological mechanisms that take place in pulmonary contusion are discussed. Quantitative evaluation of the severity of thoracic trauma and lung injury are

briefly considered. Modern measures of intensive care in patients with pulmonary contusion are highlighted, with an emphasis on the need for respiratory support. The importance of respiratory support for the survival of patients with pulmonary contusion and the auxiliary value of pharmacological methods are emphasized.

Keywords: blunt chest trauma; pulmonary contusion; respiratory support

УДК 616-005.1-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.8.2022.1542>Рабощук О.В.¹, Хитрий Г.П.¹, Мошківський В.М.¹, Ходаківський М.А.²¹ Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна² Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Інфузійно-трансфузійна терапія як важливий елемент анестезіологічної тактики у поранених з геморагічним шоком

Резюме. Геморагічний шок незмінно залишається основною причиною загибелі поранених у всіх війнах та військових конфліктах. Ключова роль у сучасній анестезіологічній тактиці щодо поранених з геморагічним шоком відводиться стратегії збалансованої інфузійно-трансфузійної терапії. Ця стратегія полягає в обмеженні інфузії кристалоїдів та колоїдів і максимально ранній трансфузії препаратів крові пораненому з масивною крововтратою. На сьогодні основним варіантом гемотрансфузії як у цивільних закладах охорони здоров'я, так і в медичних закладах Збройних сил України є використання так званої компонентної гемотрансфузійної терапії, тобто переливання пораненому компонентів крові — еритроцитарних компонентів крові та плазми свіжозамороженої. Ця методика є абсолютно обґрунтованою для планових хірургічних і соматичних хворих, але має ряд вагомих недоліків при лікуванні поранених із масивною крововтратою. Крім того, проведення гемотрансфузії в умовах бойових дій, катастроф і надзвичайних ситуацій висуває додаткові логістичні (швидка доступність) та безпекові (ризик помилок при суміщенні груп крові) вимоги до трансфузійних середовищ. Тому особливої актуальності набуває проблематика альтернативних, щодо компонентної терапії, варіантів трансфузійної терапії при лікуванні геморагічного шоку.

Ключові слова: геморагічний шок; масивна крововтрата; гемотрансфузія; препарати крові; цільна кров

Вступ

Геморагічний шок незмінно залишається основною причиною загибелі поранених у всіх війнах та військових конфліктах [1]. Впровадження концепції Damage control resuscitation (DCR) у практику військової медицини дозволило значно поліпшити наслідки лікування поранених із політравмою та масивною крововтратою. Основні принципи DCR зводяться до запобігання виникненню у пораненого з тяжкою крововтратою гіпотермії, ацидозу та гіпокальціємії — розладів, які в кінцевому результаті призводять до коагулопатії. Власне, коагулопатії відводиться основна роль у високій летальності поранених із політравмою та масивною крововтратою [2]. Індукована травмою коагулопатія пов'язана з 80% летальністю й зі значним збільшенням випадків поліорганної недостатності та смерті, що корелюють зі ступенем коагулопатії [3]. Згідно з сучасними уявленнями, розвиток коагулопатії у тяжкопоранених є двокомпонентним. Так, першим компонентом є

дисбаланс між факторами коагуляції й антикоагуляції, який обумовлений масивною травматизацією тканин та виділенням медіаторів запалення. Другим компонентом є негативні наслідки нераціональної інфузійно-трансфузійної терапії: дилуція факторів згортання, зменшення концентрації тромбоцитів та гіпотермія внаслідок переливання надмірних об'ємів не підігрітих інфузійних розчинів, порушення рекомендованих співвідношень при застосуванні препаратів крові [4, 5]. Саме стратегії збалансованої інфузійно-трансфузійної терапії відводиться ключова роль у сучасній анестезіологічній тактиці в поранених з геморагічним шоком. Ця стратегія полягає у максимально ранній трансфузії крові та/або її компонентів пораненому з масивною крововтратою. У низці цивільних і військових досліджень продемонстровано наявність зв'язку між швидкістю початку гемотрансфузії та результатами лікування травмованих та поранених [1, 6]. Так, затримка ініціації гемотрансфузії на кожну хвилину збільшує летальність

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

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

Для кореспонденції: Хитрий Г.П., доктор медичних наук, професор, полковник медичної служби, начальник кафедри анестезіології та реаніматології, Українська військово-медична академія, вул. Ілленка, 24, м. Київ, 04665, Україна; e-mail: grighit@i.ua

For correspondence: H. Khytryi, MD, PhD, Professor, Colonel of Medical Service, Head of the department of anesthesiology and reanimatology, Ukrainian Military Medical Academy, Ilyenka st., 24, Kyiv, 04655, Ukraine; e-mail: grighit@i.ua

на 5 % [7]. При цьому слід уникати інфузії кристалоїдів та колоїдів, а якщо це неможливо, то їх застосування повинно бути зведене до мінімуму, який дозволяє підтримувати допустимі значення артеріального тиску (так звана «пермісивна» або допустима гіпотензія), поки трансфузія препаратів крові буде розпочата [8–10]. Згідно з протоколом Advanced Trauma Life Support, 10th edition, рідинна ресусцитація постраждалих із політравмою та геморагічним шоком повинна обмежуватися болюсом кристалоїдів 1000 мл, після чого слід перейти до переливання препаратів крові, а у випадку масивної крововтрати/неконтрольованої кровотечі слід відразу розпочинати з гемотрансфузії [11]. В оновлених рекомендаціях комітету Tactical combat casualty care (ТССС) взагалі не передбачається використання інших інфузійно-трансфузійних середовищ, окрім цільної крові та її компонентів, для стартової рідинної ресусцитації тяжкопоранених [1]. Якщо необхідність максимально раннього початку гемотрансфузії й уникнення надмірної інфузії кристалоїдів і колоїдів на сьогодні безперечно та доведена результатами багаточисельних клінічних досліджень, то питання оптимального трансфузійного середовища залишається відкритим. На поточний момент основним варіантом гемотрансфузії як у цивільних закладах охорони здоров'я, так і в медичних закладах Збройних сил України є використання так званої компонентної гемотрансфузійної терапії, тобто переливання пораненому компонентів крові — еритроцитарних компонентів крові та плазми свіжозамороженої. Ця методика є абсолютно обґрунтованою для планових хірургічних і соматичних хворих, але має ряд вагомих недоліків при лікуванні поранених з масивною крововтратою. Крім того, проведення гемотрансфузії в умовах бойових дій, катастроф і надзвичайних ситуацій висуває додаткові логістичні (швидка доступність) та безпекові (ризик помилок при суміщенні груп крові) вимоги до трансфузійних середовищ. Видання Наказу МОЗ України № 1192 від 11.07.2022 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Надання медичної допомоги постраждалим з геморагічним шоком на догоспітальному та госпітальному етапах при травмі» [12] стало нормативно-правовим підґрунтям для використання крові «універсальний донор» — консервована цільна кров групи О (І) з низьким титром анти-А, анти-В антитіл (КЦК-ГОНТА) та свіжої цільної крові (СЦК), яке до цього було юридично не врегульованим в Україні. Саме тому метою нашого огляду є розгляд альтернативних варіантів трансфузійної терапії при лікуванні масивної крововтрати, а саме застосування консервованої цільної крові, свіжої цільної крові та порівняння їх із компонентною терапією.

Компонентна терапія

Компонентна трансфузійна терапія — це трансфузія еритроцитарних компонентів крові (ЕКК), свіжозамороженої плазми (СЗП) та тромбоцитарних компонентів крові (ТКК) у певному співвідношенні [13]. Практика гемотрансфузії свіжої цільної крові була започаткована ще у роки Першої світової війни [14]. Розвиток біотехнологій дозволив розділити кров на окремі

компоненти (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити) та плазму і застосовувати їх окремо для корекції саме тих розладів, які виникли у реципієнта, та відійти від застосування цільної крові. Так, еритроцити використовують для корекції порушень кисневотранспортної функції крові, а тромбоцити та плазму — для лікування розладів гемостазу. Це, у свою чергу, дозволяє більш раціонально використовувати продукти крові (переливати лише ті компоненти, які потрібні хворому), полегшує їх зберігання (різні компоненти потребують різних умов), мінімізує ризик передачі трансмісивних інфекцій та ступінь антигенного навантаження [15]. Проте у випадку масивної гемотрансфузії застосування великих об'ємів компонентів крові не дозволяє відтворити фізіологічний склад втраченої крові та може призвести до розвитку ацидозу і коагулопатії розведення [16, 38]. Так, суміш компонентів крові з 1 дози ЕКК, 1 дози СЗП та 1 дози ТКК має гематокрит 29 %, кількість тромбоцитів $88 \times 10^9/\text{л}$ та лише на 65 % збережену активність факторів коагуляції [17]. Крім того, еритроцити, що містяться в ЕКК, мають більш виражені метаболічні порушення та пошкодження клітинних мембран порівняно з тими, що містяться у свіжій цільній крові. Зазначені зміни негативно відбиваються на кисневотранспортній функції та реологічних властивостях ЕКК і є прямопропорційно вираженими до термінів їх зберігання. Трансфузія еритроцитів із тривалими термінами зберігання може призводити до порушення мікроциркуляції та коагуляції, індукувати системну запальну відповідь і при цьому не покращувати кисневотранспортну функцію [18, 19]. Варто підкреслити, що рекомендована компонентна терапія для поранених із масивною крововтратою передбачає використання не лише ЕКК та СЗП, а й ТКК у рекомендованому співвідношенні 1 : 1 : 1 [20]. Саме дефіциту та дисфункції тромбоцитів відводиться важлива роль у розвитку коагулопатії у поранених з масивною крововтратою [21]. Водночас концентрат тромбоцитів є найбільш дорогим і ресурсоемним щодо зберігання продуктом крові. Для зберігання тромбоцитів потрібні спеціальні пристрої — тромбоміксери, які запобігають їх агрегації, але навіть при цьому терміни їх зберігання не перевищують 5 діб [22]. Це майже унеможливує використання тромбоцитів на передових етапах лікування. Вирішення цієї проблеми можливе шляхом використання цільної крові (консервованої або свіжої), яка містить усі необхідні компоненти крові, включно з тромбоцитами, у максимально наближеному до фізіологічного співвідношенні [23]. Компонентна терапія до сьогодні залишається основним та найбільш доступним в Україні варіантом ресусцитації поранених із масивною крововтратою, що значною мірою обумовлено давно встановленими і напрацьованими механізмами заготівлі саме окремих компонентів крові центрами її заготівлі.

Консервована цільна кров

Консервована цільна кров (КЦК) — цільна кров, забрана у контейнер для крові з антикоагулянтом (гемокон) і охолоджена до температури +1 ... +6 °С, зберігається більше ніж 24 години з моменту заготівлі.

Якщо така кров зберігається менше ніж 24 години з моменту заготівлі, то вона називається свіжою холодною цільною кров'ю [24]. Терміни та належні умови зберігання консервованої цільної крові є однаковими з еритроцитарними компонентами крові й визначаються властивостями антикоагулянту (із цитрат-фосфат-декстрозним розчином — 21 день, а з цитрат-фосфат-глюкозо-аденіновим розчином — 35 днів, необхідна температура зберігання +1 ... +6 °C) [25]. За впливом на гемостаз та кисневотранспортну функцію КЦК посідає проміжне місце між СЦК та компонентною терапією. Цільна кров містить значно меншу кількість антикоагулянту порівняно з еквівалентним об'ємом цільної крові, відтвореної за допомогою компонентної терапії [26]. Тромбоцити, що містяться у КЦК, мають кращі гемостатичні властивості, ніж аферезні тромбоцити з однаковими термінами зберігання [27, 28]. Huish та співавт. у своєму дослідженні продемонстрували, що тромбоцити, які перебувають у КЦК, можуть зберігати свої гемостатичні властивості до 21 доби [27]. КЦК має вищий профіль безпеки щодо передачі гемотрансмисивних інфекцій порівняно з СЦК [29]. Stowe та співавт. у нещодавньому систематичному огляді та метааналізі порівняли ефективність цільної крові та компонентної терапії для ресусцитації травмованих і поранених з геморагічним шоком на основі оцінки 24-годинної та 30-денної смертності. У поле огляду та метааналізу ввійшли 12 військових і цивільних досліджень з загальним числом 8431 пацієнт. Згідно з результатами, застосування цільної крові не знижувало показники 24-годинної та 30-денної смертності [30]. Екстраполяція зазначених результатів на вітчизняні умови є досить спірною, адже порівнювана компонентна терапія включала застосування не лише еритроцитів та СЗП, а й тромбоконцентрату, який в Україні є доступним тільки для найбільших медичних центрів. Shackelford та співавт. у межах ретроспективного когортного дослідження проаналізували ефективність ранньої трансфузії препаратів крові протягом аеромедичної евакуації поранених за час військової кампанії США в Афганістані з 2012 по 2015 р. Відповідно до результатів дослідження, поранені, які отримали препарати крові протягом 30 хв з моменту поранення (догоспітальний етап), мали значно нижчі показники смертності на 24-ту годину (5 проти 20 %) та 30-ту добу (11 проти 23 %) [31]. Цим самим було наголошено на необхідності якомога раннього початку гемотрансфузії з метою запобігання гіперфузійному пошкодженню тканин та розвитку коагулопатії. Найбільш ефективним та доступним, з логістичної точки зору, препаратом крові, який може застосовуватися на догоспітальному етапі, є КЦК-ГОНТА. 2014 року комітет ТССС рекомендував КЦК-ГОНТА як оптимальне гемотрансфузійне середовище для ресусцитації тяжкопоранених на полі бою та догоспітальному етапі лікування [1, 32]. Також американська асоціація банків крові (American association of blood banks — ААВВ) ухвалила рішення використовувати КЦК-ГОНТА як універсальну цільну донорську кров [33]. Слідом за військовими успішним досвід використання КЦК-ГОНТА перейняли цивіль-

ні медики. Таким чином, трансфузія КЦК-ГОНТА на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах стала стандартом лікування поранених і травмованих з масивною крововтратою у таких країнах, як Норвегія, Ізраїль та США [34, 35]. КЦК групи О (I), що використовується з цією метою, повинна мати низький титр анти-А та анти-В антитіл (< 1 : 256). Тільки за таких умов вона відповідає критеріям універсальної донорської крові та може бути безпечно перелита реципієнтам із будь-якою групою приналежності. Визначення титру анти-А і анти-В антитіл є обов'язковим, оскільки у крові деяких донорів групи О (I), крім природних аглютинінів α (анти-А) та β (анти-В), можуть міститись імунні аглютиніни (частіше анти-А), які є дуже активними та можуть спричинити гемоліз еритроцитів реципієнта. У більшості випадків трансфузії КЦК-ГОНТА використовують Rh-позитивну кров (незалежно від Rh-приналежності реципієнта), оскільки вона асоціюється з нижчим ризиком виникнення синдрому гострого післятрансфузійного пошкодження легень (англ. *transfusion related acute lung injury* — TRALI). Rh-негативну КЦК-ГОНТА використовують лише для жінок дітородного віку [32]. До основних переваг КЦК-ГОНТА над іншими трансфузійними середовищами належать: можливість її трансфузії на догоспітальному етапі лікування — ще до визначення групової приналежності реципієнта; мінімальний ризик гемолітичних ускладнень, обумовлених помилками у визначенні групової сумісності крові донора та реципієнта; зручність та збалансований склад — наявність усіх компонентів крові в одному гемокопі, включно з тромбоцитами; спрощене формування резервів крові на передових етапах евакуації — одне універсальне трансфузійне середовище для реципієнтів з різною групою приналежності.

Свіжа цільна кров

Тепла свіжа цільна кров — цільна кров, яка зберігається до 8 год з моменту забору за кімнатної температури (20 °C) [24]. Залежно від методики трансфузії свіжа цільна кров може бути: з додаванням або вільною від антикоагулянтів. Відповідно, існує дві найбільш використовувані методики трансфузії СЦК. За допомогою шприців, коли кров забирається від донора у шприц 20–50 мл, без додавання антикоагулянту, і відразу вводиться реципієнту. Після кожного контакту з реципієнтом шприц утилізується для запобігання інфікуванню донора і цикл повторюється з новим шприцом. Згідно з другою методикою забір крові від донора здійснюється у гемокопі для заготівлі крові з антикоагулянтам і переливається реципієнту, як стандартний препарат крові [36].

З погляду патофізіології, вчасно перелита СЦК є ідеальним трансфузійним середовищем для лікування геморагічного шоку. Маючи у своєму складі повністю функціональні еритроцити, тромбоцити та на 100 % збережену активність факторів коагуляції, СЦК максимально ефективно запобігає розвитку летальної тріади. СЦК є ефективним і доступним інструментом для запобігання та реверсії коагулопатії, про що свід-

чать результати літературного огляду, опублікованого Seghatchian та співавт. [37]. Spinella та співавт. проаналізували наслідки лікування 354 поранених військовослужбовців та дійшли висновку, що трансфузія СЦК була незалежним предиктором вищого рівня виживання. Так, рівень 30-денного виживання у групі поранених, які отримували СЦК, становив 95 проти 82 % у групі поранених, які отримували лише компоненти крові [38]. Подібні результати були отримані Nessen та співавт. після вивчення наслідків роботи 6 передових хірургічних груп під час військової кампанії США в Афганістані. Згідно з висновками авторів дослідження, використання СЦК у суворих бойових умовах видається безпечним заходом і таким, що асоціюється з вищим рівнем виживання поранених порівняно з трансфузією еритроцитів та СЗП [39]. Не дивно, що трансфузія СЦК становить неабиякий інтерес для військових медиків, а саме для підрозділів, які у будь-який момент можуть опинитися відрізаними від постачання препаратів крові. Формування так званого «ходячого» банку крові — попередньо обстежених донорів із числа членів підрозділу, показало свою ефективність у багатьох військових конфліктах і ввійшло у практику організації допомоги пораненим у арміях багатьох країн світу [40]. Незважаючи на вищезазначене, трансфузія СЦК не позбавлена низки серйозних недоліків. При переливанні СЦК є вищий ризик передачі трансмісивних інфекцій порівняно з усіма іншими препаратами крові. Навіть виконання скринінгових експрес-тестів на маркери гемотрансмісивних інфекцій, яке повинно обов'язково передувати трансфузії, значно поступається заходом інфекційного контролю при заготівлі крові та її компонентів у сертифікованих закладах служби крові [41]. Віддалені наслідки трансфузії СЦК залишаються маловивченими. Існує велика кількість повідомлень про так званий імуномодулюючий ефект цільної крові, що проявляється імуносупресією реципієнта з подальшою активацією латентних вірусних інфекцій, неопластичних процесів та зростанням післяопераційних інфекційних ускладнень. Це явище пояснюється надходженням в організм реципієнта значної кількості життєздатних лейкоцитів донора, які можуть зберігати свою життєздатність до декількох місяців та чинити імуномодулюючий вплив [42]. Варто зауважити, що в ряді клінічних ситуацій ризик смерті від масивної крововтрати з розвитком коагулопатії значно перевищує ризик зазначених ускладнень, що асоційовані з трансфузією СЦК. Тому основним завданням практикуючого лікаря є правильне визначення конкретної категорії поранених, для яких трансфузія СЦК є не просто опцією для поліпшення лікування, а єдиним можливим заходом порятунку життя.

Висновки

Інфузійно-трансфузійна терапія є ключовим елементом в анестезіологічному забезпеченні поранених із геморагічним шоком. Запобігання коагулопатії є пріоритетним завданням при здійсненні ресусцитації поранених з геморагічним шоком згідно з принципами DCR. Кожне трансфузійне середовище має переваги

та недоліки, що роблять його використання обґрунтованим у конкретній клінічній ситуації та логістичній обстановці. Застосування компонентної терапії для корекції гострої крововтрати легкого та середнього ступеня дозволяє мінімізувати ризики ускладнень, що асоційовані з переливанням цільної крові, проте призводить до посилення коагулопатії за умови масивної гемотрансфузії. КЦК-ГОНТА є найбільш підходящою для ранньої трансфузії на передових етапах евакуації, коли час до початку гемотрансфузії є критичним, а ризик життєво небезпечних помилок при визначенні групової приналежності пораненого — високим. Використання цільної крові (консервованої та свіжої) є раціональною альтернативою компонентній терапії, коли тромбоконтрат є недоступним для відтворення рекомендованого фізіологічного співвідношення компонентів крові — 1 : 1 : 1. При цьому компонентна терапія залишається опцією для поранених із найнижчим ризиком розвитку коагулопатії. Трансфузія СЦК є найбільш ефективним інструментом для запобігання та реверсії коагулопатії, а також альтернативою іншим продуктам крові, коли їх наявність не відповідає потребі.

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

Список літератури

1. Deaton T.G., Auten J.D., Betzold R., Butler F.K. Jr, Byrne T., Cap A.P., Donham B., et al. Fluid Resuscitation in Tactical Combat Casualty Care. TCCC Guidelines Change 21-01. 4 November 2021. *J. Spec. Oper. Med.* 2021 Winter. 21(4). 126-137. doi: 10.55460/JYLU-4OZ8. PMID: 34969143.
2. Mizobata Y. Damage control resuscitation: a practical approach for severely hemorrhagic patients and its effects on trauma surgery. *J. Intensive Care.* 2017. 5. 4. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0197-5>.
3. Niles S.E., McLaughlin D.F., et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J. Trauma.* 2008. 64. 1459-1463.
4. Kushimoto S., Kudo D. & Kawazoe Y. Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. *J. Intensive Care.* 2017. 5. 6. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0196-6>.
5. Vernon T., Morgan M., Morrison C. Bad blood: A coagulopathy associated with trauma and massive transfusion review. *Acute Med. Surg.* 2019. Mar 27. 6(3). 215-222. doi: 10.1002/ams2.402. PMID: 31304022; PMID: PMC6603326.
6. Marshall Bahr, Andrew P. Cap, Devin Dishong, Mark H. Yazer, Practical Considerations for a Military Whole Blood Program. *Military Medicine.* Vol. 185. Issue 7-8. July-August 2020. P. e1032-e1038. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz466>.
7. Meyer D.E., Vincent L.E., Fox E.E., O'Keefe T., Inaba K., Bulger E., Holcomb J.B., Cotton B.A. Every minute counts: Time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017. 83(1). 19-24.
8. Neal M.D., Hoffman M.K., Cuschieri J., Minei J.P., Maier R.V., Harbrecht B.G., et al. Crystalloid to packed red blood cell transfusion ratio in the massively transfused patient: when a little

goes a long way. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012 Apr. 72(4). 892-8. doi: 10.1097/TA.0b013e31823d84a7. PMID: 22491601; PMCID: PMC3347772.

9. Duchesne J.C., Heaney J., Guidry C., McSwain N. Jr, Meade P., Cohen M., et al. Diluting the benefits of hemostatic resuscitation: a multi-institutional analysis. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013 Jul. 75(1). 76-82. doi: 10.1097/TA.0b013e3182987df3. PMID: 23778442.

10. Ley E.J., Clond M.A., Srouf M.K., Barnajian M., Mirocha J., Margulies D.R., Salim A. Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients. *J. Trauma.* 2011 Feb. 70(2). 398-400. doi: 10.1097/TA.0b013e318208f99b. PMID: 21307740.

11. James D., Pennardt A.M. *Trauma Care Principles.* 2022 Apr 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan. PMID: 31613537.

12. Наказ МОЗ України № 1192 від 11.07.2022 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Надання медичної допомоги постраждалим з геморагічним шоком на догоспітальному та госпітальному етапах при травмі».

13. Наказ МОЗ України № 418 від 05.03.2022 «Про затвердження Методичних рекомендацій щодо застосування протоколу масивної трансфузії компонентів крові постраждалим на етапах евакуації».

14. Spinella P.C., Cap A.P. Whole blood: back to the future. *Curr. Opin. Hematol.* 2016 Nov. 23(6). 536-542. doi: 10.1097/MOH.0000000000000284. PMID: 27607444.

15. Tymchenko A.S., Pavlyuk R.P., Myronenko G.A. Універсальна кров та її компоненти: за і проти. *Klinicheskaia khirurgiia.* 2017. 12. 73-75.

16. Ssentongo A.E., Ssentongo P., Heilbrunn E., Laufenberg Puopolo L., Chinchilli V.M., Oh J., Hazelton J. Whole blood versus component therapy for haemostatic resuscitation of major bleeding: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021 Oct 4. 11(10). e043967. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043967. PMID: 34607857; PMCID: PMC8491282.

17. Kauvar D.S., Holcomb J.B., Norris G.C., Hess J.R. Fresh whole blood transfusion: a controversial military practice. *J. Trauma.* 2006 Jul. 61(1). 181-4. doi: 10.1097/01.ta.0000222671.84335.64. PMID: 16832268.

18. Глумчер Ф.С. Застосування свіжої цільної крові для ресусцитації при масивній крововтраті. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care.* 2017. (78). 7-16. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(78\).2017.103024](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(78).2017.103024).

19. Sparrow R.L. Red Blood Cell Storage Duration and Trauma. *Transfusion Medicine Reviews.* 2015. 29(2). 120-126. doi: 10.1016/j.tmr.2014.09.007.

20. Yang J.C., Xu C.X., Sun Y., Dang Q.L., Li L., Xu Y.G., Song Y.J., Yan H. Balanced ratio of plasma to packed red blood cells improves outcomes in massive transfusion: A large multicenter study. *Exp. Ther. Med.* 2015 Jul. 10(1). 37-42. doi: 10.3892/etm.2015.2461. Epub 2015 Apr 30. PMID: 26170909; PMCID: PMC4486907.

21. Davenport R.A., Brohi K. Coagulopathy in trauma patients: importance of thrombocyte function? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2009 Apr. 22(2). 261-6. doi: 10.1097/ACO.0b013e328325a6d9. PMID: 19390252.

22. Aubron C., Flint A.W.J., Ozier Y., McQuilten Z. Platelet storage duration and its clinical and transfusion outcomes: a systematic review. *Crit. Care.* 2018 Aug 5. 22(1). 185. doi: 10.1186/s13054-018-2114-x. PMID: 30077181; PMCID: PMC6091146.

23. Gurney J.M., Staudt A.M., Del Junco D.J., Shackelford S.A., Mann-Salinas E.A., Cap A.P., Spinella P.C., Martin M.J. Whole blood at the tip of the spear: A retrospective cohort analysis of warm fresh whole blood resuscitation versus component therapy in severely injured combat casualties. *Surgery.* 2022 Feb. 171(2). 518-525. doi: 10.1016/j.surg.2021.05.051. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34253322.

24. Kristoffersen E.K., Apelseh T.O. Platelet functionality in cold-stored whole blood. *ISBT Science Series.* 2019. 14(3). 308-314. doi: 10.1111/voxs.12501.

25. Basu D., Kulkarni R. Overview of blood components and their preparation. *Indian J. Anaesth.* 2014 Sep. 58(5). 529-37. doi: 10.4103/0019-5049.144647. PMID: 25535413; PMCID: PMC4260297.

26. Mohr R., Martinowitz U., Lavee J., et al. The hemostatic effect of transfusing fresh whole blood versus platelet concentrates after cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988. 96. 530-534.

27. Huish S., Green L., Kempster C., Smethurst P., Wiltshire M., Prajapati C., Allen E., Cardigan R. A comparison of platelet function in cold-stored whole blood and platelet concentrates. *Transfusion.* 2021 Nov. 61(11). 3224-3235. doi: 10.1111/trf.16657. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34622949.

28. Apelseh T.O., Kristoffersen E.K., Kvalheim V.L., et al. Transfusion with Cold Stored Platelets in Patients Undergoing Complex Cardiothoracic Surgery with Cardiopulmonary Bypass Circulation: Effect on Bleeding and Thromboembolic Risk. Available at <https://aabb.confex.com/aabb/2017/meetingapp.cgi/Paper/2121>.

29. Cap A.P., Beckett A., Benov A., Borgman M., Chen J., Corley J.B., Doughty H., et al. Whole Blood Transfusion. *Mil. Med.* 2018 Sep 1. 183(suppl_2). 44-51. doi: 10.1093/milmed/usy120. PMID: 30189061.

30. Crowe E., DeSantis S.M., Bonnette A., Jansen J.O., Yamal J., Holcomb J.B., Wang H.E. Whole blood transfusion versus component therapy in trauma resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open.* 2020. doi: 10.1002/emp2.12089.

31. Shackelford S.A., del Junco D.J., Powell-Dunford N., Mazuchowski E.L., Howard J.T., Kotwal R.S., et al. Association of Prehospital Blood Product Transfusion During Medical Evacuation of Combat Casualties in Afghanistan With Acute and 30-Day Survival. *JAMA.* 2017. 318(16). 1581. doi: 10.1001/jama.2017.15097. PMID: 28115097.

32. Hanna M., Knittel J., Gillihan J. The Use of Whole Blood Transfusion in Trauma. *Curr. Anesthesiol. Rep.* 2022. 12. 234-239. <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00514-w>.

33. Hazelton J.P., Cannon J.W., Zatorski C., Roman J.S., Moore S.A., Young A.J., et al. Cold-stored whole blood: A better method of trauma resuscitation? *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019 Nov. 87(5). 1035-1041. doi: 10.1097/TA.0000000000002471. PMID: 31389912.

34. Bjerkgvig C.K., Strandenes G., Hervig T., Sunde G.A., Apelseh T.O. Prehospital Whole Blood Transfusion Programs in Norway. *Transfus. Med. Hemother.* 2021 Oct 22. 48(6). 324-331. doi: 10.1159/000519676. PMID: 35082563; PMCID: PMC8739851.

35. Levin D., Zur M., Shinar E., Moshe T., Tsur A.M., Nadler R., Yazer M.H., et al. Low-Titer Group O Whole-Blood Resuscitation in the Prehospital Setting in Israel: Review of the First 2.5 Years' Experience. *Transfus. Med. Hemother.* 2021 Oct 6. 48(6). 342-349. doi: 10.1159/000519623. PMID: 35082565; PMCID: PMC8740175.

36. Chandler J.G., Chin T.L., Wohlauer M.V. Direct blood transfusions. *J. Vasc. Surg.* 2012 Oct. 56(4). 1173-7. doi: 10.1016/j.

jvs.2012.04.072. Epub 2012 Aug 25. PMID: 22925733; PMCID: PMC4065715.

37. Seghatchian J., Samama M.M. Massive transfusion: an overview of the main characteristics and potential risks associated with substances used for correction of a coagulopathy. *Transfus. Apher. Sci.* 2012 Oct. 47(2). 235-43. doi: 10.1016/j.transci.2012.06.001. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22770808.

38. Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W., Beekley A.C., Holcomb J.B. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J. Trauma.* 2009 Apr. 66(4 Suppl). S69-76. doi: 10.1097/TA.0b013e31819d85fb. PMID: 19359973; PMCID: PMC3126655.

39. Nessen S.C., Eastridge B.J., Cronk D., Craig R.M., Berseus O., Ellison R., et al. Fresh whole blood use by forward surgical teams in Afghanistan is associated with improved survival compared to component therapy without platelets. *Transfusion.* 2013 Jan. 53 Suppl 1. 107S-113S. doi: 10.1111/trf.12044. PMID: 23301962.

40. Gaddy M., Fickling A., Hannick V.C., Shackelford S.A. Use of Walking Blood Bank at Point of Injury During Combat Operations: A Case Report. *J. Spec. Oper. Med.* 2021 Winter. 21(4). 94-98. doi: 10.55460/V05K-FKXN. PMID: 34969135.

41. Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W., Repine T., Beekley A.C., Sebesta J., et al. 31st Combat Support Hospital Research Working Group. Risks associated with fresh whole blood and red blood cell transfusions in a combat support hospital. *Crit. Care Med.* 2007 Nov. 35(11). 2576-81. doi: 10.1097/01.CCM.0000285996.65226.A9. Erratum in: *Crit. Care Med.* 2008 Apr. 36(4). 1396. PMID: 17828033.

42. Youssef L.A., Spitalnik S.L. Transfusion-related immunomodulation. *Current Opinion in Hematology.* 2017. 24(6). 551-557. doi:10.1097/moh.0000000000000376.

Отримано/Received 06.11.2022

Рецензовано/Revised 14.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2022 ■

O.V. Raboshchuk¹, G.P. Khytriy¹, V.M. Moshkivskiy¹, M.A. Khodakivsky²

¹ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

² National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Infusion therapy as an important element of anesthetic strategy for the wounded with hemorrhagic shock

Abstract. Hemorrhagic shock remains the main cause of death of the wounded in all wars and military conflicts. A key aspect in modern anesthetic strategy for the wounded with hemorrhagic shock is the strategy of a balanced infusion therapy. It consists in restricting the infusion of crystalloids and colloids and the earliest possible transfusion of blood products to a wounded person with massive hemorrhage. Currently, the main option for blood transfusion both in civilian health care facilities and in medical facilities of the Armed Forces of Ukraine is the use of the so-called component blood transfusion therapy, i.e. transfusion of packed red blood cells and fresh-frozen plasma. This approach is absolutely justified for

elective surgical and somatic patients, but has a number of significant disadvantages in the treatment of wounded with massive hemorrhage. In addition, blood transfusion in the conditions of hostilities, disasters and emergency situations has additional logistical (quick availability) and safety (risk of errors when combining blood groups) requirements for blood preparations. Therefore, the issue of alternative, relative to component therapy, variants of transfusion therapy in the treatment of hemorrhagic shock becomes especially relevant.

Keywords: hemorrhagic shock; massive blood loss; blood transfusion; blood preparations; whole blood

УДК 616.24-002.153-031.19

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.8.2022.1543>Ходош Е.М.^{1,2}, Щербань М.Г.³, Безродна А.І.¹¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна² КНП «Міська клінічна лікарня № 13» ХМР, м. Харків, Україна³ Інститут гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна

Роль клінічних моделей у розумінні етіології пневмонії

Резюме. Етіологія пневмонії змінилася з початку епохи антибіотиків. Створювані клініко-етіологічні класифікації та протоколи рекомендують негайне емпіричне лікування антибіотиками після встановлення діагнозу. Однак рекомендації з антибактеріального лікування, з одного боку, і клінічне нерозуміння етіології — з іншого послужили приводом для цього огляду, що відображає значущість клініко-променевих та лабораторно-епідеміологічних моделей у встановленні етіології пневмонії. Ми провели систематичний огляд вітчизняної та англомовної літератури з етіології пневмонії. Розглянули статті про етіологію різних форм пневмоній. Вивчали багато прецедентів, а також дослідження, на які посилаються та які знайдені в результаті пошуку.

Ключові слова: позалікарняна, госпітальна, аспіраційна, імунodefіцитна, вентиляторасоційована пневмонія; етіологія; мікробіологія; аспірація; бактеріологія; патоген; епідеміологія

Ця стаття написана не вченими, а практичними лікарями, перед якими щоденні запити практики розкривають клініко-епідеміологічний потенціал етіології пневмонії. При викладанні матеріалу автори суворо стежили, щоб ця робота від початку до кінця відповідала клінічному розумінню причинності пневмонії у всіх деталях і сучасним протоколам та досвіду.

Епідеміологічно пневмонія, як інфекційне захворювання, як і раніше, актуальна у структурі поширеності та смертності та етіологічно детермінована бактеріями, вірусами, грибами та паразитами. З більше ніж 100 виділених етіологічних патогенів є типові, тобто такі, що найчастіше викликають, наприклад, позалікарняну пневмонію (ПП), зокрема *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, і атипові, зокрема неззоозна, бактеріальна флора (*Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*) [1, 2].

Як відомо, інфекція може розвиватися в різних напрямках та набувати різних форм. Форма розвитку інфекції залежить від співвідношення патогенності мікроорганізму, факторів захисту макроорганізму від інфекції та факторів навколишнього середовища. І немає жодного сумніву, що на сучасному етапі розвитку мікробіології, епідеміології та клініки стала загальноприйнятою

клініко-етіологічна класифікація ПП з її ймовірними збудниками, виділення яких засноване на умовах, у яких розвинулася пневмонія. При цьому бралися до уваги й особливості інфікування легеневої тканини та стан імунологічної реактивності організму хворого (табл. 1) [3].

Розділення ПП на чотири клінічні групи залежало також від тяжкості клінічної картини, віку пацієнта, ускладнень пневмонії, супутньої патології, що в цілому обумовило ймовірність етіологічного патогену для тієї чи іншої групи. Також ця класифікація окреслила епідеміологічні контингенти, позначила коло інфекційних патогенів у межах кожного з контингентів (клінічних груп) та ранжувала патогени за ступенем їхньої пріоритетності, що значно поліпшило прогноз перебігу та керованість ПП. Водночас говорити ізольовано про якийсь параметр, замінювати його локальне значення на провідне було б зовсім неправильно.

Хоча класифікації є початком науки, проте саме ця класифікація відіграла неперевершену роль у своїй етіологічній значимості безпосередньо біля ліжка хворого. Вона відокремилася пневмонії від інших вогнищевих запальних захворювань легень неінфекційного генезу. Також виключила із рубрики «Пневмонія» запальні процеси в легенях, що викликаються облігатними патогенами

(бактеріальними чи вірусними). А позалікарняна, аспіраційна, госпітальна та пневмонія, що виникла в осіб з тяжким дефіцитом імунітету, з високою ймовірністю наблизилася до розуміння етіології, а відповідно, і антибактеріальної терапії цих інфекційних процесів [4].

Тим не менш, не викликає жодного сумніву, що ПП багатоліка за епідеміологічними контингентами, етіологією, умовами виникнення, віком, клінічними проявами, тяжкістю перебігу, супутньою патологією та терапією, а один і той же патоген може зумовити різні клінічні прояви [5]. Таким чином, ретельно вивчаючи кожного хворого, ми переконуємося, що часто у різних хворих етіологія, патогенез, морфологія та лікування пневмонії різні та узагальнення їх для всіх випадків не є логічним.

Більше того, лікар часто працює за відсутності мікробіологічних і рентгенологічних методів діагностики пневмонії, що вимагає від нього ретельного аналізу клінічної симптоматики, характерної для цього захворювання. Ця скрупульозна робота вимагає від лікаря достатньо знань анатомії, морфології, патофізіології, клініки тощо, реалізованих у клінічне мислення. У зв'язку з цим певну допомогу для прогнозування

етіології ПП може надати ретельне вивчення епідеміологічного анамнезу, тобто виявлення соціальних та біологічних факторів ризику, що часто характеризують етіологію пневмонії (табл. 2).

Етіологія ПП безпосередньо пов'язана з нормальною мікрофлорою, що колонізує верхні відділи дихальних шляхів. Однак з численних мікроорганізмів лише деякі мають підвищену вірулентність, здатні при попаданні в нижні відділи дихальних шляхів викликати запальний процес, зокрема пневмокок (*Streptococcus pneumoniae*) — 30–50 % випадків захворювання. Останніми десятиліттями істотного значення в етіології ПП стали набувати так звані атипові мікроорганізми, на частку яких припадає від 8 до 30 % випадків захворювання (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* та *Legionella pneumoniae*). До рідкісних (3–5 %) збудників належать: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* та інші більш рідкісні ентеробактерії. Нарешті, у дуже рідкісних випадках ПП може бути викликана *Pseudomonas aeruginosa* (у хворих з муковісцидозом, мішотчатими бронхоектазами, у IV клінічній групі ПП) [6]. Таким чином, існують і нетипові, рідкісні, але небезпечніші збудники ПП (табл. 3).

Таблиця 1. Клінічні групи позалікарняної пневмонії з можливими збудниками

Група	Характеристика пацієнтів	Можливі збудники
I	Амбулаторні пацієнти: ПП нетяжкого перебігу в осіб молодших від 60 років без супутньої патології	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
II	Амбулаторні пацієнти: ПП нетяжкого перебігу в осіб старших від 60 років та/або із супутньою патологією	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
III	Госпіталізовані пацієнти (відділення загального профілю): ПП нетяжкого перебігу	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
IV	Госпіталізовані пацієнти (відділення реанімації та інтенсивної терапії): ПП тяжкого перебігу	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>

Таблиця 2. Позалікарняна пневмонія: умови виникнення та ймовірні збудники

Умови виникнення	Ймовірні збудники
Алкоголізм	<i>S. pneumoniae</i> , анаероби, аеробні грамнегативні бактерії (частіше <i>K. pneumoniae</i>)
ХОЗЛ/куріння	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Декомпенсований цукровий діабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Епідемія грипу	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Передбачувана масивна аспірація, несанована ротова порожнина	Анаероби
Розвиток ПП на фоні бронхоектазів, муковісцидозу	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
Внутрішньовенні наркомани	<i>S. aureus</i> , анаероби
Контакт з кондиціонерами, зволожувачами повітря, системами охолодження води	<i>Legionella pneumoniae</i>
Спалах захворювання в закритому організованому колективі (наприклад, школярі, військовослужбовці)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

Таблиця 3. Нетипові, рідкісні збудники ПП

Ймовірні збудники ПП	Супутня патологія
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	< 5 % захворювань. У першу чергу при цукровому діабеті, ХПН, цирозі, гепатиті
<i>S. aureus</i>	< 5 % захворювань. Наркомани, хронічний гемодіаліз, на фоні ГРВІ
<i>Legionella pneumoniae</i>	Грамнегативні мікроорганізми. < 2 % захворювань. Друга за частотою причина летального кінця

Перебіг таких пневмоній, безумовно, створює діагностичні та терапевтичні труднощі, які потрібно мати на увазі, щоб, за можливості усуваючи їх, ретельно усе зважувати і ані найменшого нюансу не пропускати без дослідження та аналізу.

У цьому диференційно-діагностичному полі мають значення особливості клінічної картини пневмонії, які характерні для різних етіологічних патогенів. Так, пневмококова позалікарняна пневмонія характеризується гострим початком, високою лихоманкою, болями у грудях, кашлем. Лихоманка може бути двофазною. Зазвичай ідентифікувати збудника не вдається, оскільки неінвазивні дослідження (аналіз мокротиння) неінформативні та виконуються із запізненням. Для пневмокока рентгенологічна картина характеризується гомогенним несегментарним затемненням із залученням плеври та нечіткими межами, альвеолярною та/або частковою інфільтрацією, а також фокальним неоднорідним затемненням з нечіткими межами, що має сегментарну конфігурацію і бронхопневмонічні інфільтрати (рис. 1) [7].

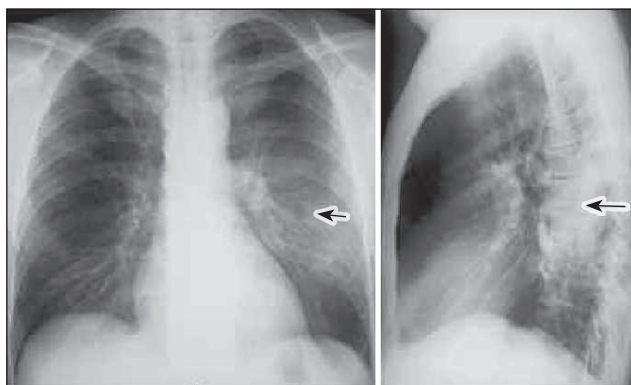


Рисунок 1. Рентгенограма органів грудної клітки (ОГК) у двох взаємоперпендикулярних проєкціях (пряма + лівий бік): пневмонія S6 лівої легені (стрілки)

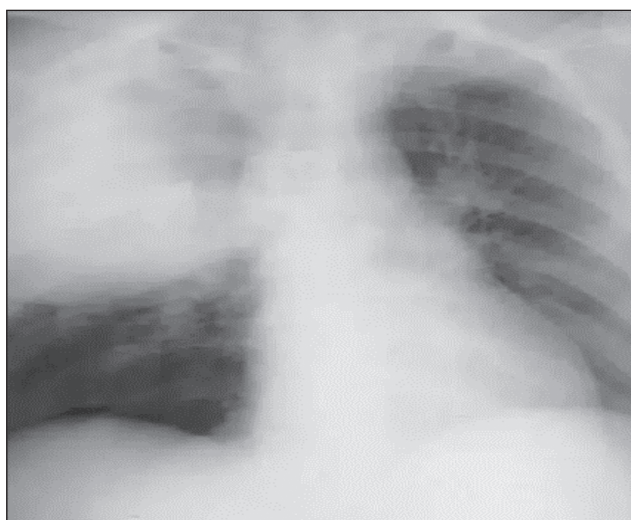


Рисунок 2. Часткова пневмонія: гомогенне несегментарне затемнення верхньої частки правої легені з абсцедуванням та залученням плеври у чоловіка, який зловживає алкоголем та курить; етіологія — *Klebsiella spp.*

Пневмонія, викликана клебсієлою, має більш тяжкий перебіг. Виникає в ослаблених, з супутньою патологією хворих та алкоголіків. Аускультативна картина мізерна. Перебіг стрімкий, може ускладнитися абсцесом і гангреною легені. Мокрота кольору чорноспородинного желе. Висока смертність. *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, пневмококи є типовими патогенами так званої часткової пневмонії, хоча подібну клініко-рентгенологічну картину викликають також мікоплазми та *Legionella spp.* За даними рентгенографії візуалізується гомогенне несегментарне затемнення із залученням плеври, що свідчить про первинне ураження дистальних відділів дихальних шляхів. Є симптом «повітряної бронхограми», обсяг легеневої тканини, як правило, не змінюється (рис. 2) [8].

Мікоплазмовий процес у паренхімі легені характеризує ПП з поступовим початком і частіше зустрічається у дітей, підлітків та осіб віком до 30 років. Інфекція передається повітряно-краплинним шляхом, інкубаційний період триває 10–20 днів. Часто захворювання поширене в організованих колективах, має епідемічний характер ураження, виражену інтоксикацію. За даними рентгенограми та КТ ОГК спочатку відзначається інтерстиціальна інфільтрація, а потім з'являються сегментарні або часткові ацинарні (центролобулярні) інфільтрати (на КТ це затемнення у вигляді «матового скла»), прикоренева інтерстиціальна інфільтрація. Іноді виявляють скупчення ексудату в плевральних порожнинах та/або лімфаденопатію (особливо у дітей) [9]. Рентгенологічні ознаки з'являються пізніше, ніж клінічні, і полягають у великих сегментарних або часткових інфільтратах, які резорбуються (розсмоктовуються) протягом тривалого часу (рис. 3).

Пневмонія, викликана легіонелою, характерна для способу життя, пов'язаного із поїздками (готелі, гурто-

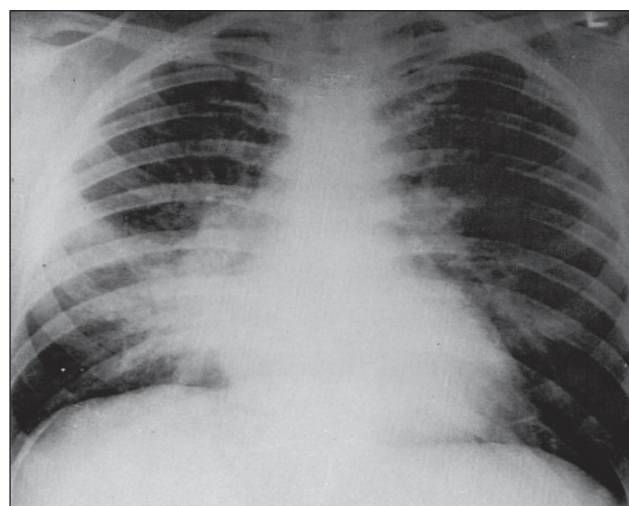


Рисунок 3. На рентгенограмі ОГК виявляється тінь, що віялоподібно розходить від кореня легені («язики полум'я»). Подібне ураження може бути спричинене не тільки мікоплазмами, а й *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii* та деякими вірусами, у тому числі респіраторним синцитіальним, аденовірусами, вірусами грипу та парагрипу. Діагноз підтверджується при 4-разовому наростанні титру специфічних антитіл

житки), роботи на складах, в офісах. У липні 1976 року понад 4000 учасників з'їзду Американського легіону зібралися у Філадельфії (США). Після закінчення з'їзду захворіла 221 особа (5%), з них 34 померли (15,4%). Через пів року після цього спалаху (1977) американські рикетсіологи J.E. McDade і С.С. Shepard виділили грамнегативну паличку, віднесену до роду *Legionella* [10]. Підозра на легіонельозну інфекцію виникає у разі гострої, тяжкої, як правило, лобарної пневмонії, що погано піддається лікуванню бета-лактамами (рис. 4). Передача від людини до людини не відзначена. Зараження відбувається аерогенним шляхом.

У перебігу пневмонії у літніх людей привертає до себе увагу мізерність клінічної симптоматики, а велика діагностична роль належить так званим мозковим провам.

Слід зазначити, що за рентгенологічними даними визначити етіологію пневмонії надзвичайно складно. Однак у цьому може і не бути потреби, оскільки клінічна картина разом із результатами дослідження дозволяє розпочати лікування антибіотиками емпірично згідно з 4 клінічними групами ПП. У найкращому випадку можна відрізнити вірусну пневмонію від бактеріальної. Частковою консолідацією в типових випадках характеризуються пневмококи, *Klebsiella* spp., *Legionella* spp. та *Mycoplasma* spp. Віруси та мікоплазма викликають інтерстиціальну та змішану інтерстиціально-альвеолярну інфільтрацію (рис. 5), а *Haemophilus influenzae* та стафілококи — бронхолегеневу інфільтрацію.

Стафілококова пневмонія часто є госпітальною. Хворіють діти грудного віку та особи з ослабленим імунітетом (при ПП частота < 5%). Механізм зараження аерогенний чи гематогенний. Проявляється картиною вторинної бронхопневмонії, часто у вигляді мультилокулярності та двосторонності, або є первинним стафілококовим процесом, особливо у грудних дітей. Характерна схильність до абсцедування та кавітації (округлі або клиноподібні затемнення) [11]. Можуть спостерігатися пневматоцеле, в основному у дітей.

Слід зазначити, що приблизно 95% пневмоній є односторонніми, тому двосторонній інтерстиціально-альвеолярний процес повинен насторожити рентгенолога та лікаря в плані діагнозу та етіології пневмонії.

Не викликає жодного сумніву, що анатомічно будь-яка пневмонія перебігає із залученням до процесу бронхів, але патогенетично, клінічно та за характером перебігу виділяють окрему форму, яку називають бронхопневмонією (син.: вогнищева) [12, 13]. При такому варіанті інфекційний процес починається з ураження бронхіол та поширюється на перибронхіальні альвеоли. Чітка стадія протягом бронхопневмонії відсутня, одночасно можна виявити гостру інфільтрацію та резорбції інфільтрату. Початок підгострий. Підвищення температури тіла поступове. Є кашель з виділенням слизово-гнійного мокротиння. Стан хворих варіабельний і може порушуватися незначно. На рентгенограмі органів грудної клітки відзначаються негомогенні інфільтрати з нечіткими межами, які часто мають вогнищевий характер. Інфільтрати можуть мати сегментарну конфігурацію. Симптом «повітряної бронхограми» за-

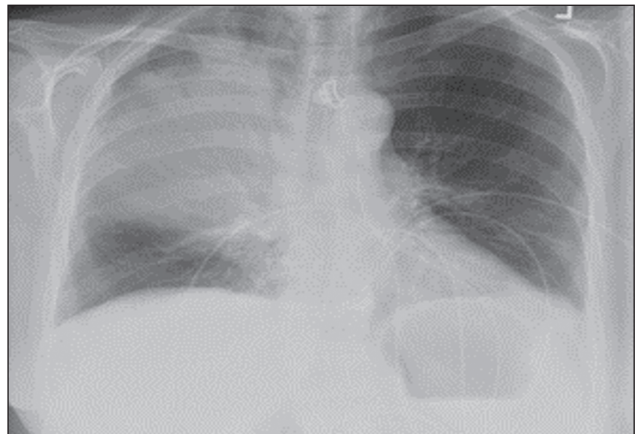


Рисунок 4. Масивна інфільтративна тінь великої інтенсивності у правій легені, що займає верхнє та середнє поле (але можуть бути вогнищеві, «плямисті» мігруючі інфільтрати, частіше в нижній частці праворуч або в обох легенях). Етіологія — *Legionella pneumophila*

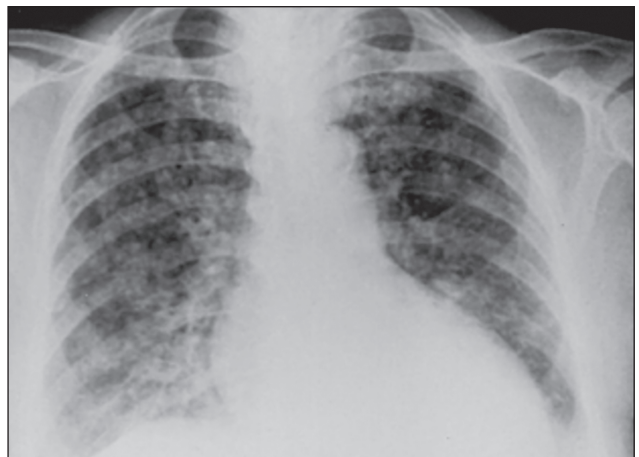


Рисунок 5. Інтерстиціальна пневмонія: двосторонні симетричні лінійні, сітчасті та сітчасто-вузликові затемнення у вигляді «матового скла» у середніх та нижніх полях обох легень. Інфекція (небактеріальна) вражає в основному інтерстиціальну тканину і майже не поширюється на альвеолярну паренхіму, тобто утворення змішаних інтерстиціально-альвеолярних інфільтратів мінімальне

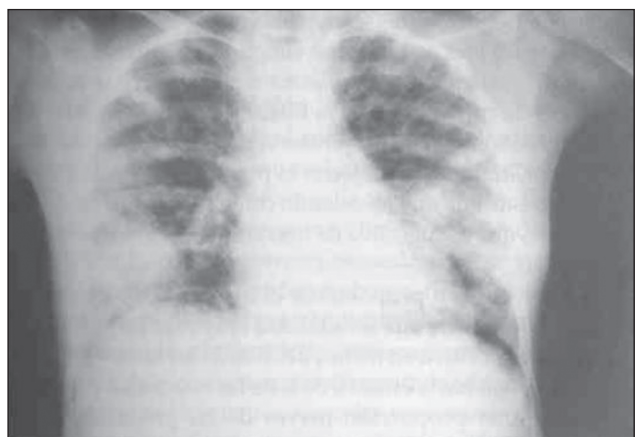


Рисунок 6. Двосторонні полісегментарні вогнищеві інфільтрати стафілококового генезу

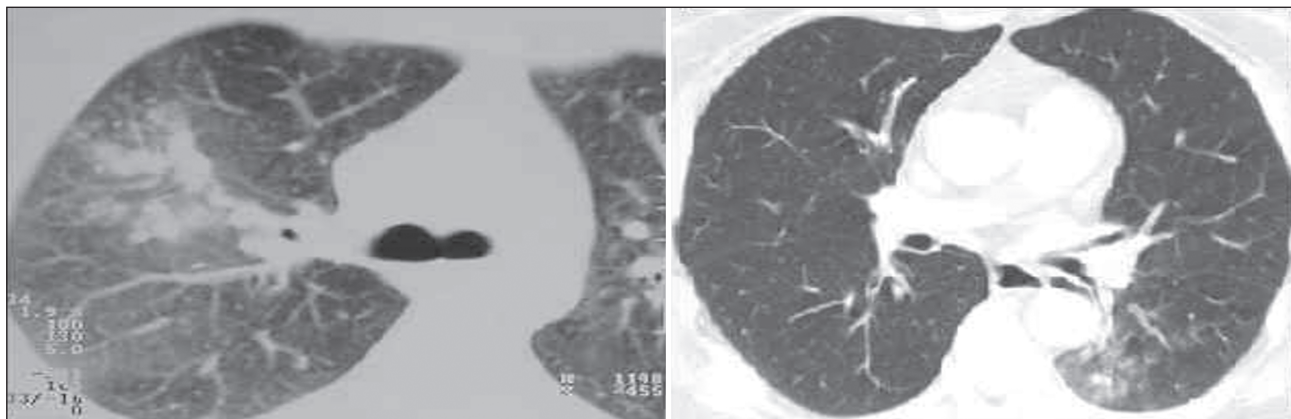


Рисунок 7. КТ ОГК: бронхопневмонія, що має локальний характер (1–2 сегменти). Вогнища розташовані субплеврально, а контури їх досить чіткі. Зазвичай це перибронхіальні, центрлобулярні вогнища чи невеликі інфільтрати

звичай відсутній. Бронхіальна обструкція слизом призводить до появи субсегментарних ателектазів та зменшення обсягу легеневої тканини. Можливе утворення абсцесів легень (рис. 7).

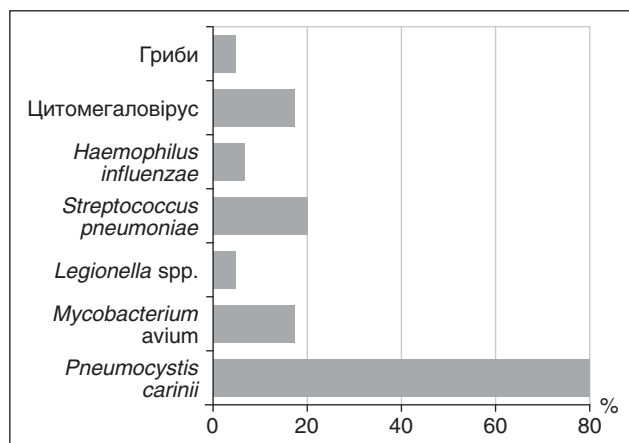


Рисунок 8. Етіологія пневмонії в осіб із імунodefіцитом

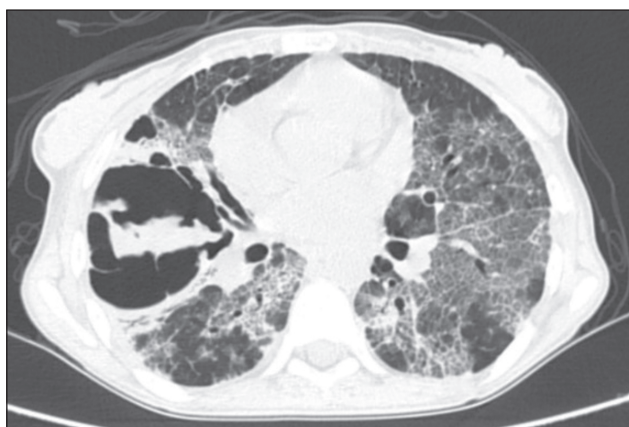


Рисунок 9. КТ ОГК хворої 36 років; ВІЛ-позитивна. Значна смугастість у поєднанні з консолидацією та пневматоцеле; спостерігається перибронховаскулярний та перилобулярний розподіл. Одна з пневматоцеле містить, ймовірно, детрит. Діагностичний ключ до діагнозу пневмоцистної пневмонії — це двостороннє «матове скло» у ВІЛ-інфікованої із задишкою; термінальні зміни

Алкоголіки та інші особи з ослабленою імунною системою більш схильні до розвитку пневмонії за участі *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Pneumocystis jirovecii* (carinii) тощо (рис. 8) [14, 15].

Пневмоцисти зазвичай виявляються у легенях здорових людей, однак викликають запальний процес тільки в осіб з імунodefіцитом, тобто пневмоцистна пневмонія є проявом опортуністичної інфекції, що розвивається на тлі ВІЛ/СНІД, застосування імуносупресантів (у хворих після трансплантації органа або тих, які тривало одержують системні глюкокортикостероїди) або вродженого імунodefіциту (нині ідентифіковано близько 300 генів первинних імунodefіцитів). *Pneumocystis jirovecii* порушує клітинний Т-лімфоцитарний імунний дефект. Ризик розвитку такої пневмонії збільшується при зниженні рівня CD4-лімфоцитів < 200 мкл. У результаті розвивається інтерстиціальна пневмонія з пінистим ексудатом в альвеолах. При розмноженні збудник виділяє різні продукти обміну, що мають слабкі патогенні властивості, тому інфекційно-токсичний синдром не виражений. Спостерігається підвищення рівня ЛДГ, порушується газовий обмін з розвитком гіпоксемії та гіперкапнії, що проявляються задишкою, значним зниженням SpO₂. Виражена гіпоксія за відсутності адекватного лікування може стати фатальною.

При СНІДі, за даними рентгенографії ОГК, відзначаються прикореневі та дифузні затемнення у вигляді «матового скла», хоча ця радіологічна характеристика менш інформативна порівняно з КТ. Можливі некротичні гранульоми та субплевральні кісти при нелікованому субтотальному/тотальному ураженні обох легень. На КТ ОГК відзначаються двосторонні ділянки «матового скла». У поєднанні з потовщенням септ ці затемнення нагадують кракелюри (тріщини). Кісти у верхній частці легень зустрічаються в 30 % випадків і можуть викликати пневмоторакс. Випіт у плевральних порожнинах відсутній (рис. 9).

До останнього часу можливості виявлення етіологічного агента полягали в мікробіологічній діагностиці, бактеріоскопії за Грамом і культуральному дослідженні, при яких відзначається висока частка хибнопозитивних і хибнонегативних результатів (25–60 % помилок), пов'язаних з неправильним забором

мокротиння та контамінацією флори верхніх дихальних шляхів: *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp., *Neisseria* spp., *Candida* spp. У свою чергу, серологічна діагностика атипичних збудників (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.) не є рутинною і містить імунохроматографічні та експрес-тести (визначення антигенів *L. pneumophilla* та *S. pneumoniae* у сечі), а також ПЛР (якісний аналіз), а ПЛР у реальному часі надає можливість кількісної оцінки. Однак найчастіше більше значення може мати епідеміологічна ситуація. Таким чином, етіологічна діагностика пневмонії не знаходиться за межами недосяжності, тому що існують сучасні методики з ідентифікації патогенів при пневмоніях, але їх результати вимагають часу, тоді як антибіотикотерапія має розпочатися негайно.

З появою нових діагностичних технологій частіше стали ідентифікуватись вірусні респіраторні патогени як часті причини альвеолярного ураження, що все ще називається пневмонією. І дійсно, термін «пневмонія» іноді ширше застосовується щодо будь-якого стану, що призводить до запалення легень (викликаного, наприклад, автоімунними захворюваннями, хімічними опіками або лікарськими реакціями), проте таке запалення точніше називається пневмонітом [16]. Так, пневмоніт стосується запалення легень, але пневмонія відноситься до пневмоніту, викликаного інфекцією, а іноді і до неінфекційних процесів, які мають додаткову ознаку — легенеvu консолідацію. Вірусні патогени, виявлені у госпіталізованих хворих з ПП, включають людський риновірус, COVID-19, грип тощо. Однак тут потрібна ремарка, оскільки надзвичайно важливим є розмежування вірусних респіраторних інфекцій та власне бактеріальної пневмонії. Вірусні респіраторні інфекції (насамперед грип, COVID-19 тощо), безумовно, є основним фактором ризику запалення легень шляхом дифузного альвеолярного ураження (ДАУ). Однак патологічні зміни в легеневій тканині, що викликаються вірусами, розуміти як бактеріальну пневмонію не слід і, більше того, необхідно чітко від неї відмежовуватися, оскільки морфологія вірусного процесу в паренхімі легень і підхід до лікування цих двох станів принципово різні. З цієї точки зору видається не зовсім вдалим термін «вірусно-бактеріальна пневмонія», оскільки власне бактеріальна пневмонія якісно відрізняється від вірусного (найчастіше інтерстиціального) ураження легень, хоча бактеріальні ускладнення вірусного ДАУ цілком реальні, і остання пандемія COVID-19 це яскраво продемонструвала [17, 18].

Принциповим у розумінні пневмонії виявилось моделювання клінічної ймовірності етіології, що призвело до розподілу її на чотири групи: позалікарняна (основна група), госпітальна (нозокоміальна), аспіраційна та пневмонія, що виникла в осіб з тяжкими дефектами імунітету (1992 р.). Таким чином, ця класифікація підкреслила, що пневмонія — це група різних за етіологією, патогенезом, морфологічною характеристикою гострих інфекційних (переважно бактеріальних) захворювань, що характеризуються вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень з обов'язковою наявністю альвеолярної ексудації.

Так, пневмонію викликають різні збудники. З легеневої тканини хворих, що померли від пневмонії, вдалося виділити понад 100 видів мікроорганізмів. Однак у переважній більшості випадків пневмонію викликає обмежена кількість збудників, а головна складність полягає не в кількості відомих патогенів, а в тому, що згодом відбувається розширення та модифікація переліку збудників пневмонії. Але розвиток та перебіг хвороби залежить від багатьох факторів. Наприклад: аспірація; повторні гнійні отити; вроджені вади розвитку, особливо серця та легень; онкогематологічні захворювання; первинні та вторинні імунодефіцити тощо.

Утім, гострота проблеми пневмонії визначається не тільки факторами ризику, імунною компетентністю/некомпетентністю чи розширенням кола збудників. Ключовим є поширення антибіотикостійких штамів провідних респіраторних патогенів [19]. Не можна забувати, що з моменту госпіталізації починається колонізація верхніх дихальних шляхів новою внутрішньолікарняною флорою. До факторів, що визначають колонізацію, також відносять тривалість перебування в стаціонарі, попередню антибактеріальну терапію, супутню патологію та специфіку лікувального закладу. Кількісна оцінка виділених мікроорганізмів для диференціації колонізації та інфікування: мокротиння $> 10^6$ КУО/мл (колонієутворюючих одиниць), ендотрахеальний аспірат $> 10^6$ КУО/мл та бронхоальвеолярний лаваж $> 10^6$ КУО/мл.

Принциповим є і те, що між позалікарняною та госпітальною пневмонією є етіологічна різниця, обумовлена тим, що викликаються ці форми пневмонії різними патогенами. На сьогодні відомі найбільш імовірні госпітальні збудники, що викликали нозокоміальний процес; вони поділяються на типові та нетипові, грампозитивні та грамнегативні бактерії (табл. 4).

Як видно з табл. 4, патогени, що викликають госпітальну пневмонію, представлені переважно грамнегативними бактеріями. З наведених грамнегативних типових патогенів найчастішою (16 %) є синьогнійна паличка. З грампозитивної флори найбільш типовим, тобто частим, є золотистий стафілокок (12,9 %), який у позалікарняних умовах викликає пневмонію в 5 % випадків. 10–50 % хворих, які перебувають на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії, хворіють на госпітальну

Таблиця 4. Збудники госпітальної пневмонії

Типові	Нетипові
Грамнегативна флора	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> — 16 % <i>Klebsiella</i> spp. — 11,6 % <i>Enterobacter</i> spp. — 9,4 % <i>E. coli</i> — 8 % <i>Proteus</i> spp. — 5 %	<i>Enterococcus</i> spp.
Грампозитивна флора	
<i>S. aureus</i> — 12,9 % <i>S. pneumoniae</i> — 5 %	<i>S. viridans</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Micrococci</i> <i>Candida</i>
Полімікробна етіологія — 40 %	

пневмонію. Незважаючи на численні серологічні, імунологічні та мікробіологічні тести, ідентифікувати патоген, що спричинив госпітальну пневмонію, вдається у третини хворих. Причому відрізнити первинну інфекцію від бактеріального обсіменіння може бути нелегко.

Спектр інфільтративних змін при госпітальній пневмонії широкий і містить вогнищеву, уні- та мультилокулярну інфільтрацію, а також випіт у плевральну порожнину (рис. 10).

Можливе багаторазове контрольне рентгенологічне дослідження, оскільки необхідно не лише виключити ускладнення пневмонії, але й виявити інфільтрати, появу яких передбачити неможливо. На початку захворювання, тобто в першу годину після появи симптомів, у хворих з нейтропенією результати рентгенологічного дослідження можуть бути негативними.

За різними даними, серед госпіталізованих хворих позалікарняні інфекції діагностуються в середньому у 36,3 %, а внутрішньолікарняні — у 63,7 %. Частота розвитку інфекцій різної локалізації у відділеннях реанімації (ВР) становить 18,9 %. Серед них у 63 % випадків джерелом інфекції є легені. Летальність хворих у ВР без ознак інфекції становить 16,9 %, тоді як летальність хворих у ВР з інфекційними ускладненнями збільшується до 53,6 %. Відомо, що найбільшу загрозу життю становлять інфекції кровотоку, респіраторні та ранові інфекції (інфекції м'яких тканин) [20].

Етіологічні патогени, що спричинили нозокоміальну пневмонію, різні, що залежить, зокрема, від того, чи отримували хворі антибіотики. У цих випадках характерні: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* та деякі ентеробактерії, які є грамнегативними і зараз містять понад 30 родів та понад 100 видів. У хворих на фоні або після лікування антибіотиками провідну роль відіграють госпітальні штами мікроорганізмів сімейства *Enterobacteriaceae*, насамперед *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* та *Enterobacter* spp.; *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. У хворих на ШВЛ — *Pseu-*

domonas aeruginosa, *S. aureus* та грамнегативні бактерії *Acinetobacter* spp. [21].

Цікаві категорії пацієнтів, які хворіють на госпітальну пневмонію. Насамперед це хворі, у яких пневмонія розвинулася через 48 годин після надходження до лікувального закладу або через 48 годин після виписки. Це і є власне нозокоміальна пневмонія (І група). Далі, це хворі з так званою нозокоміальною вентиляторасоційованою пневмонією (ВАП), яка відображає запально-інфекційне ураження легень, що розвинулося не раніше ніж 48 годин від моменту інтубації та початку ШВЛ, за відсутності ознак легеневої інфекції перед інтубацією (ІІ група). І нарешті, до ІІІ групи нозокоміальної пневмонії належать пацієнти з вираженими порушеннями імунітету: а) реципієнти донорської крові; б) пацієнти, які отримують цитостатичну терапію.

Етіологічний спектр при ВАП відрізняється залежно від часу появи: у ранній період, тобто у перші 5–7 діб, характерні: *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae* та *S. aureus*. І тут ймовірність резистентності до антибіотиків невисока. При пізнішому виникненні ВАП характерні: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. та *S. aureus*, відзначається дуже висока резистентність цих патогенів до антибіотиків. Також можливий збудник може оцінюватися за провідною флорою конкретної установи [22, 23].

За будь-якого методу респіраторної підтримки акт дихання хворого не є фізіологічним, при цьому не тільки реалізуються негативні респіраторно-циркуляторні ефекти ШВЛ, але й порушуються механізми санації проксимальних та дистальних дихальних шляхів, підтримки внутрішньопросвітнього гомеостазу. Крім того, інтубаційна або трахеостомічна трубка не тільки справляє пошкоджуючий вплив на анатомічні структури гортаноглотки і верхніх дихальних шляхів, але є провідником і джерелом інфікування.

Транслокація умовно-патогенних бактерій із ШКТ. Під транслокацією розуміють різні механізми поширення життєздатних бактерій та їх токсинів із шлунко-

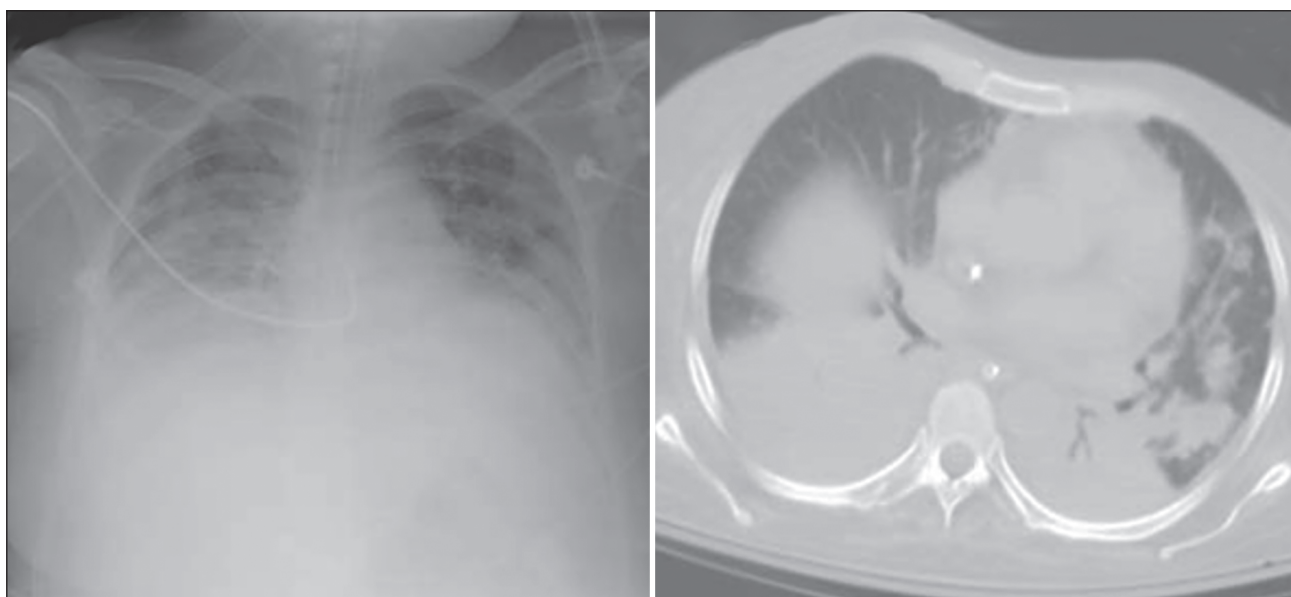


Рисунок 10. Рентгенограма та КТ ОГК при госпітальній пневмонії: двосторонні полісегментарні легеневі інфільтрати

во-кишкового тракту на екстраінтестинальні ділянки організму. Щодо розвитку пізньої ВАП важливу роль відіграє феномен бактеріальної транслокації зі шлунка та тонкого кишечника і меншою мірою — з товстої кишки [24]. Особливе місце у розвитку ВАП посідає поширення інфікованого секрету з «надманжеткового» простору верхніх дихальних шляхів та транслокація умовно-патогенних бактерій із ШКТ.

Таким чином, при нозокоміальній ВАП йдеться про специфічну інструментальну аспірацію (транслокацію). Але всі нозокоміальні пневмонії згідно з МКХ-10 шифруються як J18.9, тобто відповідають нозологічному синоніму «пневмонія неуточнена». У свою чергу, аспіраційна пневмонія за МКХ-10 шифрується як J69, і розуміється ураження легень, що викликається рідкими або твердими речовинами, на відміну від звичайного аерогенного ураження.

Етіологія аспіраційного спектра наведена на рис. 11, а її провідними патогенами вважаються анаеробна флора, грамнегативні бактерії та золотистий стафілокок, що і повинно визначати раціональний вибір антибактеріального лікування.

Однак існує розбіжність щодо того, чи аспіраційна пневмонія є окремим від типової пневмонії поняттям, чи вона представляє один кінець спектра синдромів пневмонії [25, 26]. Більше того, немає визначення, за допомогою якого можна відокремити пацієнтів з аспіраційною пневмонією та з типовою ПП. Тобто типова пневмонія також може виникати через мікроаспірацію вмісту ротоносоглотки і може мати такі ж мікробіологічні показники і клінічний перебіг, як аспіраційна пневмонія, і потребувати аналогічного лікування.

Слід зазначити, що бактеріологічне дослідження та клінічна картина аспіраційної пневмонії змінилися протягом останніх п'яти десятиліть. Більш старі дослідження характеризували анаеробний плеврального синдрома некротизуючою пневмонією, гнійним мокротинням та утворенням абсцесу як результату наявності анаеробних бактерій. Нові джерела припускають, що аспіраційна пневмонія, викликана анаеробними бактеріями, менш поширена, ніж вважалося раніше, і часто не відрізняється від пневмонії, викликаної аеробними бактеріями [13, 27, 28].

Факторами ризику аспірації, крім ШВЛ, можуть бути: пригнічена свідомість, дисфагія, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, неврологічні захворювання, рецидивні блювання, встановлення назогастрального зонда. Соляна кислота вмісту шлунка з низьким рН (< 2,5) є дуже агресивною щодо епітелію дихальних шляхів, спричинюючи хімічний пневмоніт. Цей тип ураження призводить до спазму бронхів, ателектазів, бронхоектазів, абсцесів, гангрен легень, бул, альвеоліту, стридору, порушуючи бар'єр слизової оболонки і відкриваючи «ворота» для інфекцій. Окремо виділяють синдром Мендельсона — аспіраційну пневмонію, спричинену аспірацією шлункового вмісту у хворих під час процедури наркозу. Цей синдром може ускладнитися набряком легень та серцево-легеневою недостатністю. Усі випадки аспіраційних процесів потребують невідкладної медичної допомоги.

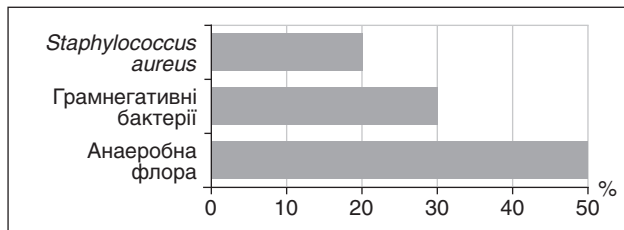


Рисунок 11. Етіологічний спектр аспіраційної пневмонії

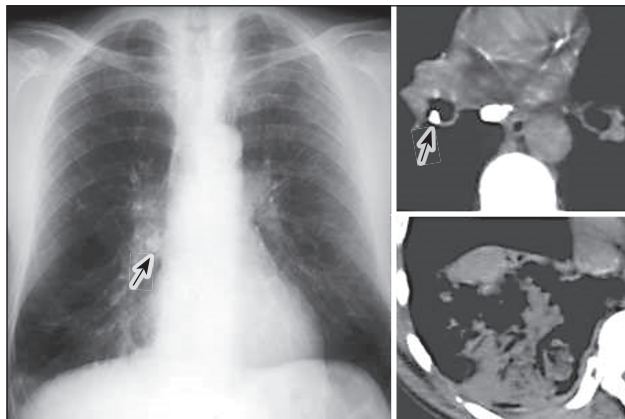


Рисунок 12. Вузлове затемнення стороннього предмета (стрілки) у просвіті головного бронха праворуч

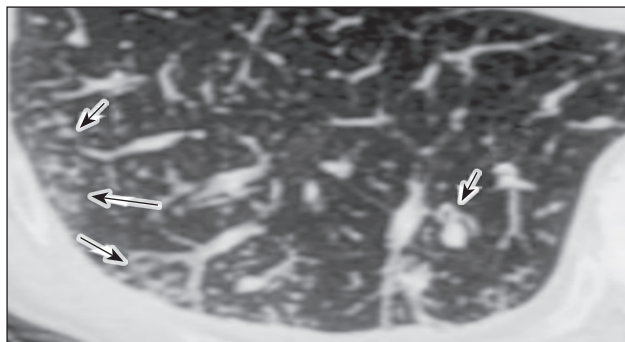


Рисунок 13. КТ високої якості: дрібновогнищеві субплевральні структури, симптом «гілки верби» (стрілки)

Променева візуалізація аспіраційної пневмонії варіабельна і залежить від природи речовини, що аспірується, та її кількості, частоти аспірацій, положення хворого в момент аспірації та реактивності організму. Аспірація речовини м'якої консистенції призводить до утворення протягом 24 годин вузлового затемнення, яке виявляється на КТ у просвіті бронха (рис. 12).

Можлива поява симптому «гілки верби», тобто центрально-периферично розташованих щільних (1–2 мм) вогнищ або розташованих усередині часточки лінійних структур такої ж товщини з додатковими «гілочками», що відходять від основної лінії під гострим кутом (рис. 13).

Аспірація шлункового соку викликає затемнення на знімках і може спричинити розвиток респіраторного дистрес-синдрому дорослих. Якщо речовина, що аспірується, інфікована, то розвивається пневмонія, яка може ускладнитися абсцесом легень. При хронічній або повторній аспірації можуть з'явитися бронхоектази

в уражених сегментах. Локалізація патологічних змін залежить від положення хворого на момент аспірації. При положенні стоячи це базальні сегменти нижньої частки, частіше правої легені, а при положенні лежачи — задні сегменти верхньої частки і верхній сегмент (S6) нижньої частки легень.

Умови, що сприяють виникненню госпітальної пневмонії, звичайно, різноманітні. У недавньому минулому виділялася пневмонія, пов'язана з наданням медичної допомоги. Це означення більше не використовується, і така патологія належить до пневмонії, набутої в медичних закладах (будинках для людей похилого віку, центрах гемодіалізу) або після недавньої госпіталізації. Виділення такого роду пневмонії було запропоноване для виявлення пацієнтів з ризиком інфікування патогенами з множинною лікарською стійкістю, і до них відносили насамперед хворих, які проживали в будинках для людей похилого віку [29, 30]. Однак важливо розуміти, що у пацієнтів, які перебувають у будинках для людей похилого віку, пневмонію, що розвинулася, з точки зору етіології та факторів ризику слід розглядати як госпітальну (рис. 14).

До інших категорій таких пацієнтів відносили: 1) тих, хто отримувал антибактеріальну терапію протягом попередніх 3 місяців; 2) був госпіталізований з будь-якого приводу протягом ≥ 2 діб у попередні 90 днів; 3) хворих, які перебувають в інших установах тривалого догляду; 4) хворих з хронічним гемодіалізом ≥ 30 діб; 5) хворих, у яких обробка ранової поверхні проводилася в домашніх умовах; 6) хворих з імунодефіцитними станами/захворюваннями. Проте ця цікава класифікація була анульована, оскільки вважалася надмірно «розмитою» через неадекватно широке призначення антибіотиків. У цілому зараз пневмонії, раніше класифіковані як пов'язані з умовами охорони здоров'я, повинні лікуватися аналогічно ПП.

Отже, для досягнення багатогранного клінічного розуміння етіології пневмонії залишається пріоритетним клініко-етіологічний та епідеміологічний підхід, тому що він бере до уваги умови, у яких розвивається пневмонія, оскільки вони (умови) корелюють з тим, які збудники є найбільш імовірними, за якими механізмами можливий розвиток процесу, які антибіотики оптимальні і на які ускладнення можна очікувати. Результати цього дослідження підтвердили сучасні погляди на етіологію різних форм пневмоній.

Бактерії залишаються найчастішими причинами ПП, при цьому *Streptococcus pneumoniae* виділяють майже в 50 % випадків [31]. При алкоголізмі найбільш імовірні *Streptococcus pneumoniae*, анаеробні мікроорганізми та *Mycobacterium tuberculosis*. При курінні частіше висівається *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* та *Legionella pneumophila*. Септичний ембол стає джерелом поширення інфекції на оточуючу легеневу тканину, а найчастішими збудниками є *S. aureus*, *Streptococcus* spp., гриби та грамнегативні бактерії. Спектр патогенів у хворих, яким виконують трансплантацію органа, згодом змінюється. У ВІЛ-інфікованих ризик опортуністичної пневмонії залежить від вмісту CD4-лімфоцитів, а відповідальними патогенами є *Pneumocystis jirovecii*, гриби, аденовіруси, РНК-віруси, герпесвіруси, віруси грипу, цитомегаловірус, атипові мікобактерії [32].

Аспірація вмісту шлунка пов'язана насамперед з анаеробними мікроорганізмами. Муковісцидоз (легенева форма) та порожнинні утворення у легенях асоціюються з синьогнійною паличкою та золотистим стафілококом. *Chlamydophila psittaci* передається серед птахів або від птахів до ссавців повітряно-краплинним шляхом і викликає орнітоз (пситакоз), а сільськогосподарські тварини заражають людину *Coxiella burnetii*, що призводить до такого рикетсіозу, як Ку-лихоманка. Приблизно у 10 % людей, яким потрібна ШВЛ, розвивається ВАП, а у людей зі шлунковим зондом підвищений ризик розвитку аспіраційної пневмонії. Факторами ризику пневмонії є серпоподібно-клітинна анемія, загострення бронхіальної астми та біологічне старіння. Для людей з певними варіантами гена FER знижується ризик смерті при сепсисі, спричиненому пневмонією. Однак для людей з варіантами TLR6 підвищений ризик захворювання на хворобу легіонерів. Поняття вірусно-бактеріальної пневмонії має бути піддане ревізії, оскільки це дві різні з точки зору етіології, морфології та лікування захворювання.

Отже, у цьому повідомленні представлений ширший погляд на етіологію пневмонії, коли ми знаходимо синтез теорії з практикою. Неодноразові наші та літературні спостереження показали, що етіологія пневмонії — це клініко-променева характеристика, мікробіологія та епідеміологічний процес. Наш підхід до виявлення етіології пневмонії невід'ємний від динамічного вивчення всіх складових цього інфекційного процесу.

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • Представники родини <i>Enterobacteriaceae</i> • <i>H. influenzae</i> • <i>S. aureus</i> • <i>C. pneumoniae</i> • анаероби 	<p>Пневмонія — «друг» літніх людей (У. Ослер)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вікові зміни дихальної системи <ul style="list-style-type: none"> — Зменшення кашльового рефлексу — Зменшення мукоциліарного кліренса — Зменшення об'єму легень — Зниження еластичності легеневої тканини — Збільшення ригідності грудної клітки • Зменшення напруження кисню <ul style="list-style-type: none"> — $PaO_2 = \text{мм рт.ст.} - 0,43 \times \text{вік (роки)}$ • Відносний імунодефіцит на тлі інволютивних змін вилочкової залози з порушенням регуляції Т-лімфоцитів • Наявність супутніх хвороб
--	--

Рисунок 14. Етіологія та фактори ризику пневмонії у мешканців будинків для людей похилого віку

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

Список літератури

- Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P., et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin. Infect. Dis.* 2017. 65. 1806.
- Shoar Saeed, Musher Daniel M. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia.* 2020. 12. 11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41479-020-00074-3>.
- Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Дзюблик Я.О. Негоспітальна пневмонія. Київ: Саміт-книга, 2020. 468 с.
- Ходош Е.М. Негоспітальна пневмонія у дорослих в аспекті сучасних консенсусів та досвіду. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2020. № 6 (127). С. 30-43.
- Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019 Oct 1. 200(7). e45-e67.
- Briel M., Spoorenberg S.M.C., Snijders D., et al. Corticosteroids in Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin. Infect. Dis.* 2018. 66. 346.
- Musher D.M., Abers M.S., Bartlett J.G. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of *Pneumococcus*. *Clin. Infect. Dis.* 2017. 65. 1736.
- Galancki M., Dettmer S., Keberle M., Patrick Opherck J., Ringe K. *Thoracic Imaging.* Stuttgart — New-York, 2013. 383 p.
- Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U. S. Adults. *N. Engl. J. Med.* 2015. 373. 415.
- McDade J.E., Shepard C.C., Fraser D.W., Tsai T.R., Redus M.A., Dowdle W.R. Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N. Engl. J. Med.* 1977 Dec 1. 297(22). 1197-203. PMID: 335245. DOI: 10.1056/NEJM197712012972202.
- Ходош Е.М., Крутько В.С. Інфекційні деструкції легень: еволюція поглядів. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2017. № 7-8 (104-105). С. 5-19.
- Musher D.M., Abers M.S., Bartlett J.G. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of *Pneumococcus*. *Clin. Infect. Dis.* 2017. 65. 1736.
- Moore M., Stuart B., Little P., et al. Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. *Eur. Respir. J.* 2017. 50.
- Mandell L.A., Niederman M.S. Aspiration pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2019 Feb 14. 380(7). 651-663.
- Di Pasquale M.F., Sotgiu G., Gramegna A., et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin. Infect. Dis.* 2019. 68. 1482.
- Ходош Е.М., Крутько В.С., Хорошун Д.А. Диференціальна клініко-променева діагностика синдрому «матове скло». *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2014. № 3. С. 32-39.
- Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu. Rev. Physiol.* 2016. 78. 481.
- Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Дзюблик Я.О., Пилипенко М.М., Боророва О.Л. Негоспітальна пневмонія, асоційована з COVID-19: погляд на лікування. *Укр. пульмон. журнал.* 2020. № 2, С. 5-12. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-5-12.
- Ходош Е.М., Івахно І.В. Клінічні та гістопатофізіологічні особливості дифузного альвеолярного ураження (пневмонії), обумовленого SARS-CoV-2, у хворих, які потребують респіраторної підтримки. *Медицина невідкладних станів.* 2022. Т. 18. № 3.
- Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P., et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin. Infect. Dis.* 2017. 65. 1806.
- American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. *Anesthesiology.* 2017. 126. 376-393.
- Faner R., Sibila O., Agustí A., et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur. Respir. J.* 2017. 49.
- Kuovlev A.N., Morou V. Nosocomial pneumonia — principles of early diagnosis and prevention. *Annals of Critical Care.* 2019. 2. 40-47. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-40-47.
- Póvoa F.C.C., Cardinal-Fernandez P., Maia I.S., et al. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care.* 2018. 43. 240-245. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.019.
- Alkhwaja S., Martin C., Butler R.J., et al. Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. (8). CD008875.
- Marik P.E. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2001. 344. 671.
- Faner R., Sibila O., Agustí A., et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur. Respir. J.* 2017. 49.
- Lanspa M.J., Peyrani P., Wiemken T., et al. Characteristics associated with clinician diagnosis of aspiration pneumonia: a descriptive study of afflicted patients and their outcomes. *J. Hosp. Med.* 2015. 10. 90-96.
- Brodsky M.B., Suiter D.M., González-Fernández M., et al. Screening accuracy for aspiration using bedside water swallow tests: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2016. 150. 148-163.
- Sjögren P., Wårdh I., Zimmerman M., et al. Oral care and mortality in older adults with pneumonia in hospitals or nursing homes: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016. 64. 2109-2115.
- Hagel S., Schmitt S., Kesselmeier M., et al. *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* are no relevant pathogens in critically ill patients with hospital-acquired respiratory tract infections. *Infection.* 2019. 47(3). 471-4. DOI: 10.1007/s15010-019-01273-x.
- Ramirez J.A., Musher D.M., Evans S., Dela Cruz C., Crothers K., et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults: a consensus statement regarding initial strategies. *Chest.* 2020. XXX. 111-999. doi: 10.3390/microorganisms9081746

Отримано/Received 07.11.2022

Рецензовано/Revised 15.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 24.11.2022 ■

E.M. Hodosh^{1,2}, M.H. Shcherban³, A.I. Bezrodna¹

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² MNPE "City Clinical Hospital 13" of KhCC, Kharkiv, Ukraine

³ Research Institute of Occupational Health and Occupational Diseases of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The role of clinical models in understanding the etiology of pneumonia

Abstract. The etiology of pneumonia has changed since the beginning of the antibiotic era. Clinical and etiological classifications and protocols recommend immediate empiric antibiotic treatment after diagnosing. However, recommendations for antibiotic treatment, on the one hand, and clinical misunderstanding of the etiology, on the other, gave rise to this review, reflecting the significance of clinical radiological and laboratory epidemiological models in detecting the etiology of pneumonia.

We conducted a systematic review of domestic and English-language literature on the etiology of pneumonia. We reviewed articles on the etiology of various forms of pneumonia. We have studied many cases as well as the works that are cited and found as a result of the search.

Keywords: community-acquired, nosocomial, aspiration, immunodeficient, ventilator-associated pneumonia; etiology; microbiology; aspiration; bacteriology; pathogen; epidemiology

УДК 616.831-005.1-056:616.12-008.331.1

Зозуля І.С., Волосовець А.О.

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

Деякі питання артеріальної гіпертензії та інсульту

Резюме. Мозковий інсульт є однією із найбільш поширених першопричин інвалідизації та смертності населення нашої країни. Серед пацієнтів, які перенесли інсульт, повторні інфаркти мозку зустрічаються у 27–30 %, а протягом 5 років — у 50 %. Найбільш ймовірним результатом після інсульту (окрім летального) є інвалідизація, яка може досягати 80 %, з яких частка тих, хто потребує сторонньої допомоги, становить 30 %. Повне регресування симптомів може становити 11–12 %. Тому питання діагностики, клініки, лікування і особливо надання допомоги на ранніх етапах завжди є актуальними. У статті наведені патогенетичні механізми порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, більш детально розглянута одна із головних причин інсультів — гіпертонічна хвороба. Висвітлені головні завдання, які стоять перед медичною та соціальною спільнотою щодо профілактики цереброваскулярних захворювань, надання екстреної медичної допомоги при інсультах.

Ключові слова: інсульт; патогенетичні механізми виникнення; надання допомоги; профілактика

Судинні захворювання головного мозку продовжують залишатися важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено їх великою часткою в структурі захворюваності і смертності населення та значними показниками втрати працездатності та інвалідизації. У нашій країні смертність від судинних захворювань мозку в структурі загальної смертності посідає 2-ге місце. Летальність у гострий період всіх інсультів становить близько 35 % і збільшується на 12–15 % до кінця першого року. Інвалідність унаслідок інсульту посідає перше місце серед усіх причин первинної інвалідності [2, 6].

Відомо, що основними причинами гострих порушень мозкового кровообігу є атеросклероз і гіпертонічна хвороба. Судинна система мозку страждає при цих захворюваннях на всіх рівнях макро- і мікроциркуляції.

Для атеросклерозу судин головного мозку характерні не тільки локальні зміни у вигляді бляшок, але й гемодинамічна перебудова артерій у зонах, що знаходяться дистальніше від атеросклеротичних стенозів і оклюзій. Мікроциркуляторне русло реагує на цей стан

зниженою перфузією, розвитком фіброзу стінок і облітерацією просвіту, що призводить до дифузних або вогнищевих уражень головного мозку.

При артеріальній гіпертензії (АГ) деструктивні процеси проявляються ураженням міоцитів і еластичних структур з наступним склерозуванням їх стінок, що призводить до патологічної деформації магістральних судин голови і формування у них тяжких асептичних стенозів, наслідком яких є недостатність мозкового кровообігу [22].

У м'яких судинах мозку при АГ відбуваються гіпертрофія м'язової оболонки, її ремоделювання, плазмо- і геморагії з некрозом клітинних елементів судин, їх знекровленням, що і призводить до гіпоперфузії і різних уражень мозку і в кінцевому результаті — до гіпертонічної енцефалопатії.

Часто ці два процеси поєднуються і призводять до тяжких форм церебральної патології, таких як мультиінфарктний стан мозку, лакунарні інсульти, субкортикальна атеросклеротична енцефалопатія з виходом деменцію, судинний паркінсонізм.

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

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

Для кореспонденції: Лабунець Ірина Федорівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії експериментального моделювання, відділ клітинних і тканинних технологій, ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: irina_labunets@ukr.net

For correspondence: Irina Labunets, MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Experimental Modeling Laboratory, Department of the Cell and Tissue Technology, State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: irina_labunets@ukr.net

Слід відмітити, що до деякого часу розвитку патологічного процесу можлива його стабілізація, а також оборотний розвиток виявлених змін, що важливо для лікування і профілактики. А з іншого боку, процес може досягти своєї критичної межі і далі стає необоротним — уся судинна система починає працювати за патологічними закономірностями. Так, при АГ відбувається порушення авторегуляції мозкового кровообігу, виснаження цереброваскулярних резервів і спад церебральної перфузії [4].

Сьогодні прийнята концепція гетерогенності інсульту, яка полягає в каскаді ключових змін (різнопланових), що завершуються формуванням зони церебральної ішемії [12].

Протягом останніх років вивчені важливі дані щодо формування оклюзій артерій за рахунок не тільки атеросклерозу, але й атерооблітерації і атероємболії. Змінилися погляди на роль захворювань серця в патогенезі гострих порушень мозкового кровообігу у вигляді кардіоеMBOLІчного інсульту за рахунок змін у порожнинах або клапанному апараті серця. ЕMBOLІчний субстрат також гетерогенний з морфологічної точки зору [23].

Сьогодні значно розширені уявлення про тісний взаємозв'язок кардіальної і церебральної патології — інтегративній напрямком у медицині, метою якого є дослідження серця при різних формах судинних захворювань головного мозку, а також дослідження мозку при захворюваннях серця і порушеннях центральної гемодинаміки. Встановлено, що близько 70 % «німої» ішемії головного мозку та транзиторних ішемічних атак пов'язані з різними формами аритмій. Приблизно 40 % випадків патогенетично значимих аритмій перебігають асимптомно. Разом з тим брадіаритмія і шлуночкова екстрасистоля часто призводять до раптової серцевої смерті [1, 19].

Вивчення гемостазу і гемореології атромботичної активності судинної стінки призвело до розробки концепції дизрегуляції цих систем як універсального фактора патогенезу ішемічних інсультів, яка представлена гемостатичною активацією гемореологічних порушень ендотеліальної функції. Це дало можливість пояснити нові механізми формування вогнищевої ішемії головного мозку — гемореологічної оклюзії мікроциркуляторних судин мозку патологічними тромбоцитарними й еритроцитарними агрегатами, окремими ригідними форменими елементами крові, фібриновими згустками [21].

Інсульт розглядається не як одномоментний процес, а як процес, що розвивається в часі і просторі, з еволюцією вогнищевої церебральної ішемії від незначних функціональних змін до необоротного структурного ураження мозку — некрозу. На цьому і базується термін «терапевтичне вікно». Це період, коли адекватна терапія може зменшити ступінь ураження мозку і покращити результат інсульту.

Адекватна терапія гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) можлива тільки при уточненні його провідного механізму в пацієнтів у максимально ранньому періоді.

Поряд з усіма цими механізмами ГПМК значне місце, якщо не перше, посідає артеріальна гіпертензія [6, 8, 13]. Підвищення АТ більше ніж 140/90 мм рт.ст. реєструється практично у 80 % пацієнтів у перший день ішемічного інсульту. Підвищення систолічного АТ до 200 мм рт.ст. частіше реєструється при клінічних (разових) вимірюваннях, аніж при добовому моніторингу. Підйом АТ у першу добу інсульту є наслідком захворювання на артеріальну гіпертензію. Інколи АТ перед самим інсультом може бути значно нижчий, ніж після розвитку самого інсульту (до 70–80 мм рт.ст.) [15].

Артеріальна гіпертензія з підйомом як систолічного, так і діастолічного АТ спостерігається практично при всіх підтипах інсульту, але значно рідше при гемодинамічному [5, 9].

Середньодобовий АТ у першу добу інсульту значно вищий у хворих на артеріальну гіпертензію, ніж у пацієнтів з нормальним АТ до хвороби. Зареєстровано значно вищі цифри АТ при лакунарному інсульті у випадку ураження стовбура головного мозку, що можна пояснити ішемією вазомоторних центрів стовбура мозку.

Реєструється в першу добу інсульту підвищена варіабельність добового АТ [7, 24]. Результати добового моніторингу АТ показують, що у деяких хворих у першу добу ішемічного інсульту реєструються епізоди артеріальної гіпотензії (АТ 90/60 мм рт.ст.), переважно в нічний час (більше ніж на 25 % від денних показників, що може бути також причиною ішемії мозку).

У першу добу АТ повинен вимірюватись кожні 15 хв у перші 2 години і кожні 30 хв упродовж наступних 6 годин, потім — щоденно до кінця лікування.

Слід пам'ятати, що в першу добу гіпотензивну терапію не слід призначати, якщо АТ нижче від 220/120 мм рт.ст. Крім того, якщо АТ (сistolічний) у першу добу становить від 140 до 180 мм рт.ст., він вважається оптимальним і має хороший прогноз [3, 17].

Існують дані, що пацієнти з рівнем АТ 140/90 мм рт.ст. у першу добу ішемічного інсульту мають гірший прогноз як щодо смертності, так і щодо інвалідизації після інсульту [17].

Разом з тим значне підвищення АТ у першу добу ішемічного інсульту (> 180/100 мм рт.ст.) асоціюється з гіршим прогнозом відновлення неврологічних функцій. А збільшення АТ на кожні 10 мм рт.ст. після 180 мм рт.ст. пов'язано з ризиком наростання неврологічного дефіциту на 40 % і з підвищенням ризику поганого результату на 23 %.

За даними низки авторів [6, 16], нормалізація АТ може відбутися протягом 3 діб у хворих на гіпертонічну хворобу і без неї, навіть без гіпотензивної терапії. Проте значне зниження АТ (більше ніж на 20 мм рт.ст.) може асоціюватися з погіршенням стану хворого, наростанням неврологічного дефіциту.

Підвищення АТ у перші дні може бути адаптивною реакцією, направленою на збільшення мозкового кровотоку в зоні церебральної ішемії, що може покращувати перфузію в зоні пенумбри.

Дуже важливо пам'ятати, що зниження АТ при ішемічному інсульті може обґрунтуватися ризиком геморагічної трансформації інфаркту, наростанням набряку головного мозку і підвищенням внутрішньочерепного тиску при збереженні високих цифр АТ [3, 11]. Проте для підтримки достатнього рівня перфузійного тиску в ішемізованій тканині мозку необхідно підтримувати АТ на підвищених цифрах (180/100 мм рт.ст.) [2, 10]. Слід враховувати, що порушення авторегуляції мозкового кровообігу в перші дні інсульту може не призводити до адекватного розширення артерій мозку, спаду перфузійного тиску в ішемізованій зоні і розширення зони ураження та збільшення неврологічного дефіциту.

Вищенаведені факти вказують, що до терапії ішемічного інсульту в різні періоди (гострий, підгострий, відновний) потрібно підходити виважено, індивідуально в кожному конкретному випадку. Адекватна терапія ішемічного інсульту можлива тільки при виявленні провідних механізмів розвитку ГПМК у пацієнтів у максимально ранній період. Це потребує чіткої організації системи надання допомоги хворим з інсультом, яку краще надавати в спеціалізованих нейро-судинних відділеннях (Stroke Unit).

Одним із основних принципів лікування ішемічного інсульту є етапність, швидке розпізнавання ознак початку інсульту, його симптомів, екстрена догоспітальна допомога, рання госпіталізація в спеціалізовані ангіоневрологічні відділення з палатами інтенсивної терапії або реанімаційними ліжками, у яких можливе проведення комплексу діагностичних і патогенетично обґрунтованих лікувальних дій, включаючи нейрохірургічні втручання, ранню реабілітацію, ранню нейровізуалізацію.

Велике значення має первинна і вторинна профілактика ГПМК, що якоюсь мірою є дієвим підходом до зниження смертності та інвалідизації [14, 20]. Головними принципами первинної і вторинної профілактики є: 1) активне виявлення і адекватне лікування хворих з артеріальною гіпертензією; 2) запобігання кардіоемболічному інсульту (порушення ритму, фібриляція передсердь); 3) медикаментозна корекція порушення ліпідного обміну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця; 4) антитромбоцитарна й антиагрегантна терапія (статири) [23].

Вторинна профілактика інсульту у пацієнтів, які його перенесли, повинна впливати з принципу її патогенетичного обґрунтування. Останнє повинно поєднуватися з пропагандою здорового способу життя, раціонального харчування, покращенням екологічної ситуації та зменшенням психоемоційного напруження в суспільстві.

Щодо лікування артеріальної гіпертензії в ранній період ішемічного інсульту існує багато тверджень. Домінує точка зору про необхідність застосування гіпотензивної терапії в гострий період інсульту, коли АТ дуже високий (220/120 мм рт.ст. і більше), а також у тих випадках, коли пацієнту показано зниження АТ: планується проведення тромболізу, гострий інфаркт міокарда, гостра лівошлункочкова недостатність, ди-

секція грудної аорти. Вважають, що чим вищим був АТ до інсульту, тим більш високий рівень АТ може бути збережений після інсульту в першу добу. Зниження АТ у першу добу після розвитку інсульту повинно бути не більше ніж на 15–20 % від вихідного рівня. Помірне зниження САТ (10–20 мм рт.ст.) асоційоване з добрим результатом захворювання. При значнішому зниженні АТ (більше ніж на 20 мм рт.ст.) погіршується прогноз захворювання, підвищується ризик смертельного результату.

Найменша летальність протягом перших 3 місяців після перенесеного ішемічного інсульту спостерігається у випадку, коли АТ утримується на цифрах 180/90 мм рт.ст. У разі планування тромболізу САТ повинен утримуватись на цифрах 185 мм рт.ст. і вище, ДАТ — 110 мм рт.ст. У гострий період ішемічного інсульту, згідно з міжнародними стандартами, рекомендується застосування ін'єкційних (в/в) гіпотензивних препаратів (наприклад, лабеталол по 10–20 мг протягом 1–2 хв, або нікардипін у початковій дозі 2,5 мг на годину, яка може бути збільшена за необхідності до 5–10 мг на годину, або нітропрусид) [2, 10, 14].

Вважають, що за добу після розвитку ішемічного інсульту наявна артеріальна гіпертензія, і при стабільному неврологічному дефіциті антигіпертензивна терапія призначається всередину з метою поступового зниження АТ і профілактики повторного інсульту або інших серцево-судинних ускладнень.

Таким чином, тільки виявлення провідних патогенетичних механізмів розвитку мозкового інсульту, визначення типу і клініки інсульту, надання адекватної медичної допомоги на догоспітальному етапі, рання госпіталізація в стаціонар, проведення профілактичних заходів щодо первинного і вторинного інсульту (у тому числі щодо провідних факторів ризику, АТ) дасть можливість зберегти життя пацієнту, зменшити смертність і інвалідизацію.

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

Список літератури

1. Верещакін Н.В., Гулевська Т.С., Миловідов Ю.К. Актуальні проблеми кардіоневрології. *Клинічна медицина*. 1991. № 3. С. 3–6.
2. Вінчук С.М., Проконів М.М. *Гострий ішемічний інсульт*. Київ: Наукова думка, 2006. 284 с.
3. Vemmos K.N., Spengos K., Tsvigonlis G. et al. Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. *J. Hum. Hypertens*. 2004. 18. 253–259.
4. Гулевська Т.С., Моргунов В.А. Структурно-функціональні рівні судинної системи і патології головного мозку при атеросклерозі і артеріальній гіпертензії. В кн.: *Очерки ангионеврології*. Москва: Атмосфера, 2005. С. 49–65.
5. Johnston K.C., Mayer S.A. Blood pressure reduction in ischemic stroke: a two edged sword? *Neurology*. 2003. 1030–1031.
6. Зозуля І.С., Волосовець А.О., Зозуля А.І. Організація і надання медичної допомоги при гострому порушенні мозкового кро-

вообігу на догоспітальному та госпітальному етапах. Український медичний часопис. 2006. № 4 (114). С. 24-28.

7. Зозуля І.С., Волосовець А.А. Інсульт: стратегія і тактика ведення больних. Здоров'я суспільства. 2006. № 1-2. С. 82-87.

8. Зозуля І.С., Ганджа Т.И., Супрун А.О. Диагностика і неотложна допомога при артеріальній гіпертензії і її ускладненнях. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2016. № 2. С. 5-10.

9. Зозуля І.С., Ганджа Т.И., Супрун А.О. Неотложные состояния в кардиологии. Острые неотложные состояния в практике врача. 2016. № 1(57). С. 5-8.

10. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Онопрієнко О.П. Інсульт. Тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогноз. Київ: Світ, 2010. 319 с.

11. Зозуля І.С., Волосовець А.О. Основні завдання покращення екстреної медичної допомоги при гострому мозковому інсульті. В кн.: Матеріали IV з'їзду спеціалістів медицини невідкладних станів та медицини катастроф. 31 березня — 1 квітня 2016 р. К.Ж. С. 38-40.

12. Інсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Гоирадова. Москва: МЕДпресс-информ, 2008. 288 с.

13. Козлов И.А., Парфенов В.А., Селезнева С.В. Особенности течения артериальной гипертензии в остром периоде ишемического инсульта и оценка ее коррекции. Обзор клинической кардиологии. 2007. № 9. С. 2-12.

14. Медицина невідкладних станів. За ред. проф. І.С. Зозулі. Київ: Медицина, 2017. 958 с.

15. Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и ее коррекция в остром периоде ишемического инсульта. I Конгресс «Кардионеврология». Москва, 2008. С. 163-165.

16. Phillips S.I. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke. Hypertension. 1994. 23. 131-136.

17. Robinson T.G., Potter J.F. Blood pressure in acute stroke. Age Ageing. 2004. 33. 6. 6-12.

18. Сиделковский А.Л. Неврология (Атлас-справочник). Клиника современной неврологии «Аксимед». 2020. 856 с.

19. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Профилактика кардионеврология. Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. 244 с.

20. Скворцова В.И., Чазов Е.И., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. Москва: ПАГРИ, 2002. 120 с.

21. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. Москва: Медицинская книга, 2004. 247 с.

22. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: достижения и нерешенные вопросы. I Национальный конгресс «Кардионеврология». 2008. С. 7-10.

23. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. Arch. Neurol. 1986. 43. 71-84.

24. Шевченко О.П., Проскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. Москва, 2001. 192 с.

Отримано/Received 25.11.2022

Рецензовано/Revised 08.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 12.12.2022 ■

I.S. Zozulya, A.O. Volosovets

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Some issues of arterial hypertension and stroke

Abstract. Cerebral stroke is one of the most common primary causes of disability and mortality of the population in our country. Among patients who have suffered a stroke, repeated brain infarctions occur in 27–30 % of cases, and within 5 years — in 50 %. The most likely outcome after a stroke (except fatal) is disability, which can reach 80 %. The share of patients who need assistance is 30 %. Complete regression of symptoms can occur in 11–12 % of cases. Therefore, the questions of diagnosis, clinical presentation, treatment and, especially, providing

care in the early stages are always relevant. The article presents the pathogenetic mechanisms of ischemic disorders of cerebral circulation. Hypertension as one of the main causes of strokes is covered in more detail. The main tasks of the medical and social community regarding the prevention of cerebrovascular diseases and the provision of emergency medical care for strokes are highlighted.

Keywords: stroke; pathogenetic mechanisms; treatment; prevention

Опортуністичні інфекції, притаманні особам із II–IV клінічною стадією імунodefіциту

Резюме. Останніми десятиріччями опортуністичні інфекції є серйозною медико-соціальною проблемою внаслідок їх поширення й суттєвого впливу на якість життя ВІЛ-інфікованих. У зв'язку зі значним поширенням ВІЛ-інфекції значення опортуністичних інфекцій зростає, принципового значення набувають захворювання, що не відігравали раніше істотної ролі. Тому питання виявлення і своєчасного лікування опортуністичних інфекцій є дуже актуальним. Характерним для ВІЛ-інфекції є наростаюче виснаження субпопуляції CD4+, що потрібно розглядати як прояв наростаючої деструкції імунної системи та її морфологічних структур. Дана хвороба передається через кров, статевим шляхом і від інфікованої ВІЛ матері до її дитини під час вагітності, пологів і при годуванні груддю. Людина, яка живе з ВІЛ, може відчувати себе добре упродовж багатьох років і не знати, що вона інфікована, а згодом стає вразливою до збудників інфекційних хвороб і звертається по медичну допомогу вже на пізній стадії захворювання — четвертій. Єдиний спосіб з'ясувати присутність ВІЛ в організмі — провести спеціальний аналіз крові на ВІЛ. Світ намагається зупинити епідемію ВІЛ. На черговій сесії Генеральної Асамблеї ООН країни-учасниці домовились робити усе, щоб до 2030 року хвороба перестала поширюватися, а люди, які живуть із ВІЛ, не зазнавали дискримінації.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція; опортуністичні захворювання; енцефалопатія; ретиніт; лімфома

Актуальність

Опортуністичні інфекції є ознакою зниження функції імунної системи. Основним лабораторним критерієм оцінювання тяжкості й прогностичним маркером перебігу ВІЛ-інфекції на сучасному етапі є рівень CD4-лімфоцитів, визначення якого дає змогу оцінити стан імунodefіциту, що виникає у хворого, визначити ймовірність розвитку опортуністичних інфекцій, необхідність призначення антиретровірусної терапії (АРТ).

Мета дослідження: проаналізувати опортуністичні інфекції, притаманні особам з II–IV клінічною стадією імунodefіциту.

Результати та обговорення

Останнім часом все частіше у хворих з імунodefіцитом виявляється енцефалопатія.

Енцефалопатія, пов'язана з ВІЛ-інфекцією, змінює роботу мозку або структуру, що призводить до порушення когнітивних функцій або психічних процесів і пам'яті [1].

У людей з ВІЛ-інфекцією і СНІДом енцефалопатія зазвичай викликається інфекційним агентом, наприклад бактерією, вірусом або пріоном. Енцефалопатія найчастіше розвивається, коли рівень CD4+ Т-клітин падає нижче за 50 кл/мкл. Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) є рідкісним розладом нервової системи, викликаним вірусом JC [2]. Це призводить до руйнування мієлінової оболонки, що покриває нервові клітини. Симптоми включають розумову деменцію, погіршення або втрату зору, порушення мовлення й нездатність координувати рухи, параліч і, в кінцевому підсумку, кому. У рідкісних випадках можуть спостерігатися судоми. Це захворювання може виникнути, коли рівень CD4+ Т-клітин падає нижче за 200 кл/мкл [3]. Уперше вірус був виділений 1971 р. від пацієнта Джона Каннінгема (John Cunningham) і був названий на його честь (вірус Джона Каннінгема, або JC-вірус) [1–3]. JC-вірус належить до ДНК-вмісних вірусів. Близько 80 % населення планети інфіковані JC-вірусом, який перебуває в латентному стані [2]. Інфікування ним відбувається переважно в ранньому

дитячому віці повітряно-крапельним чи фекально-оральним шляхом. Спочатку вірус потрапляє до мигдаликів лімфоєпітеліального кільця, а потім, із лімфоцитами крові, до клітин кісткового мозку, селезінки, епітеліальних клітин нирок, де перебуває в латентному або персистуючому стані довічно (безсимптомне носійство) [1]. При ослабленні імунітету вірус активується і з макрофагами й лімфоцитами проникає до центральної нервової системи (ЦНС), де викликає ураження. Переважно він уражає нейрогліальні елементи, а саме олігодендроцити, що відповідають за синтез мієліну. Це призводить до їх загибелі й появи ділянок мультифокальної демієлінізації в головному мозку, а в деяких випадках — і в спинному мозку. Типовим є пошкодження астроцитів головного мозку. Як правило, страждає біла речовина, а сіра залишається інтактною. Розвивається ПМЛ виключно в імуноскомпрометованих осіб, частіше на тлі СНІДу, імуносупресивної терапії (пересадка органів, онкологічні патології), а також лікування препаратами моноклональних антитіл: наталізумабом (розсіяний склероз, хвороба Крона), ритуксимабом (неходжкінська лімфома, оптикомиєліт Девіка, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак), ефалізумабом (псоріаз) [3]. Найчастішою причиною ПМЛ є ВІЛ-інфекція в стадії СНІДу. На тлі СНІДу відбувається зниження кількості CD4-клітин і активація JC-вірусу, що, у свою чергу, призводить до розвитку хвороби. ПМЛ частіше виникає при зниженні кількості CD4-клітин у крові до рівня менше ніж 200/мкл (норма 500–200/мкл). Токсоплазмоз викликається *Toxoplasma gondii*. Найчастіше розвивається енцефаліт, клінічна симптоматика якого включає лихоманку, головний біль, судоми, сплутаність свідомості, вогнищеві неврологічні порушення (паралічі й парези черепних нервів, порушення координації рухів, погіршення або втрату зору). Токсоплазмоз, швидше за все, має місце, коли рівень CD4+ T-клітин падає нижче за 100 клітин на кубічний міліметр крові [2].

Цитомегаловірусний ретиніт виникає переважно в стадії СНІДу, коли кількість CD4-лімфоцитів становить менше ніж 50 в 1 мкл. Захворювання призводить до прогресуючого погіршення зору внаслідок некрозу сітківки. Під час офтальмоскопії виявляють периваскулярний крововилив і ексудат. Після стихання гострих проявів ретиніту можливе відшарування сітківки в зонах її рубцювання. Лікування включає призначення ганцикловіру, фоскарнету або цидофовіру. Ураження очей може бути проявом інших герпетичних інфекцій, а також пневмоцистозу й токсоплазмозу. *Pneumocystis carinii* може спричинити тяжкий хоріоїдит (при цьому пневмоцистна пневмонія не виникає) [5].

Грибкові інфекції розвиваються в 50 % хворих на ВІЛ-інфекцію, а на стадії СНІДу — у 80 %. Ці зміни відіграють важливу роль у діагностиці і корелюють з кількістю CD4-лімфоцитів.

До ранніх проявів ВІЛ-інфекції (II стадія захворювання) відносять грибкове ураження нігтів (оніхомікоз). Збудником оніхомікозів можуть бути *Trichophyton rubrum*, дріжджоподібні (*Candida albicans*) грибки, зрідка — *Scopulariopsis brevicaulis*. При ураженні грибком

нігтьові пластинки тьмяніють, потовщуються, стають крихкими, можливий перехід на ступні й кисті рук. На тлі імунodefіциту відбувається швидке ураження всіх нігтьових пластинок — як стоп, так і кистей рук.

Волосиста лейкоплакія виявляється в 30 % інфікованих осіб. Характеризується одно- або двобічним ураженням бічної частини язика у вигляді перпендикулярних складок з випуклою шорсткою поверхнею. Також наявні білі плями й щільно розміщені білі вузлики різного розміру без чітких меж. Такі зміни можна спостерігати на верхній і нижній частині язика. Гістологічно для волосистої лейкоплакії характерні гіперкератоз і дегенерація клітин [5–7].

У 40 % розвивається псевдомембранозний кандидоз, локалізація — найчастіше на щоках і слизовій оболонці губ. Перші прояви захворювання — ділянки слизової темного кольору, «лакові», згодом з'являється сироподібний наліт кремово-білого кольору у вигляді бляшок, які можуть зливатись. Бляшки легко знімаються шпательом з утворенням ерозій, що кровоточать.

Атрофічний кандидоз, на відміну від псевдомембранозного, проявляється яскраво-червоними ураженнями на твердому піднебінні й спинці язика, у вигляді вогнищ на слизовій оболонці щік. Часом вони настільки болючі, що утруднюють приймання їжі. Причина захворювання невідома, однак у деяких випадках воно виникає на тлі лікування нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази [6, 7].

Ангулярний хейліт є першим проявом зараження ВІЛ-інфекцією. Зміни характеризуються почервонінням і тріщинами в кутах рота. У тріщинах видно білі плями. Із зони ураження можна виділити золотистий стафілокок.

Контагіозний молюск — вірусне захворювання, що спричинює ураження шкіри, частіше в ділянках обличчя, повік, шиї, стегон, утворюючи перлоподібні папули розміром 2–7 мм із заглибленням у центрі, з яких при надавлюванні виділяється білувата маса і які мають схильність до поширення [7].

Оперезіючий герпес є проявом реактивації вірусу *Varicella zoster*.

Генералізована герпетична інфекція може виникати в людей з уродженими чи набутими імунodefіцитами (хворі на лімфогранулематоз, особи, які отримують хіміотерапію, ВІЛ-інфіковані) [8]. Характеризується скупченням міхурців уздовж однієї чи декількох гілок трійчастого нерва. На шкірі з'являються тріщини, а на слизовій оболонці порожнини рота — запалення. Ці зміни поєднуються зі збільшенням лімфатичних вузлів, підвищенням температури й болем. Іноді скарги на зубний біль можуть бути першим проявом ураження, на фоні якого згодом з'являється висипка, виразки. Герпетична інфекція може поширюватись на оболонки трахеї та стравоходу з подальшим розвитком герпетичної пневмонії [9].

Папіломавірус (тип HPV6, HPV16) у поєднанні з ВІЛ-інфекцією спричинює виникнення на губах і в порожнині рота бородавок різних форм з чіткими краями. На яснах утворюються чіткі виразки з краями, що виступають над слизовою оболонкою. Іноді бородавки

з'являються на стінці стравоходу, в уретрі. Деякі нагадують цвітну капусту, мають вигляд виступу або розвиваються на широкій основі [10–12].

Зазвичай папіломавірус вражає органи статеві системи. Призводить до утворення різних видів кондилом, розвитку онкологічних захворювань шийки матки [13].

Неходжкінська лімфома (НХЛ) вражає 4–10 % хворих на СНІД. Це онкологічне захворювання, що починається в лімфоїдній тканині й може поширюватися на інші органи. З моменту впровадження АРТ число ВІЛ-інфікованих, у яких розвивається лімфома, значно знизилася, хоча не настільки, як число хворих із саркомою Капоші (СК).

Для ВІЛ-асоційованих лімфом характерний швидкий ріст пухлини. НХЛ, які зазвичай виникають у хворих на ВІЛ-інфекцію, часто є первинними лімфомами ЦНС. Найбільш часто в пацієнтів цієї категорії виявляють наявність В-симптомів (незрозуміла лихоманка, нічне підвищене потовиділення, незрозуміле зменшення маси тіла понад 10 % від нормальної). Ураження кісткового мозку діагностують у 25–40 % пацієнтів, шлунково-кишкового тракту — у 26 %. Залучення в пухлинний процес ЦНС серед ВІЛ-інфікованих реєструють у 12–57 % хворих [14].

Прогноз або результат для хворих зі СНІД-асоційованою НХЛ частково залежить від типу лімфоми, а частково — від функції імунної системи пацієнта. Хворі з генералізованою стадією НХЛ (рівень CD4 Т-лімфоцитів у яких становить менше за 200 мкл) і/або ті хворі, які не приймають АРТ, зазвичай почують себе гірше, ніж ті, у яких ці фактори присутні [14, 15].

Мабуть, найкращим лікуванням для ВІЛ-асоційованої НХЛ є використання препаратів, які застосовуються для ВІЛ-негативних пацієнтів. У свій час лікування складалося з малих доз хіміотерапії. Але з появою АРТ багато пацієнтів можуть отримувати стандартні комбінації ліків, що застосовуються для хіміотерапії в осіб, які не хворі на ВІЛ-інфекцію. Використання кровотворних (гемопоетичних) чинників у комбінації з хіміотерапією також показало багатообіцяючі результати при лікуванні ВІЛ-інфікованих пацієнтів [14].

Для хворих з первинною лімфомаю ЦНС можуть використовуватися хіміотерапія або опромінення всього головного мозку. Високоактивна АРТ використовується для поліпшення функції імунної системи й продовження життя.

Саркома Капоші колись була рідкісною хворобою, що вражає переважно літніх чоловіків середземноморського або єврейського походження. На даний час СК є найбільш поширеною формою онкозахворювання, що пов'язане з ВІЛ-інфекцією. У ВІЛ-інфікованих СК обумовлена взаємодією між ВІЛ-інфекцією, ослабленою імунною системою і людським вірусом герпесу 8-го типу (HHV-8), що також відомий як герпесвірус, асоційований із СК. HHV-8 не викликає хвороби в більшості ВІЛ-негативних людей. Першим симптомом зазвичай є червоно-фіолетові ушкодження, які, як правило, з'являються на шкірі. Вони також можуть з'явитися на лімфатичних вузлах, у порожнині рота, шлунково-кишковому тракті й легенях. Виразки спо-

чатку з'являються на гомілках, стегнах, руках, обличчі або в будь-якій іншій частині тіла.

Під час первинної діагностики в деяких людей з епідемічною СК не виявляють жодних інших симптомів, особливо якщо ерозії виникають на шкірі. Однак у багатьох навіть за відсутності утворень на шкірі бувають збільшені лімфатичні вузли, відзначається незрозуміле підвищення температури або втрата ваги. Із часом симптоми епідемічної СК поширюються по всьому тілу. Якщо СК вражає значну поверхню легені або кишечника, це може мати фатальні наслідки.

Зазвичай хворим, у яких діагностують епідемічну СК, призначають антиретровірусні препарати й протиракове лікування [14–16].

Висновки

Опортуністичні захворювання при ВІЛ/СНІДі — унікальна група захворювань, які розвиваються на фоні імунодефіцитного стану й значно відрізняються від інших інфекційних хвороб. Унікальність полягає в особливостях клінічних проявів і вимог до призначеної терапії. Вони є основною причиною уражень і летального кінця у хворих на ВІЛ-інфекцію. Від своєчасної діагностики залежить успіх лікування і тривалість життя хворих, а також проведення профілактичних заходів.

Враховуючи великий спектр цих захворювань, необхідно приділяти значну увагу встановленню етіологічного фактора хвороби. Схильність до поліорганних і системних уражень потребує проведення диференціальної діагностики з використанням сучасних методів досліджень, зокрема специфічних імунологічних і серологічних.

Терапія, що призначається хворим на ВІЛ-інфекцію, як правило, є багатокомпонентною. ВІЛ-інфікованим пацієнтам в імунодефіцитному стані притаманні мікст-інфекції, що відзначаються певними особливостями клінічних проявів. Необхідно врахувати взаємодію препаратів, їх токсичність, високий ризик тяжких побічних ефектів. Ця проблема може бути вирішена шляхом удосконалення схем призначення препаратів з урахуванням особливостей перебігу захворювання в кожного пацієнта окремо.

Лікування таких пацієнтів повинно будуватися на поєднанні тривалої етіотропної та антиретровірусної терапії і забезпеченні ефективного моніторингу соматичного й імунного статусу пацієнта [16].

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

Список літератури

1. Samie A., Bessong P., Obi C. *Cryptosporidium species: preliminary descriptions of the prevalence and genotype distribution among school children and hospital patients in the Vendaregion, Limpopo Province, South Africa. Exp. Parasitol. 2016. Vol. 114. P. 314-322.*
2. Houpt E., Bushen O., Sam N. *Asymptomatic Cryptosporidium hominis infection among human immunodeficiency virus-infected patients in Tanzania. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2017. Vol. 73. P. 520-522.*

3. Tavazzi E., Ferrante P., Khalili K. Progressive multifocal leukoencephalopathy: an unexpected complication of modern therapeutic monoclonal antibody therapies. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018. Vol. 17(12). P. 1776-1780.
4. Geist L.J., Monick M.M., Stinski M.F., Hunninghake G.W. The immediate early genes of human cytomegalovirus upregulate tumor necrosis factor- α gene expression. *J. Clin. Invest.* 1994. 93(2). 474-478.
5. Crump J.W. The immediate early genes of human cytomegalovirus require only proximal promoter elements to upregulate expression of interleukin-1 beta. *American journal of respiratory cell and molecular biology.* 1992. 6(6). 674-677.
6. Geist L.J., Dai L.Y. Cytomegalovirus modulates interleukin-6 gene expression. *Transplantation.* 1996. 62(5). 653-658.
7. Москалюк В.Д., Меленко С.Р. ВІЛ-інфекція/СНІД. Чернівці, 2013. С. 221.
8. Orsi A., Nogueira L., Chrusciak-Talhari A. et al. Histoplasmosis and AIDS co-infection. 2017. P. 1025-1026.
9. Javed F. Pneumocystis carinii Infection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2018. Vol. 128. № 9. P. 1023-1027.
10. Dillingham R., Lima A., Guerrant R. Cryptosporidiosis: epidemiology and impact. *Microbes and Infection.* 2004. Vol. 4. P. 1059-1066.
11. Reiter W.J., Schon-Pernerstorfer H., Dorfinger K. et al. Frequency of urolithiasis in individuals seropositive for human immunodeficiency virus treated with indinavir is higher than previously assumed. *J. Urol.* 2019. № 161. P. 1082-1084.
12. Twagirimana S. Expanding the spectrum of Epstein-Barr virus and human herpesvirus-8 co-infection associated large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation in HIV-positive patients: Report of two unusual cases and review of the literature. *Human Pathology Reports.* 2022. 29. 358-325.
13. Zahid M., Kumar K., Patel H. Encephalitis Due to Co-Infection with Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Type 2 in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *The American Journal of Case Reports.* 2021. 22. e931821-1.
14. Facciola A., Venanzi Rullo E., Ceccarelli M., D'Aleo F., Di Rosa M., Pinzone M.R. et al. Kaposi's sarcoma in HIV-infected patients in the era of new antiretrovirals. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021. 21(24). 5868-9.
15. Mosam A., Aboobaker J., Shaik F. Kaposi's sarcoma in sub-Saharan Africa: a current perspective. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2020. 23(2). 119-23.
16. Baykal C., Atci T., Buyukbabani N., Kutlay A. The Spectrum of Underlying Causes of Iatrogenic Kaposi's Sarcoma in a Large Series: A Retrospective Study. *Indian J. Dermatol.* 2019. 64(5). 392-9.

Отримано/Received 02.11.2022

Рецензовано/Revised 10.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 19.11.2022 ■

M.O. Andrushchak, M.O. Sokolenko, O.M. Davydenko, I.V. Balaniuk, B.V. Syrota
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Opportunistic infections in people with II-IV clinical stage of immunodeficiency

Abstract. In recent decades, opportunistic infections are a serious medical and social problem due to their spread and significant impact on the quality of life of HIV-infected people. Due to the significant spread of HIV infection, the importance of opportunistic infections is increasing, and diseases that did not play a significant role before are gaining fundamental importance. Therefore, the issue of detection and timely treatment of opportunistic infections is very relevant. Increasing depletion of the CD4+ subpopulation is characteristic of HIV infection, which should be considered as a manifestation of the increasing destruction of the immune system and its morphological structures. This disease is transmitted through blood, sexually and from HIV-infected mother to her child

during pregnancy, childbirth and breastfeeding. A person living with HIV can feel well for many years and not know that he is infected, and later he becomes vulnerable to pathogens of infectious diseases and seeks medical help already at the late stage of the disease — the fourth. The only way to detect the presence of HIV in the body is to conduct a special blood test for HIV. The world is trying to stop the HIV epidemic. At the regular session of the UN General Assembly, the participating countries agreed to do everything possible so that by 2030 the disease stopped spreading, and people living with HIV were not discriminated against.

Keywords: HIV infection; opportunistic diseases; encephalopathy; retinitis; lymphoma

Тези Британо-Українського симпозиуму (БУС-14) «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії: від теорії до практики» (16–17 грудня 2022 року, м. Київ, у гібридному форматі)

УДК 615.211:616-009.7:616.711-089

Барса М.М.

Комунальне підприємство «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради, м. Рівне, Україна
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Вплив методу анестезії на лабораторні маркери гіпералгезії та хронізації гострого болю після операцій на хребті: контрольоване, проспективне, рандомізоване дослідження

Вступ. Біль у спині та нижніх кінцівках є найчастішою скаргою, з якою пацієнт звертається по медичну допомогу з різними патологіями хребта. Великий відсоток деформацій хребта з вираженим больовим синдромом лікується шляхом операцій різної складності та травматичності, тому потребує інтенсивної терапії болю наркотичними анальгетиками інтра- та постопераційно. Максимальна кількість заходів має бути спрямована на зменшення використання опіатів не тільки під час операцій, але й у післяопераційному періоді, що пов'язано з високою ймовірністю розвитку гіпералгезії та хронізації гострого післяопераційного болю. Ми пропонуємо білатеральний Egestor spine plane block (ESPB) як компонент загальної анестезії при операціях на хребті для зменшення використання наркотичних анальгетиків, зниження інтенсивності больового синдрому і профілактики виникнення гіпералгезії та хронізації гострого болю. Крім того, пропонуємо використовувати лабораторні маркери для діагностики раннього розвитку гіпералгезії та хронізації гострого болю.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 52 пацієнти, яким була виконана транспедикулярна фіксація хребта заднім доступом. Розподіл пацієнтів у дві групи відбувся шляхом рандомізації: група 1 (Г1) — пацієнти, яким операція була виконана під загальною анестезією з використанням білатерального ESPB; група 2 (Г2) — пацієнти, яким операція була виконана під загальною анестезією. Контрольна та досліджувана групи були додатково розподілені на підгрупи залежно від статі (чоловіки і жінки) та віку (20–49 років та ≥ 50 років). Первинні клінічні результати: механічний поріг болю на 5-й післяопераційний день (визначався за допомогою монофіламентів фон Фрея). Вторинні результати: рівень тестостерону (Т), кортизолу (К) та С-реактивного протеїну (СРП) до операції та на 5-й день після операції, рівень глюкози (Г) крові до операції та через 6 годин після втручання, кількість використаного наркотичного анальгетика інтра- та постопераційно.

Результати. Не було статистичної різниці у порогах механічного болю в Г1 (21,45 г/мм², 95% СІ 18,80–24,10 до операції, та 4,75 г/мм², 95% СІ 4,13–5,38 після), на відміну від Г2, де пороги механічного болю статистично відрізнялися на 5-ту післяопераційну добу (14,49 г/мм², 95% СІ 10,72–25,21, та 16,70 г/мм², 95% СІ 13,02–20,57 відповідно). У Г1, у жодній з підгруп, рівень Т після операції статистично не відрізнявся від вихідного рівня. До операції вихідний рівень Т становив: Ч20–49 — 20,73 (СІ 95% 19,07–22,38) нмоль/л, Ч ≥ 50 — 19,38 (СІ 95% 13,11–25,65) нмоль/л, Ж20–49 — 0,65 (СІ 95% 0,20–1,16) нмоль/л, Ж ≥ 50 — 0,55 (СІ 95% 0,04–1,07) нмоль/л. Після операції показники Т становили: Ч20–49 — 21,1 (СІ 95% 20,00–22,23) нмоль/л, Ч ≥ 50 — 16,35 (СІ 95% 8,21–24,49) нмоль/л, Ж20–49 — 0,62 (СІ 95% 0,11–1,13) нмоль/л, Ж ≥ 50 — 0,71 (СІ 95% 0,07–1,35) нмоль/л. У Г2, у кожній з підгруп, рівень Т після операції був значно нижчим від вихідних показників.

До операції вихідний рівень Т становив: Ч20–49 — 26,94 (СІ 95% 25,37–28,52) нмоль/л, Ч \geq 50 — 17,67 (СІ 95% 14,23–21,1) нмоль/л, Ж20–49 — 1,09 (СІ 95% 0,85–1,32) нмоль/л, Ж \geq 50 — 1,15 (СІ 95% 0,82–1,48) нмоль/л. Після операції показники Т становили: Ч20–49 — 6,79 (СІ 95% 5,28–8,29) нмоль/л, Ч \geq 50 — 2,63 (СІ 95% 0,88–4,39) нмоль/л, Ж20–49 — 0,11 (СІ 95% 0,08–0,14) нмоль/л, Ж \geq 50 — 0,1 (СІ 95% 0,1–0,1) нмоль/л. У Г1 рівень К після операції статистично не відрізнявся від вихідного рівня та становив: до операції — 291,6 (СІ 95% 265,74–317,46) нмоль/л, після операції — 296,4 (СІ 95% 270,8–567,2) нмоль/л. У Г2 рівень К після операції був значно вищим від вихідних показників та становив: до операції — 322 (СІ 95% 290,35–353,65) нмоль/л; після операції — 767,24 (СІ 95% 720,02–814,46) нмоль/л. У Г1 рівень СРП після операції статистично не відрізнявся від вихідного рівня та становив: до операції — 1,95 (СІ 95% 1,48–2,42) мг/мл; після операції — 2,34 (СІ 95% 1,88–2,81) мг/мл. У Г2 рівень СРП після операції був значно вищим від вихідних показників та становив: до операції — 1,48 (СІ 95% 0,89–2,06) мг/мл; після операції — 8,54 (СІ 95% 8–9,1) мг/мл. У Г1 рівень Г після операції статистично не відрізнявся від вихідного рівня та становив: до операції — 5,09 (СІ 95% 4,88–5,3) ммоль/л; після операції — 6,06 (СІ 95% 5,83–6,3) ммоль/л. У Г2 рівень Г після операції був значно вищим від вихідних показників та становив: до операції — 5,2 (СІ 95% 4,9–5,5) ммоль/л; після операції — 9,23 (СІ 95% 8,63–9,83) ммоль/л. У Г1 кількість введеного фентанілу (Ф) під час операції була значно меншою — 1,68 (СІ 95% 1,4–2) мкг/кг/год, ніж у Г2, де кількість введеного інтраопераційно Ф становила 4,7 (СІ 95% 4–5,4) мкг/кг/год. У Г1 морфій (М) був введений 5 пацієнтам одноразово у дозі 10 мг. У Г2 М вводили 23 пацієнтам у дозі від 10 до 30 мг.

Висновки. Використання білатерального ESPB як компонента загальної анестезії при операціях на хребті зменшує кількість використаного наркотичного анальгетика під час операції та у післяопераційному періоді, знижує стресову відповідь організму на операційну травму, гіпералгезію та, можливо, хронізацію болю. Рівні тестостерону, кортизолу, С-реактивного протеїну та глюкози крові можуть бути використані як маркери гіпералгезії та хронізації болю.

Ключові слова: Erector spine plane block; тестостерон; кортизон; С-реактивний протеїн; глюкоза

УДК 616.831:617.51:616-001.45

Клигуненко О.М., Кравець О.В.,

Кріштафор Д.А., Зозуля О.О.

Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна

Блокатори ішемічного каскаду в лікуванні бойової черепно-мозкової травми

За даними звітів ООН, від початку конфлікту в Україні, тобто з 6 квітня 2014 року, до 31 січня 2022 року загинуло понад 13 250 осіб (з них 3107 цивільні),

ще понад 31 200 отримали поранення (з них понад 7000 цивільні). А з 24 лютого по 27 листопада 2022 року підтверджена загибель 6655 цивільних осіб, ще 10 368 були поранені. Реальні цифри, ймовірно, набагато більші, оскільки в місцях активних зіткнень сьогодні об'єктивна оцінка неможлива [1]. У структурі сучасної бойової травми зростає значимість та питома вага черепно-мозкової травми (ЧМТ). ЧМТ є провідною причиною смерті на полі бою, а серед поранених, які вижили, її частота перевищує 40 %. Навіть при легкій ЧМТ у 38–80 % постраждалих розвивається післяконтузійний синдром, що значно підвищує ймовірність хронізації процесу [2]. За сучасними уявленнями, ЧМТ — не ізольована у часі подія, а стан, що розвивається та може обтяжуватися довгостроковими наслідками. Первинне пошкодження мозку є результатом прямого руйнівного впливу зовнішньої фізичної сили на мозок. Вторинне пошкодження, яке виникає через деякий час, обумовлене активацією ішемічного каскаду, що збільшує тяжкість, глибину та площу первинного ураження тканин головного мозку. Ішемічний (нейрометаболічний) каскад при ЧМТ виглядає наступним чином. Біомеханічне пошкодження порушує функцію клітинної мембрани, що проявляється іонним потоком, вивільненням глутамату та деполяризацією нейронів. Це виснажує запаси аденозинтрифосфату (АТФ) у нейронах. Іони кальцію секвеструються у мітохондріях, а також призводять до гіперпродукції активних форм кисню та порушують структурну цілісність цитоскелета й аксонів. Створюється дисбаланс між збуджувальними та гальмівними нейротрансмітерами. Розвивається запальна відповідь, потенційована активними формами кисню. Поєднання цих факторів призводить до відстроченої загибелі клітин та розвитку хронічної дисфункції нейронів [3]. Зменшити вплив окиснювального стресу на мозок можуть препарати, які поглинають надлишкову кількість активних форм кисню в ділянці пошкодження мозку. Найбільш дослідженим серед таких препаратів є створений в Японії едаравон (Ксаврон, «Юрія-Фарм»). Він внесений до національного протоколу Японії з лікування інсульту та схвалений FDA для використання при боковому аміотрофічному склерозі. Поглинаючи активні форми кисню, він впливає безпосередньо на ішемічний каскад ушкодження мозку. Едаравон зменшує окисдаційний стрес, пригнічує нейрозапалення, гальмує процес апоптозу й обмежує обсяг пошкодження. Лікування едаравоном в дозі 30 мг внутрішньовенно крапельно двічі на день протягом 14 днів дозволяє обмежити вторинне пошкодження мозку, прискорити функціональне відновлення пацієнтів та зменшити ризики хронізації процесу.

Список літератури

1. Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. Ukraine: civilian casualty update 28 November 2022. URL: <https://www.ohchr.org/en/news/2022/11/ukraine-civilian-casualty-update-28-november-2022>.
2. Permenter C.M., Fernández-de Thomas R.J., Sherman A.I. Postconcussive Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL).

StatPearls Publishing. 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534786/>.

3. Giza C.C., Hovda D.A. The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery*. 2014. Vol. 75. Suppl. 4. P. S24-33. doi: 10.1227/NEU.0000000000000505.

Клигуненко О.М., Марзан О.О.

Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна

Динаміка рівня цитокінів у жінок із преєклампсією в контексті включення розчину альбуміну до складу інтенсивної інфузійної терапії

Вступ. У жінок з преєклампсією значно збільшена експресія плацентарних і моноцитарних Toll like receptors 4 (TLR-4), що призводить до модифікації процесів клітинної адгезії, ангиогенезу та запалення. Збільшується рівень прозапального ІЛ-6 та ФНП- α , але знижується концентрація протизапальних ІЛ-10 та ІЛ-4, що опосередковано цими рецепторами. Дефіцит протизапального ІЛ-10, що секретується Т-reg, який здатний пригнічувати прозапальну функцію CD4+ Т-клітин та покращувати стан судинної стінки, також певною мірою обумовлює ендотеліальну дисфункцію. Переважна індукція природних Т-кілерів, які можуть модулювати імунну відповідь через продукцію цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 як у периферичній крові, так і в децидуальній тканині, сприяє розвитку преєклампсії. Прозапальні медіатори, як-от ІЛ-6, прямо й опосередковано, через інших агентів (ФНП- α , брадикінін, тромбін) викликають деградацію ендотеліального глікокаліксу, що обумовлює підвищення проникності судинної стінки з прогресуванням капілярного витоку в інтерстиціальний простір. Альбумін стабілізує ендотеліальний глікокалікс шляхом гальмування активації матриксної металопротеїнази, зменшуючи втрату поверхневих складових глікокаліксу ендотеліальних клітин. Низка досліджень говорять про те, що альбумін є більш ефективним порівняно з іншими розчинами для збереження та відновлення ендотеліального глікокаліксу, зниження проникності судин та зменшення адгезії тромбоцитів і лейкоцитів.

Мета дослідження — встановити вплив розчину альбуміну на рівень про- та протизапальних цитокінів у жінок з преєклампсією помірного та важкого ступенів.

Матеріали та методи. Обстежено 60 жінок з преєклампсією помірного та важкого ступенів, розподілених на 2 групи. Пацієнтки І групи отримували стандартну інтенсивну інфузійну терапію згідно з затвердженими протоколами лікування. Пацієнтки ІІ групи отримували інтенсивну інфузійну терапію, подібно до жінок І групи, у поєднанні з паралельною безперервною інфузією 20% розчину альбуміну (8 мл/год у 1-шу добу; 4 мл/год на 2-гу та 3-тю добу) та фуросеміду (0,05 мг/кг/год у 1-шу добу; 0,025 мг/кг/год на 2-гу та 3-тю добу) протягом 72 годин, з моменту закінчення фізіологічних пологів чи операції кесаревого розтину. Концентрацію цитокінів визначали методом імуноферментного аналізу.

Результати та висновки. У жінок з преєклампсією помірного та важкого ступенів до пологів спостерігалось зростання рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 та зниження концентрації протизапального ІЛ-10. У післяпологовому періоді на 3-тю добу спостереження на тлі стандартної інфузійної терапії рівень ІЛ-6 перевищував норму в 3,5 раза ($4,93 \pm 0,18$ пг/мл), а рівень ІЛ-10 залишався у 2,3 раза меншим порівняно зі здоровими невагітними жінками — $1,98 \pm 0,19$ пг/мл. Додавання до стандартної терапії 20% розчину альбуміну сприяло значному зниженню концентрації прозапального цитокіну ІЛ-6 (у 2,3 раза від вихідного або до $2,35 \pm 0,14$ пг/мл) та зростанню протизапального ІЛ-10, який вже на 3-тю добу після пологів залишався меншим від норми лише на 19,3 % ($p < 0,05$) — $3,63 \pm 0,21$ пг/мл. Це свідчить про здатність альбуміну моделювати запальні процеси у бік їх пригнічення.

Мазур О.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Білоцерківська міська лікарня № 1,
м. Біла Церква, Україна

Пошук імовірних причин недостатньої ефективності антикоагулянтної терапії у хворих з тяжким перебігом COVID-19 (аналіз 7 летальних випадків)

Проведений аналіз медичних карт 7 пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які померли від тромботичних ускладнень, незважаючи на проведення антикоагулянтної терапії (АКТ).

Мета дослідження — встановлення ймовірних причин недостатньої ефективності АКТ у хворих з тяжким перебігом COVID-19.

Матеріали та методи. Серед досліджуваних пацієнтів були 1 чоловік і 6 жінок віком від 47 до 74 років, госпіталізовані до інфекційного стаціонару на 5–10-й день захворювання, що збіглося з періодом клінічних проявів COVID-19. У зв'язку з погіршенням стану всі хворі були переведені до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) на 2–8-й день після госпіталізації, що збіглося з ранньою легеневою фазою COVID-19. Тривалість лікування у стаціонарі становила від 9 до 27 діб. SpO₂ під час госпіталізації коливалася в межах 44–92 %, на кисневій підтримці через маску з резервуаром — 86–92 %, під час переведення до ВІТ — 56–86 %. Серед супутніх захворювань були: ішемічна хвороба серця (ІХС) — у 4, гіпертонічна хвороба (ГХ) — у 2, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — у 3, ожиріння — в 1, вузловий зоб — в 1, кардіомегалія — в 1, хвороба Дауна — в 1 пацієнта. Догоспітальна терапія включала: антибіотикотерпію — в 1, терапію глюкокортикоїдними препаратами — в 1, застосування НПЗП — в 1, симптоматичну терапію — у 4 пацієнтів. У вихідних загальних аналізах крові зареєстровані: 3 лейкопенії, 4 лейкоцитоз, 3 лімфоцитопенії, 3 моноцитопенії й 1 гіпермоноцитоз. Системна запальна реакція характеризувалася концентрацією у

плазмі крові С-реактивного білка (СРБ) в межах 54,7–331,4 мг/л, феритину — 217–691 мкг/л, ІЛ-6 — 33,9–507,4. Концентрація D-димера плазми крові коливалась у межах від 3,74 до 82,0 мкг/мл. Концентрація тромбоцитів у периферичній крові коливалася від 372×10^9 /л до 72×10^9 /л.

Результати. У досліджуваних хворих проводилися наступні різновиди АКТ: різновид № 1: еноксапарин $0,3 \text{ мг} \times 2 \text{ р/д} \times 2 \text{ доби}$, потім фондапаринукс $7,5 \text{ мг} \times 1 \text{ р/д} \times 7 \text{ діб}$, потім ривароксабан $15 \text{ мг/д} \times 10 \text{ діб}$; різновид № 2: еноксапарин $0,6 \times 2 \text{ р/д} \times 5 \text{ діб}$, потім фраксипарин $0,4 \text{ мг} \times 2 \text{ р/д} + \text{аспірин кардіо } 100 \text{ мг/д}$; різновид № 3: еноксапарин $0,4 \text{ мг} \times 2 \text{ р/д} \times 2 \text{ доби}$, потім $0,8 \text{ мг} \times 2 \text{ р/д} \times 3 \text{ доби}$; різновид № 4: еноксапарин $0,6 \text{ мг} \times 2 \text{ р/д}$; різновид № 5: еноксапарин $0,8 \text{ мг} \times 2 \text{ р/д}$ впродовж усього періоду лікування; різновид № 6: еноксапарин $0,4 \text{ мг} \times 2 \text{ р/д} \times 2 \text{ доби}$, потім $0,8 \text{ мг} \times 2 \text{ р/д}$; різновид № 7: фраксипарин $0,3 \text{ мг} \times 1 \text{ р/д}$, потім еноксапарин $0,4 \text{ мг/д}$. Таким чином, можна вважати, що АКТ, яка проводилася досліджуваним пацієнтам, відповідала сучасним європейським гайдлайнам. Але, незважаючи на адекватну АКТ, 2 хворих померли від тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), 2 хворих — від гострого порушення мозкового кровотоку, 1 хвора — від гострого поширеного трансмурального інфаркту міокарда, ускладненого кардіогенним шоком, і 2 хворих — від генералізації бактеріальної інфекції, що супроводжувалася прозапальною гіперкоагуляцією. Серед імовірних причин недостатньої ефективності АКТ слід вказати на одну загальну — це відсутність можливості контролювати антикоагулянтну активність низькомолекулярних гепаринів (НМГ) за допомогою визначення анти-Хафакторної активності. Другою ймовірною причиною смерті ковідних хворих від тромботичних ускладнень могли бути додаткові індивідуальні фактори, які сприяли підвищенню коагуляційного потенціалу в кожному конкретному випадку. За результатами наших досліджень, в одному випадку смерть від ТЕЛА могла бути зумовлена гіпермоноцитозом у межах від 12 до 20 % на 7–8 тисяч лейкоцитів і 1 мм^3 , який зберігався протягом всього захворювання. Відомо, що в разі COVID-19 моноцити мігрують із судинного русла в легені, трансформуються там у мононуклеарні макрофаги та інфільтрують легеневу тканину. Мононуклеарні макрофаги продукують кров'яний тромбопластин, який може зумовлювати тромбування легеневих судин. Ще однією з імовірних причин недостатньої ефективності АКТ, за результатами наших досліджень, можуть бути недостатні дози НМГ. В одному із 7 наших спостережень низькі дози НМГ (фраксипарин $0,3 \text{ мг} \times 1 \text{ раз на добу}$, еноксапарин $0,4 \text{ мг} \times 1 \text{ раз на добу}$), що були призначені хворій з перебігом COVID-19 середньої тяжкості (температура тіла $37,3 \text{ }^\circ\text{C}$, частота дихання 22–24 вдихи за 1 хв, SpO_2 78–82 %, на масці — 90–92 %, СРБ 20,12–61,28 мг/л, феритин 135–133 мкг/л, ІЛ-6 36,6–112), не змогли запобігти масивному тромбуванню судин з епізодом гіперфібринолітичної маткової кровотечі (концентрація D-димера в цей час була 87,0 мкг/мл або 87 000 мкг/л), що вимагало відміни антикоагулянтів і застосування транексамової кислоти. Все закінчилося розвитком го-

строго трансмурального інфаркту міокарда і смертю пацієнтки.

Висновки. Проблема проведення АКТ у хворих з тяжким перебігом COVID-19 залишається далеко не вирішеною. Необхідні подальші дослідження механізмів формування ковідної гіперкоагулопатії та ймовірних причин недостатньої ефективності АКТ у хворих з тяжким перебігом COVID-19.

Макарчук В.А.¹, Шевчук О.В.²

¹ Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

² Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

Прогностичні маркери розвитку гострого пошкодження нирок при рабдоміолізі у пацієнтів з бойовою травмою

Вступ. Бойова травма, яка є вкрай поширеним явищем в умовах збройного протистояння з військами російської федерації, часто супроводжується розвитком гострого пошкодження нирок (ГПН). ГПН при бойовій травмі є наслідком впливу різноманітних факторів, як-от: геморагічний шок, масивна гемотрансфузія, сепсис та рабдоміоліз, що виникає внаслідок руйнування скелетних поперечносмугастих м'язів із викидом вмісту міоцитів у плазму. Частота рабдоміолізу у пацієнтів з бойовою травмою може сягати 80–86 %, тому необхідно розробити чіткі критерії та діагностичні маркери для прогнозування розвитку ГПН.

Мета дослідження — визначити прогностичні маркери розвитку гострого пошкодження нирок при рабдоміолізі у поранених із бойовою травмою.

Матеріали та методи. Це дослідження проводилося на базі ВМКЦ Північного регіону та НВМКЦ «ГВКГ». Проведено проспективне дослідження й аналіз 57 історій хвороби пацієнтів із бойовою травмою та ознаками рабдоміолізу. Критеріями включення були підвищення рівня креатинінази у 5 разів вище від верхньої межі норми і наявність пошкодження м'язової тканини. Для досягнення мети та виконання поставлених завдань пацієнтів було розподілено на три групи за рівнем креатинфосфокінази (КФК):

1) перша група поранених ($n = 23$) — від 1649 до 5000 Од/л (середній рівень 3898 Од/л) у першу добу після отримання травми;

2) друга група ($n = 18$) — від 5000 до 10 000 Од/л (середній рівень 8034 Од/л);

3) третя група ($n = 16$) — від 10 000 до 175 040 Од/л (середній рівень 36 437 Од/л).

На основі аналізу в динаміці показників КФК, сечовини та креатиніну і підрахунку кількості хворих, які потребували проведення замісної ниркової терапії, оцінено взаємозв'язок рівня КФК та ризик розвитку ГПН.

Результати. Діагностика та визначення ступеня гострого пошкодження нирок проводилися на основі ла-

бораторних показників та темпу діурезу за критеріями KDIGO. Встановлено, що:

- 1) серед пацієнтів першої групи:
 - у 4 пацієнтів (17,4 %) розвинулося ГПН I ст.;
 - в 1 хворого (4,3 %) розвинулося ГПН II ст.;
 - в 1 пораненого (4,3 %) розвинулося ГПН III ст.;
- 2) серед пацієнтів другої групи:
 - у 5 хворих (27,7 %) діагностовано ГПН I ст.;
 - у 3 хворих (16,6 %) розвинулося ГПН II ст.;
 - в 1 хворого (5,6 %) діагностовано ГПН III ст.;
- 3) серед пацієнтів третьої групи:
 - у 4 пацієнтів (25,0 %) діагностовано ГПН I ст.;
 - у 5 осіб (31,3 %) діагностовано ГПН II ст.;
 - у 4 пацієнтів (25,0 %) діагностовано ГПН III ст.

На ґрунті отриманих даних виконано кореляційний аналіз зв'язку між рівнем КФК у першу добу після травми й ризиком розвитку ГПН та встановлено, що між ними наявний сильний лінійний позитивний зв'язок, $r > 0,7$; $p < 0,05$. Проведення замісної ниркової терапії потребували: 2 пацієнти (9 %) з I групи, чотири пацієнти (22 %) з II групи та 9 хворих (56 %) з III групи. Між рівнем КФК та потребою у проведенні замісної ниркової терапії існує помірний лінійний позитивний зв'язок, $r > 0,5$; $p < 0,05$.

Висновки. Встановлено, що існує пряма залежність між ризиком розвитку ГПН та приростом рівня КФК починаючи з першого дня травми, $p < 0,05$. Зважаючи на отримані результати, можна дійти висновку, що креатинкіназу доцільно використовувати як прогностичний маркер розвитку гострого пошкодження нирок при рабдоміолізі у пацієнтів з бойовою травмою. Враховуючи мультифакторність ураження при бойовій травмі (наявність гострої крововтрати, геморагічного шоку, масивної гемотрансфузії на етапах медичної евакуації, розвиток сепсису), ГПН у поранених виникає при нижчих значеннях КФК, ніж у хворих з ізольованим рабдоміолізом.

Мисак М.Д., Ухач Ю.Д.

*Українська військово-медична академія,
м. Київ, Україна*

Методи оптимізації лікувально-реанімаційних тактик у пацієнтів із бойовою травмою і травматичним шоком

Вступ. Перебування України в умовах стримування й опору воєнній агресії із застосуванням повного спектра конвенційної зброї зумовило нові виклики для медичної служби Збройних сил України (ЗСУ), зокрема для анестезіологічної служби. Структура та розміри санітарних втрат змушують впроваджувати оптимальні підходи щодо лікувально-евакуаційного забезпечення (ЛЕЗ). В умовах масових надходжень постраждалих різного ступеня тяжкості актуальною проблемою є розподіл за черговістю та об'ємом надання медичної допомоги, а також оптимізація алгоритмів невідкладних заходів відповідно до фактичних можливостей анестезіологічної служби. Провідним загрозливим патологічним станом,

що супроводжує бойову травму, є травматичний (або геморагічний) шок. Він індукується травмою (пораненням) і супроводжується вираженими порушеннями вітальних функцій, передусім кровообігу й дихання, та найчастіше виникає внаслідок великих та комбінованих пошкоджень, для яких характерні крововтрата, виражений больовий синдром і значна деструкція тканин із викидом тканинних медіаторів. Першочерговим завданням для анестезіологічної служби є швидка стабілізація декомпенсованих поранених у стані шоку та, як наслідок, зменшення летальності, запобігання ускладненням та скорочення часу від моменту надходження у стаціонар до оперативного втручання.

Мета дослідження. Базовий концепт наукового дослідження спрямований на визначення доцільності застосування класичних реанімаційно-терапевтичних алгоритмів у постраждалих, які перебувають у стані травматичного шоку різного ступеня компенсації, зумовленого бойовою травмою. Загальна стратегія роботи передбачала оптимізацію традиційних лікувальних тактик щодо використання інфузійної, трансфузійної, вазопресорної терапії, а також вдосконалення методів превенції летальних наслідків і ускладнень, спричинених критичним зниженням об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та постгеморагічної анемії в умовах бойових травм.

Матеріали та методи. Дизайн дослідження був сформований на ґрунті власного проспективного спостереження 150 пацієнтів із бойовою травмою різного соматичного профілю, ургентно доставлених та прийнятих протишоковою палатою Військово-медичного клінічного центру Північного регіону (ВМКЦ ПнР). Хронометраж наукової роботи: квітень — вересень 2022 року. До вибірки долучені пацієнти, які потребували невідкладної допомоги. Клінічні особливості катамнезу пацієнтів надані архівом медичної частини ВМКЦ ПнР. Ступінь шоку у пацієнтів було визначено клінічно, а також за допомогою методу арифметичного розрахунку шокowego індексу (ШІ) Альговера, ступінь постгеморагічної анемії — за даними лабораторних досліджень. Як лікувальні методи, спрямовані на купірування геморагічного шоку, використовувалися: респіраторна підтримка, інфузійна терапія (збалансовані кристалоїди та колоїди у співвідношенні 3 : 1), гемотрансфузія (еритроцитарна маса (ЕМ) та свіжозаморожена плазма (СЗП) у співвідношенні 1 : 1) та реінфузія аутокрові, вазопресорна терапія (норадреналін та мезатон), знеболення опіоїдними анальгетиками (промедол та фентаніл), гемостатична терапія (транексамова кислота), а також хірургічний гемостаз. Подальша інтенсивна терапія базувалася на використанні загальноприйнятих алгоритмів і клінічних настанов, з урахуванням міжнародних стандартів надання медичної допомоги. Як теоретичний базис дослідження була використана інформація з найбільш авторитетних та волонтаристичних іноземних ресурсів, що містяться на провідних наукометричних платформах, зокрема MEDLINE, PubMed, MeSH, Medscape, NIH, EMBASE та Cochrane Library. Також проведений аналіз літературних оглядів вітчизняних дослідників і опрацьовані спеціалізовані гайдлайни з інтенсивної терапії та реанімації.

Результати. У ході роботи у складі чергової бригади протишокової палати протягом квітня — вересня 2022 року був сформований алгоритм стабілізації поранених із травматичним шоком. Він включає як анестезіологічну, так і хірургічну складові та може бути поданий у вигляді наступних рекомендацій.

I. Судинний доступ. Якнайшвидше катетеризувати периферичну вену (1–2), а протягом наступних 10 хвилин — центральну вену (перевагу надавати *vena jugularis*). За необхідності можлива катетеризація декількох центральних вен. Після катетеризації першої вени негайно зробити забір крові для лабораторних досліджень (загального аналізу крові, КОС). Здійснити катетеризацію сечового міхура.

II. Респіраторна підтримка. За необхідності налагодити інсуфляцію кисню або забезпечити прохідність дихальних шляхів за допомогою інтубації трахеї методом швидкої послідовної індукції (препарати вибору — кетамін та натрію оксибутират, міорелаксант — сукцинілхолін). Обов'язковим кроком після інтубації трахеї є встановлення шлункового зонда.

III. Інфузійна терапія. Негайно розпочати інфузію збалансованих кристалоїдів — до 1 л та спостерігати за гемодинамічною відповіддю. Розпочати інфузію колоїдів на основі желатину, якщо відповіді на інфузію 1 л кристалоїдів немає або відповідь проміжна.

IV. Трансфузійна терапія. Якнайшвидше прийняти рішення про трансфузію препаратів крові, виходячи з клінічних даних та результатів лабораторних досліджень (з урахуванням гемодилуції). Трансфузія препаратів крові (емпірично 2(3) гемокони ЕМ та 2(3) гемокони СЗП). Можна розглядати також пряме переливання крові.

V. Вазопресорна терапія. Розпочати інфузію вазопресорів, якщо відповіді на інфузійну терапію немає (препарат вибору — норадреналін) шляхом в/в крапельного введення або з використанням системи Ehadgor (8 мг розчину норадреналіну у 200 мл 0,9% розчину NaCl; початкова швидкість введення 0,5 мкг/кг/хв (у середньому 60–80 мл/год) із подальшим титруванням за вазопресорним ефектом) або за допомогою шприцевого насоса (16 мг розчину норадреналіну у 50 мл 0,9% розчину NaCl; початкова швидкість введення 0,5 мкг/кг/хв (у середньому 8 мл/год) із подальшим титруванням за вазопресорним ефектом).

VI. Знеболювання (опіоїдні анальгетики), гемостатична терапія (транексамова кислота), корекція гіпокальціємії (кальцію хлорид або кальцію глюконат), корекція кислотно-основного стану.

Інтенсивна терапія на етапі протишокової палати була спрямована на досягнення таких цільових показників:

- АТ (систолічний) 80–90 мм рт.ст. або САТ > 60 мм рт.ст.;
- ЦВТ 8–12 см вод.ст.;
- SpO₂ > 90 %;
- Hb > 80 г/л (з урахуванням гемодилуції);
- темп діурезу > 0,5 мл/кг/год.

Хірургічна складова роботи протишокової палати включала тимчасову або остаточну зупинку кровотечі, дренування плевральної порожнини, екстрену трахео-

стомію, ревізію ран для подальшого планування лікувально-діагностичних інтервенцій.

Висновки. Оптимізація реанімаційних заходів щодо усунення шоку згідно з наведеними рекомендаціями (зокрема, ранній доступ до центральної вени, ранній початок вазопресорної підтримки та гемотрансфузії, обмежене використання кристалоїдних та колоїдних розчинів) дозволяє стабілізувати стан постраждалого й отримати цільові показники гемодинаміки у максимально короткий проміжок часу. У підсумку, через 20–35 хвилин реанімаційних заходів пацієнт у стані субкомпенсації надходив в операційну чи кабінет СКТ із ліквідованими ризиками від тривалого перебування у стані шоку та відкладання оперативного втручання.

Список літератури

1. Strauss R. et al. *Evaluating the Tactical Combat Casualty Care principles in civilian and military settings: systematic review, knowledge gap analysis and recommendations for future research.* *Trauma Surgery & Acute Care Open.* 2021. 6.1. e000773.
2. Fecher A. et al. *The Pathophysiology and Management of Hemorrhagic Shock in the Polytrauma Patient.* *Journal of Clinical Medicine.* 2021. 10.20. 4793.
3. Deaton T.G. et al. *Fluid Resuscitation in Tactical Combat Casualty Care; TCCC Guidelines Change.* 21-01. 4 November 2021. *Journal of Special Operations Medicine: a Peer Reviewed. Journal for SOF Medical Professionals.* 2021. 21.4. 126-137.
4. Nadler R. et al. *Trends in combat casualty care following the publication of clinical practice guidelines.* *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2021. 91.2S. S194-S200.
5. Borgers F., Sam Van Boxstael, and Marc Sabbe. *Is Tactical Combat Casualty Care in terrorist attacks suitable for civilian first responders?* *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2021. 91.4. e86-e92.

УДК 616.61-036-02:616.381-089-083.98-053.9

Момот Н.В., Воротинцев С.І.

Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

Гостре пошкодження нирок, пов'язане з внутрішньочеревною гіпертензією у геріатричних хворих після ургентної абдомінальної хірургії

Вступ. Гостре пошкодження нирок (ГПН) — поширене ускладнення в абдомінальній ургентній хірургії [1–3]. Особливо вразливими є пацієнти похилого віку через характерне для них зниження фізіологічних резервів, значну коморбідність та крихкість [4]. Окрім віку, вагомим фактором ризику є внутрішньочеревна гіпертензія, яка призводить до порушення кровообігу та ниркової дисфункції. Існують дослідження щодо взаємозв'язку внутрішньочеревної гіпертензії та розвитку ГПН серед загальної популяції пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) [5]. Але значення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) та внутрішньочеревного перфузійного тиску (ВЧПТ), які є критичними для розвитку ГПН у хворих похилого віку після абдомінальної ургентної хірургії, ще не визначені.

Мета дослідження — оцінити зв'язок між ВЧТ і ВЧПТ та виникненням гострого пошкодження нирок у геріатричних хворих після ургентної абдомінальної хірургії.

Матеріали та методи. У проспективне одноцентрове дослідження включено 66 пацієнтів віком старше ніж 60 років, які перенесли оперативне втручання з приводу перитоніту та були переведені до ВІТ. Щоденно в післяопераційному періоді визначали наявність та стадію ГПН за критеріями KDIGO, вимірювали ВЧТ та ВЧПТ. ВЧТ вимірювали через тиск в сечовому міхурі. ВЧПТ визначали як різницю між середнім артеріальним тиском та ВЧТ у мм рт.ст. Статистичний аналіз проведено за допомогою програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати. Серед обстежених пацієнтів у 48 розвинулося ГПН (частота 73 %). Медіана значень ВЧТ у пацієнтів з ГПН та без ГПН становила 10,4 (7,4; 13,3) мм рт.ст. та 6,7 (4,4; 9,6) мм рт.ст. відповідно ($p < 0,0001$). ВЧПТ у пацієнтів із ГПН був значно нижчим — 72 (61,5; 83,7), ніж у пацієнтів без ГПН — 85,6 (74,5; 94,4; $p < 0,0001$). За результатами логістичного регресійного аналізу виявлено зв'язок між високими значеннями ВЧТ та розвитком гострого пошкодження нирок: показник відношення шансів (OR) дорівнював 3,4 при значенні критерію $\chi^2 = 32,4$ ($p < 0,0001$). Відношення шансів між зниженням ВЧПТ та розвитком ГПН становило 2,3 при значенні критерію $\chi^2 = 13,4$ ($p = 0,0002$). ROC-аналіз показав, що ВЧТ $> 10,4$ мм рт.ст. є пороговим рівнем для розвитку ГПН з чутливістю 46 % та специфічністю 90,5 %, із площею під кривою AUC 0,74 ($p < 0,001$). ВЧПТ $< 79,12$ мм рт.ст. є критичним для розвитку ГПН, із чутливістю 66,4 % та специфічністю 70 %, із площею під кривою AUC 0,68 ($p < 0,001$).

Висновки. Високі значення ВЧТ та зниження ВЧПТ пов'язані з виникненням гострого пошкодження нирок у геріатричних хворих після ургентної абдомінальної хірургії. ВЧТ є менш чутливим, але більш специфічним маркером розвитку ГПН, аніж ВЧПТ.

Список літератури

1. Teixeira C., Rosa R., Rodrigues N. et al. Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis. *Crit. Care Res. Pract.* 2014. 2014. 132175. doi: 10.1155/2014/132175.
2. Gameiro J., Fonseca J.A., Neves M. et al. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Ann. Intensive Care.* 2018. Vol. 8. Issue 1. P. 22. doi: 10.1186/s13613-018-0369-7.
3. Buteker M., Dayan A., Tekkeşin A.İ. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery. *Am. J. Surg.* 2014. Vol. 207. Issue 1. P. 53-59. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.04.006.
4. Rewa O., Bagshaw S.M. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014. Vol. 10. Issue 4. P. 193-207. doi: 10.1038/nrneph.2013.282.
5. Talizjn T.B., Tsuda M.S., Tanita M.T. et al. Acute kidney injury and intra-abdominal hypertension in burn patients in intensive care. *Injúria renal aguda e hipertensão intra-abdominal em paciente queimado em terapia intensiva. Revista Brasileira de terapia intensiva.* 2018. Vol. 30. Issue 1. P. 15-20. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20180001>.

УДК 616.75-002.4-071-083.98

Нестеренко О.М., Прокопенко Б.Б., Нікіфорідіс В.П., Климик Н.А.

Донецький національний медичний університет
МОЗ України, м. Лиман, Україна

Некротизуючі інфекції м'яких тканин: принципи діагностики та інтенсивної терапії

Вступ. Некротизуючі інфекції м'яких тканин (НІМТ) — фасціїти, міозити, піоміозити — небезпечна нозологія, що становить велику проблему в хірургії через їх фульмінантний перебіг і високий рівень летальності та вимагає обізнаності лікарів щодо особливостей перебігу, діагностики, хірургічної тактики (ХТ), проти-мікробної та інтенсивної терапії (ІТ) [1, 2].

Мета дослідження — спонукати лікарів до впровадження актуальних міжнародних рекомендацій стосовно діагностики, ІТ, ХТ лікування пацієнтів з НІМТ з урахуванням власного досвіду.

Матеріали та методи. У 5 пацієнтів (чоловіки, 27–32 роки) хірургічних відділень (ХВ) міської лікарні № 1 Краматорська з НІМТ проведено ретроспективний аналіз ІТ за п'ятирічний період (2017–2021 рр.). На етапах лікування аналізували динаміку тяжкості стану — порушень: свідомості (GCS), гемодинаміки, темпу сечовиділення (у мл/кг маси тіла за годину), клінічних (крові, сечі), біохімічних показників, які входять до системи LRINEC — Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis: з клінічного аналізу крові — рівні гемоглобіну (Hb), лейкоцитів (L); креатиніну (Cr), натрію (Na), глюкози (Gl) крові; С-реактивного протеїну (CRP); лактату (Lt) [1, 3], прокальцитоніну (PCT) крові. Мікробіологічні дослідження крові та виділень із ран, дренажів проводили диско-дифузійним та методом серійних розведень (VITEK®2 compact, bioMerieux Inc). ІТ стрептококового синдрому токсичного шоку — Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS), тяжкого сепсису (ТС), септичного шоку (СШ) проводили згідно з Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [2].

Результати. Причинами НІМТ були: інфіковані травми кінцівок та інфікування внаслідок внутрішньо-м'язових ін'єкцій. Усі пацієнти були доставлені до ХВ у тяжкому та у крайній тяжкому стані. При госпіталізації пацієнти були негайно оглянуті хірургом, обстежені. Стартово констатували наступні тренди значень у крові показників LRINEC: L ↑, Na⁺ ↓, Gl ↑, CRP ↑, Lt ↑ та K⁺ ↑, PCT ↑, з подальшим погіршенням на етапах лікування. Терміново (безпосередньо при госпіталізації та в подальшому, на етапах лікування) широко розкривали флегмони та проводили: фасціотомії, фасціонекректомії, додаткове дренивання. Брالی матеріал для мікробіологічних досліджень: гнійно-некротичний детрит із рани; кров із вени на стерильність і тільки після цього негайно призначали емпіричну комбіновану антибактеріальну терапію (АБТ). З крові пацієнтів було висіяно полірезистентний *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA); Gr⁺ анаероб *Peptostreptococcus spp.*, чут-

ливий до іміпенему/циластатину (І/Ц), тобраміцину, цефоперазону (ЦП), цефотаксиму (ЦТ), моксифлоксацину (МФ), піперациліну, кліндаміцину (КМ); стійкий до бензилпеніциліну, ампіциліну/сульбактаму. З ран були висіяні: *β-гемолітичний стрептокок* групи А, чутливий до пеніциліну, ЦТ; *Peptostreptococcus spp.*, чутливий до КМ, ЦТ, ЦП, І/Ц, МФ. Після цього переходили на цілеспрямовану АБТ. У всіх п'яти пацієнтів групи констатовано тяжкий сепсис із синдромом поліорганних порушень: респіраторним дистрес-синдромом; гострим пошкодженням нирок у стадії олігоанурії (Rifle-F Akin-3), парезом кишечника, токсико-гіпоксичною енцефалопатією та розвиненням рефрактерного СШ або STSS. Летальність у групі становила 80 %.

Висновки. Некротизуючі інфекції м'яких тканин потребують швидкої своєчасної діагностики за критеріями системи LRINEC та обов'язкового стартового невідкладного радикального хірургічного лікування з регулярним контролем стану locus morbi та його повторними радикальними санаціями на етапах лікування шляхом широкого розкриття флегмон з додатковим дренажуванням та фасціоанекректоміями. Негайний старт емпіричної протимікробної та комплексної інтенсивної терапії тяжких некротизуючих інфекцій м'яких тканин дає пацієнтам шанс на виживання. Матеріал для мікробіологічних досліджень задля виявлення етіологічного фактора — патогена та його чутливості до АБ слід брати виключно до початку емпіричної протимікробної терапії. Після отримання результатів негайно переходити на цілеспрямовану протимікробну терапію.

Список літератури

1. Urbina T., Razazi K., Ourghanlian C. et al. Antibiotics in Necrotizing Soft Tissue Infections. *Antibiotics*. 2021. 10. 1104. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091104>.
2. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47(11). 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
3. Farah Naaz Kazi, Sharma J.V., Shaurav Ghosh et al. Comparison of LRINEC scoring system with finger test and histopathological examination for necrotizing fasciitis. *The Surgery Journal*. 2022 Jan. 8(1). e1-e7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8763456/>.

Рабощук О.В.

Українська військово-медична академія,
м. Київ, Україна

Свіжа цільна кров як альтернатива компонентній терапії для ресусцитації поранених із масивною крововтратою

Вступ. Крововтрата, що не піддається компресії, незмінно залишається основною причиною загибелі поранених у всіх війнах та військових конфліктах. Саме стратегії раціональної інфузійно-трансфузійної терапії відводиться ключова роль серед заходів зі стабілізації поранених із геморагічним шоком. Зазначена

стратегія полягає у максимально ранній трансфузії крові та/або її компонентів пораненому з масивною крововтратою. Трансфузія компонентів крові до сьогодні залишається основним та найбільш доступним в Україні варіантом ресусцитації поранених із масивною крововтратою. Застосування компонентної терапії для корекції гострої крововтрати легкого та середнього ступеня дозволяє запобігти ускладненням, що пов'язані з переливанням цільної крові, проте призводить до посилення коагулопатії за умови масивної гемотрансфузії. Видання Наказу МОЗ України № 1192 від 11.07.2022 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Надання медичної допомоги постраждалим з геморагічним шоком на догоспітальному та госпітальному етапах при травмі» [12] стало нормативно-правовим підґрунтям для використання свіжої цільної крові, яке до цього було юридично не врегульованим в Україні. Тому питання оптимального трансфузійного середовища для лікування масивної крововтрати залишається відкритим.

Мета роботи — проаналізувати ефективність та безпечність трансфузії свіжої цільної крові для ресусцитації поранених із масивною крововтратою.

Матеріали та методи. Виконано ретроспективне дослідження, до якого ввійшли 26 поранених, що були прооперовані на базі ВМГ з приводу вогнепальних ізолюваних проникних поранень черевної порожнини з травня по липень 2022 р. Усі пацієнти чоловічої статі віком від 22 до 48 років (37 ± 8). Поранені були прооперовані в умовах загальної багатокомпонентної анестезії з інтубацією трахеї та ШВЛ. Для оцінки стану гемодинаміки поранених здійснювали моніторинг частоти серцевих скорочень (ЧСС), пульсоксиметрії (SpO_2), індексу периферичної перфузії (ІПП), центрального венозного тиску (ЦВТ), неінвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ), реєстрацію ЕКГ, оцінку потреби в симпатоміметиках. Час капілярного наповнення та погодинний діурез слугували маркерами тканинної перфузії. З лабораторних показників визначали рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, тромбоцитів, гематокрит. Також аналізували час початку трансфузії крові та/або її компонентів, загальний об'єм препаратів, використаних для інфузійно-трансфузійної терапії, та їх співвідношення. Статистичний аналіз отриманих даних здійснювався за допомогою прикладних програм Excel та Statistica.

Результати. Загальний об'єм використаних кристалолідів у 1-й групі (свіжа цільна кров — СЦК) був нижчим порівняно з 2-ю групою (компонентна трансфузійна терапія — КТТ) (3427 ± 620 — СЦК, 2025 ± 897 мл — КТТ, $p < 0,05$). Встановлено, що максимальне зниження показників гемодинаміки у поранених із геморагічним шоком під час ургентних лапаротомій спостерігалось після розтину парієтальної очеревини, що пояснюється втратою рефлекторного підвищення АТ після зниження внутрішньочеревного тиску. Так, у 1-й групі АТ сист. становив $83,2 \pm 16,5$ мм рт.ст., АТ діаст. — $51,4 \pm 12,6$ мм рт.ст., САТ — $62,0 \pm 13,8$ мм рт.ст. У 2-й групі АТ сист. становив $85,8 \pm 14,7$ мм рт.ст., АТ діаст. — $63,8 \pm 10,1$ мм рт.ст., САТ — $71,1 \pm 11,6$ мм рт.ст. З'ясовано, що піс-

ля оперативного втручання спостерігається допустиме для поранених із проникним пораненням черевної порожнини зниження показників еритроцитів і гемоглобіну, яке можна пояснити періопераційною крововтратою та гемодилуційним ефектом інфузійної терапії. У 1-й групі післяопераційний рівень гемоглобіну становив $85,0 \pm 20,3$ г/л, кількість еритроцитів — $2,9 \pm 0,7 \times 10^{12}$ /л. У 2-й групі вищезазначені показники дорівнювали $79,6 \pm 9,6$ г/л та $2,7 \pm 0,7 \times 10^{12}$ /л відповідно. Аналіз показників гемостазу показав, що у 2-й групі кількість тромбоцитів на 8-му годину після оперативного втручання була нижчою за вихідний рівень ($184 \pm 36 \times 10^9$ /л — вихідний рівень, $105 \pm 55 \times 10^9$ /л — після оперативного втручання, $p < 0,05$), у 1-й групі вихідний та післяопераційний рівень тромбоцитів не відрізнялися ($179 \pm 58 \times 10^9$ /л та $163 \pm 44 \times 10^9$ /л, $p < 0,05$).

Висновки. Трансфузія препаратів крові є ключовим елементом в анестезіологічному забезпеченні поранених із геморагічним шоком. Прийняття рішення про використання конкретного трансфузійного середовища повинно базуватися на оцінці тяжкості травм пораненого, прогнозованого об'єму гемотрансфузії та ризику розвитку коагулопатії. Застосування компонентної терапії для корекції масивної крововтрати може призводити до посилення коагулопатії. Використання свіжої цільної крові є ефективним заходом для корекції порушень гемостазу, обумовлених масивною крововтратою при бойовій травмі. Максимально наближений до фізіологічного склад свіжої цільної крові обґрунтовує її застосування для запобігання та лікування коагулопатії на тлі масивної крововтрати. Застосування свіжої цільної крові для лікування геморагічного шоку дозволяє знизити інтраопераційну потребу у кристалоїдах, забезпечує стабільні показники гемодинаміки та запобігає розвитку тромбоцитопенії.

Список літератури

1. Deaton T.G., Auten J.D., Betzold R., Butler F.K. Jr, Byrne T., Cap A.P., Donham B. et al. Fluid Resuscitation in Tactical Combat Casualty Care. TCCC Guidelines Change 21-01. 4 November 2021. *J. Spec. Oper. Med.* 2021 Winter. 21(4). 126-137. doi: 10.55460/JYLU-4OZ8. PMID: 34969143.
2. Mizobata Y. Damage control resuscitation: a practical approach for severely hemorrhagic patients and its effects on trauma surgery. *J. Intensive Care.* 2017. 5. 4. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0197-5>.
3. Niles S.E., McLaughlin D.F. et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J. Trauma.* 2008. 64. 1459-1463.
4. Kushimoto S., Kudo D. & Kawazoe Y. Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. *J. Intensive Care.* 2017. 5. 6. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0196-6>.
5. Vernon T., Morgan M., Morrison C. Bad blood: A coagulopathy associated with trauma and massive transfusion review. *Acute Med. Surg.* 2019. Mar 27. 6(3). 215-222. doi: 10.1002/ams2.402. PMID: 31304022; PMCID: PMC6603326.
6. Marshall Bahr, Andrew P. Cap, Devin Dishong, Mark H. Yazer. Practical Considerations for a Military Whole Blood Program. *Military Medicine.* Vol. 185. Issue 7-8. July-August 2020. P. e1032-e1038. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz466>.

7. Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W., Beekley A.C., Holcomb J.B. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J. Trauma.* 2009 Apr. 66(4 Suppl). S69-76. doi: 10.1097/TA.0b013e31819d85fb. PMID: 19359973; PMCID: PMC3126655.

8. Neal M.D., Hoffman M.K., Cuschieri J., Minei J.P., Maier R.V., Harbrecht B.G. et al. Crystalloid to packed red blood cell transfusion ratio in the massively transfused patient: when a little goes a long way. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012 Apr. 72(4). 892-8. doi: 10.1097/TA.0b013e31823d84a7. PMID: 22491601; PMCID: PMC3347772.

9. Duchesne J.C., Heaney J., Guidry C., McSwain N. Jr, Meade P., Cohen M. et al. Diluting the benefits of hemostatic resuscitation: a multi-institutional analysis. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013 Jul. 75(1). 76-82. doi: 10.1097/TA.0b013e3182987df3. PMID: 23778442.

10. Ley E.J., Clond M.A., Srour M.K., Barnajian M., Mirocha J., Margulies D.R., Salim A. Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients. *J. Trauma.* 2011 Feb. 70(2). 398-400. doi: 10.1097/TA.0b013e318208f99b. PMID: 21307740.

11. James D., Pennardt A.M. *Trauma Care Principles.* 2022 Apr 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan. PMID: 31613537.

12. Наказ МОЗ України № 1192 від 11.07.2022 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Надання медичної допомоги постраждалим з геморагічним шоком на догоспітальному та госпітальному етапах при травмі».

13. Наказ МОЗ України № 418 від 05.03.2022 «Про затвердження Методичних рекомендацій щодо застосування протоколу масивної трансфузії компонентів крові постраждалим на етапах евакуації».

14. Spinella P.C., Cap A.P. Whole blood: back to the future. *Curr. Opin. Hematol.* 2016 Nov. 23(6). 536-542. doi: 10.1097/MOH.000000000000284. PMID: 27607444.

УДК 616-006-089.163:612.017]-053.2

Снісарь В.І.¹, Миронов Д.В.¹,
Бондаренко Я.С.²

¹ Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна

² Дніпровський національний університет
імені Олеся Гончара, м. Дніпро, Україна

Імунологічні особливості в передопераційному періоді у дітей з онкологічною патологією

Вступ. Діти, хворі на рак, піддаються безлічі операцій і процедур, тому знання всіх особливостей дитячого організму перед анестезією будуть визначати їх інтраопераційну стабільність та мінімізувати можливі ускладнення. Анестезіологічна допомога немовлятам і дітям з онкологією вимагає підвищеної уваги до фізіологічних змін, що відбуваються внаслідок їх захворювання та лікування [1, 2]. У дітей, хворих на рак, біомедіатори запалення, цитокіни можуть утворюватися за допомогою активації нейтрофілів та інших імунних клітин [3]. У короткостроковій перспективі це спонукає імунну систему захищати організм від трав-

Таблиця 1. Вихідний стан рівня кортизолу, інтерлейкінів та С-реактивного білка в обстежених дітей

Імунологічний показник крові	Група дітей з онкологічною патологією (середнє значення та стандартне відхилення)	Група дітей з травматологічною патологією (середнє значення та стандартне відхилення)	Вірогідність між групами (р)
Рівень кортизолу плазми (нмоль/л)	114,58 ± 33,68	96,68 ± 22,27	0,0616
Рівень цитокіну ІЛ-6 (пг/мл)	3,04 ± 0,98	2,17 ± 0,88	1,44 × 10 ⁻³
Рівень TNF (пг/мл)	26,55 ± 8,60	8,56 ± 2,93	5,88 × 10 ⁻¹⁰
СРБ (мг/л)	17,75 ± 17,83	6,73 ± 1,98	8,20 × 10 ⁻⁷

ми, що насувається, але в довгостроковій перспективі може сприяти зниженню імунної функції, погіршенню загоєння тканин і хронічному запаленню, а також фізіологічним і психологічним порушенням [4]. Це потребує іншого періопераційного підходу, ніж у дітей з неонкологічною патологією.

Мета дослідження — оцінити вихідний стан стресової реакції та запальної відповіді у дітей з онкологічною патологією у передопераційному періоді.

Матеріали та методи. Нами було обстежено 49 дітей з онкологічною патологією віком 9,02 ± 6,05 року, які надійшли на лікування до КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» у період 2019–2021 рр. Для порівняння досліджуваних показників додатково було обстежено групу дітей, яким планувалося оперативне лікування з приводу травматологічної патології. Це були також 49 дітей подібного до першої групи віку. Визначався рівень кортизолу, С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкінів (ІЛ-6, TNF). Порівняння показників проводилося на початку лікування за допомогою критерію Манна — Уїтні. Відмінності вважаються вірогідно значущими при $p < 0,05$.

Результати. У передопераційному періоді важливо визначити рівень вираженості стресу, а також те, чи не є цей стан наслідком фізіологічних змін у результаті пухлинного процесу. Зростаюча кількість досліджень встановила, що прозапальні цитокіни, як-от інтерлейкін-6 (ІЛ-6), мають системні ефекти, що виходить далеко за рамки канонічної імунної відповіді. Цей імуномодулятор може викликати ряд психічних і тривожних розладів [5]. Перевищення рівня ІЛ-6 у дітей з онкологічними захворюваннями може свідчити про психоемоційний стрес, що підтверджується й викидом кортизолу (табл. 1).

Підвищення фактора некрозу пухлини (TNF) при онкологічних захворюваннях описується багатьма авторами [6, 7]. Пацієнти з раком зазнають унікальних запальних змін, вторинних відносно їхнього захворювання та супутнього лікування. Запальні зміни на тлі хвороби пов'язані з порушенням регуляції цитокінів, що, у свою чергу, може призводити до депресивних симптомів [7]. Наявність хронічного запалення підтверджується і отриманими даними, де у дітей з онкологічними захворюваннями рівень TNF та СРБ був у 2–3 рази вищим, ніж у групі порівняння.

Висновки. При плануванні майбутнього режиму анестезії в онкохворих дітей лікар-анестезіолог пови-

нен звертати особливу увагу на вихідний стан пацієнтів з боку стресової реакції та запальної відповіді для подальшої безпеки цієї анестезії.

Список літератури

1. Angheliescu D.L., Burgoyne L.L., Liu W. et al. Safe anesthesia for radiotherapy in pediatric oncology: St. Jude Children's Research Hospital Experience. 2004–2006. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. 71(2). 491–7.
2. Latham G.J., Greenberg R.S. Anesthetic considerations for the pediatric oncology patient—part 1: a review of antitumor therapy. *Pediatr. Anaesth.* 2010. 20(4). 295–304.
3. Gleeson M., Bishop N., Walsh N. *Exercise Immunology*. Routledge. London, UK. 2013.
4. Dhabhar F.S. Effects of stress on immune function: The good, the bad, and the beautiful. *Immunol. Res.* 2014. 58. 193–210.
5. Linda L. Carpenter, Cyrena E. Gawuga, Audrey R. Tyrka, Janet K. Lee, George M. Anderson, and Lawrence H. Price. Association between Plasma IL-6 Response to Acute Stress and Early-Life Adversity in Healthy Adults. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Dec. 35(13). 2617–2623.
6. Daniel A. Morgenstern, John Anderson. Inflammation: what role in pediatric cancer. *Pediatr. Blood Cancer*. 2012 May. 58(5). 659–64.
7. Gaya Narendran, Lianne Tomfohr, Fiona Schulte. Inflammatory cytokines and depression in children with cancer. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2018 Feb. 35(1). 11–19.

Сорока А.О., Рабоцук О.В.

Українська військово-медична академія,
м. Київ, Україна

Гемосорбція як доповнення до замісної ниркової терапії при лікуванні військовослужбовців з вогнепальними поєднаними пораненнями та сепсисом

Вступ. Основною причиною смертності серед військовослужбовців на сьогодні є вогнепальні поєднані поранення, що посідають одне з провідних місць у структурі бойової травми. Поліорганна недостатність, SIRS та сепсис — одні з частих ускладнень поєднаних вогнепальних поранень, вони супроводжуються виділенням значної кількості цитокінів та інших прозапальних медіаторів. Гемосорбція при замісній нирковій терапії є ефективним компонентом лікування септичних

станів, однак її застосування при інтенсивній терапії поєднаних вогнепальних поранень потребує додаткового вивчення.

Мета роботи — дослідити ефективність проведення гемосорбції з використанням фільтра CytoSorb при проведенні замісної ниркової терапії у пацієнтів з вогнепальними поєднаними пораненнями та сепсисом.

Матеріали та методи. Проведено аналіз історій хвороб і виконано проспективне дослідження 42 військовослужбовців із вогнепальними поєднаними пораненнями та сепсисом, які отримували лікування на базі клініки анестезіології, реанімації, інтенсивної терапії та детоксикації ВМКЦ Північного регіону. Усі пацієнти потребували замісної ниркової терапії, що проводилася апаратом Fresenius Medical Care MultiFiltrate у режимах CVVHDF та CVVHD. Поранені розподілені на дві групи: пацієнти 1-ї групи ($n = 18$) отримували замісну ниркову терапію з додатковим використанням адсорберу Cytosorb, тоді як пацієнтам 2-ї групи ($n = 24$) проводилася замісна ниркова терапія без гемосорбції. Проаналізовано динаміку лабораторних показників: С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 та прокальцитоніну на 1-шу, 3-тю та 5-ту добу лікування; проведено порівняння дозувань симпатоміметиків і показників летальності.

Результати. Згідно з результатами дослідження відмічено зниження рівня С-реактивного протеїну (СРП) у 1-й групі порівняно з 2-ю: у першу добу лікування рівень СРП становив $231,43 \pm 21,30$ мг/л у 1-й групі, $209,35 \pm 18,30$ мг/л у 2-й групі ($p > 0,05$), на третю добу — $100,67 \pm 16,00$ мг/л та $154,38$ мг/л у 1-й та 2-й групах відповідно ($p < 0,05$), на п'ятий день лікування — $71,64 \pm 31,20$ мг/л та $153,61 \pm 31,98$ мг/л у 1-й та 2-й групах відповідно ($p < 0,05$). Встановлено, що показники інтерлейкіну-6 (IL-6) були значно нижчими у пацієнтів 1-ї групи порівняно з 2-ю групою: у першу добу значення IL-6 становили $1676,23 \pm 119,40$ pg/ml у 1-й групі та $1747,23 \pm 211,81$ pg/ml у 2-й групі ($p > 0,05$), на третю добу — $368,79 \pm 70,52$ pg/ml та $1182,21 \pm 159,70$ pg/ml у 1-й та 2-й групах відповідно ($p < 0,05$), на п'яту добу лікування були отримані наступні значення: $70,26 \pm 34,69$ pg/ml у 1-й групі та $844,29 \pm 163,45$ pg/ml у 2-й групі ($p < 0,05$). Найважливішою статистично значущою різницею між групами за рівнями прокальцитоніну (PCT): на першу добу PCT становив $102,77 \pm 23,40$ ng/ml у 1-й групі та $98,43 \pm 29,72$ ng/ml у 2-й групі ($p > 0,05$), на третю добу рівень PCT становив $17,73 \pm 11,02$ ng/ml та $79,87 \pm 25,84$ ng/ml у 1-й та 2-й групі відповідно ($p < 0,05$), на п'яту добу отримано такі значення PCT: $1,40 \pm 1,21$ ng/ml у 1-й групі та $49,97 \pm 5,31$ ng/ml у 2-й групі ($p < 0,05$). Для підтримки гемодинаміки застосовувалися значно менші дози норадреналіну серед пацієнтів 1-ї групи порівняно з 2-ю групою, середня доза норадреналіну становила $0,47 \pm 0,17$ мкг/кг/год у 1-й групі та $1,14 \pm 0,87$ мкг/кг/год у 2-й групі ($p < 0,05$). За результатами дослідження, наявна різниця між показниками летальності за час перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ($p < 0,05$): у 1-й групі летальність становила 49 %, тоді як у 2-й групі показник летальності був 67 %.

Висновки. 1. Виявлено, що при застосуванні гемосорбції як доповнення до замісної ниркової терапії знижувався рівень С-реактивного протеїну, прокальцитоніну та інтерлейкіну-6 ($p < 0,05$). 2. У пацієнтів, яким застосовувалася гемосорбція, використовувалися значно менші дози норадреналіну ($0,47 \pm 0,17$ мкг/кг/год у 1-й групі та $1,14 \pm 0,87$ мкг/кг/год у 2-й групі ($p < 0,05$), також знижувалися показники летальності у відділенні інтенсивної терапії. 3. Зважаючи на отримані результати, можна дійти висновку, що застосування замісної ниркової терапії в комбінації з гемосорбцією із використанням фільтра CytoSorb знижує рівень прозапальних цитокінів, дозування симпатоміметиків та зменшує летальність, отже, є ефективним при лікуванні пацієнтів з вогнепальними поєднаними пораненнями та сепсисом.

Список літератури

1. Rugg C., Klose R., Hornung R., Innerhofer N., Bachler M., Schmid S., Fries D., Ströhle M. Hemoadsorption with CytoSorb in Septic Shock Reduces Catecholamine Requirements and In-Hospital Mortality: A Single-Center Retrospective 'Genetic' Matched Analysis. *Biomedicines*. 2020. 8(12). 539.
2. Ricci Z., Romagnoli S., Reis T., Bellomo R., Ronco C. Hemoperfusion in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2022.
3. Laura Evans, Andrew Rhodes, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock. 2021.

Ухач Ю.Д., Мисак М.Д.
Українська військово-медична академія,
м. Київ, Україна

Оцінка крововтрати у постраждалих із проникною черепно-мозковою травмою під час підготовки до аеромедичної евакуації

Вступ. За останні десятиліття бойова смертність впала до історично низького рівня, вдосконалення військової медицини призвело до збільшення кількості пацієнтів і тяжкості їхніх поранень, які підлягають лікуванню. Геморагічний шок є основною причиною смертності серед військовослужбовців, якій можна було б запобігти. Щоб уникнути цієї події, необхідно вжити заходів, спрямованих на раннє розпізнавання шоку для лікування та стабілізації стану постраждалих. Однак його первинна ідентифікація залишається проблемою як на етапах надання кваліфікованої медичної допомоги, так і поза ними, що може призвести до поганої діагностики та неналежної підготовки постраждалих для проведення аеромедичної евакуації.

Мета роботи — оцінити ступінь крововтрати у постраждалих військовослужбовців із проникною черепно-мозковою травмою на етапі підготовки до аеромедичної евакуації з мобільного шпиталю та порівняти показники з такими у групі постраждалих із мінно-вибуховими торакоабдомінальними пораненнями.

Матеріали та методи. У дослідженні ретроспективно за 3 роки (2016–2019) проаналізовано медичні карти 125 постраждалих, яким проводилася аеромедична евакуація гелікоптерами з польових шпиталів для переведення на етап спеціалізованої медичної допомоги. Постраждалих із бойовою травмою було розподілено на три групи. До першої ввійшли пацієнти з проникними черепно-мозковими пораненнями — 40 осіб. До другої групи ввійшли пацієнти з поєднаними проникними пораненнями голови та торакоабдомінальними травмами — 30 осіб. До третьої групи ввійшли пацієнти з мінно-вибуховими торакоабдомінальними пораненнями — 55 осіб. Ступінь шоку у постраждалих було визначено за допомогою методу арифметичного розрахунку шокowego індексу (ШІ) Альговера та за даними лабораторних досліджень.

Результати. Встановлено, що середнє значення гемоглобіну під час надходження до мобільного шпиталю у поранених із проникними черепно-мозковими травмами становило 123 ± 16 г/л, із поєднаними проникними пораненнями голови та торакоабдомінальними пораненнями — 102 ± 17 г/л, із мінно-вибуховими торакоабдомінальними пораненнями — 102 ± 24 г/л. Кількість еритроцитів у досліджуваних групах становила: у першій групі — $4,0 \pm 0,5 \times 10^{12}$ /л, у другій групі — $3,38 \pm 0,50 \times 10^{12}$ /л, у третій групі — $3,28 \pm 0,73 \times 10^{12}$ /л. Частота серцевих скорочень на момент надходження до мобільного шпиталю у поранених із проникними черепно-мозковими травмами становила 84 ± 11 уд/хв, із поєднаними проникними пораненнями голови та торакоабдомінальними пораненнями — 93 ± 9 уд/хв, із мінно-вибуховими торакоабдомінальними пораненнями — 96 ± 14 уд/хв. Показники середнього артеріального тиску (САТ) становили: у першій групі — 88 ± 11 мм рт.ст., у другій групі — 80 ± 11 мм рт.ст., у третій групі — 80 ± 15 мм рт.ст. Під час розрахунку ШІ встановлено: у постраждалих 1-ї групи він становив $0,76 \pm 0,18$, що відповідало об'єму крововтрати приблизно 10–15 % від ОЦК; у поранених із поєднаними проникними пошкодженнями голови та торакоабдомінальними травмами — $0,93 \pm 0,24$ (20–25 % від ОЦК); із мінно-вибуховими торакоабдомінальними пораненнями — $0,97 \pm 0,33$ (10–15 % від ОЦК).

Висновки. У результаті проведеного дослідження встановлено, що у групі поранених із проникними черепно-мозковими пораненнями об'єми крововтрати були вірогідно нижчими ($p < 0,05$), ніж у групах постраждалих із торакоабдомінальними пораненнями. Водночас у групі пацієнтів із поєднаними проникними пораненнями голови та торакоабдомінальними пораненнями спостерігалася крововтрата в об'ємі приблизно 20–25% від ОЦК, а САТ становив 80 ± 11 мм рт.ст., що необхідно враховувати під час проведення заходів зі стабілізації з метою швидкого переведення на етап надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги.

Список літератури

1. Soares S.P.C. et al. Shock index and its Variations for blood Loss assessment in polytrauma. *Arch. Surg. Clin. Case Rep.* 2022. 5. 167. 2689-0526.

2. Al Jalbout N., Balhara K.S., Hamade B. et al Shock index as a predictor of hospital admission and inpatient mortality in a US national database of emergency departments. *Emergency Medicine Journal.* 2019. 36. 293-297.

3. Althunayyan S.M. Shock Index as a Predictor of Post-Intubation Hypotension and Cardiac Arrest; A Review of the Current Evidence. *Bull. Emerg. Trauma.* 2019 Jan. 7(1). 21-27. doi: 10.29252/beat-070103. PMID: 30719462; PMCID: PMC6360014.

4. Campos-Serra A., Montmany-Vioque S., Rebasá-Cladera P., Llaquet-Bayo H., Gràcia-Roman R., Colom-Gordillo A. et al. Aplicación del Shock Index como predictor de sangrado en el paciente politraumático. *Cir. Esp.* 2018. 96. 494-500.

5. Ковальчук Л.Я. та ін. Анестезіологія, реанімація та інтенсивна терапія невідкладних станів: навч. Посібник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. С. 110-113.

УДК 612.12-008.331-06:616]-089

Юцак Т.М., Тхоревський О.В., Ремень І.І.
Українська військово-медична академія,
м. Київ, Україна

Профілактика гіперметаболічного синдрому у поранених в кінцівки шляхом налагодження адекватної нутритивної підтримки

Вступ. Першочерговим заходом з корекції синдрому гіперметаболізму у поранених є усунення чинників його розвитку: всмоктування продуктів некрозу тканин, інфекції, гіповолемії, гіпоксії. Та важливим чинником профілактики, згідно з рекомендаціями ESPEN, є налагодження адекватної нутритивної підтримки шляхом забезпечення адекватної кількості нутритивних речовин і калоражу на рівні 25 ккал/кг для задоволення добової потреби у нутрієнтах 4–5 г/кг глюкози, 1–2 г/кг ліпідів, 1,5–2 г/кг білків. Від зондового годування пацієнтів можна відмовитися, якщо з'являється реальна можливість природної аліментації хворих на рівні основного обміну (20–25 ккал/кг).

Мета роботи — проаналізувати нутритивну підтримку у поранених в кінцівки згідно з рекомендаціями ESPEN для профілактики розвитку синдрому гіперметаболізму. У нашій клініці запроваджено, що при тяжких поєднаних ушкодженнях під час надходження поранених із порушенням можливості споживання рідини природним чином оцінюють стан моторно-евакуаторної функції шлунка, встановлюють назогастральний зонд. Починають проведення ранньої активної регідратації хімусоподібними електролітними розчинами (стерофундин або Рингера). Це сприяє не лише збереженню пропульсивної активності страєroduоденальної ділянки (запобігання висхідній тонкокишковій мікробній контамінації), але й більш ранній стабілізації гемодинаміки без ризику гіпергідратації (гомеостазуюча функція тонкої кишки).

Матеріали та методи. Проаналізовано лікування 18 хворих із тяжкими пораненнями в кінцівки, яким надавалася медична допомога з профілактики та корекції синдрому гіперметаболізму задля поліпшення

результату лікування, у подальшому — зменшення інвалідизації військовослужбовців. Відзначалося, що забезпечення основними нутрієнтами відбувалося в повному обсязі в усіх хворих, а при аналізі забезпечення калоражу відмічалось надходження в межах 15–20 ккал/кг. Тому для адекватного калоражу до інтенсивної терапії додавали 20% розчини глюкози та розчини амінокислот типу Аміносол Нео із властивостями цитопротекції й антиоксиданта. Згідно з рекомендаціями ESPEN, пораненим рекомендували передопераційне вуглеводне навантаження (за 3 години до оперативного втручання теплий солодкий чай), а в деяких випадках (за відсутності можливості пити до оперативного втручання або суворої заборони) використовували внутрішньовенне введення 200 мл 20% глюкози. При частоті серцевих скорочень більше ніж 95 за хвилину додавали до лікування 1 таблетку пропанолу як додатковий засіб антикатаболічної терапії у пацієнтів з травматичною хворобою. Проводили моніторинг вітальних функцій, біохімічний моніторинг (креатинін, сечовина, глюкоза крові), виконували загальний аналіз крові (лейкоцити, лімфоцити, лейкоцитарний індекс), вимірювали температуру тіла.

Результати. Завдяки збалансованій нутритивній підтримці та забезпеченню калоражу на рівні 25 ккал/кг (перша доба — 50 %, друга та третя — поступове досягнення необхідного рівня) вдалося досягти профілактики гіперметаболічного синдрому, відсутності гектичної температури. Кількість лімфоцитів у поранених зменшувалася на 2-гу — 3-тю добу до $1,03 \pm 0,15$ в 1 л, а на 7-му — 9-ту добу збільшувалася до $1,45 \pm 0,30$ в 1 л, у подальшому показники утримувалися на задовільному рівні. Показником, який відображає імунний статус, є лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ). За даними аналізу динаміки ЛІІ спостерігали його збільшення у хворих протягом перших 3–5 діб — він становив 4–9 од., що суттєво перевищувало межі норми. Протягом 10 діб цей показник був підвищений. Починаючи з 14-ї доби повертався в межі норми. На 2-гу — 3-тю добу відмічалася нормалізація рівня креатиніну та сечовини, на 4–5-ту спостерігалася нормалізація рівня лейкоцитів. Рівень маси тіла та лімфоцитів залишався в нормі впродовж усього періоду лікування, що підтверджувало якісну нутритивну підтримку.

Висновки. Забезпечення добової потреби нутрієнтів з підтримкою калоражу на рівні 25 ккал/кг ідеальної маси — запорука профілактики гіперметаболічного синдрому. З нашого досвіду, переважна більшість медичних ресурсів є доступною на різних рівнях надання медичної допомоги, тому запровадження заходів щодо корекції синдрому гіперметаболізму у постраждалих, які отримали бойову травму, не призведе до значних додаткових витрат, але сприятиме поліпшенню результатів лікування, надалі — зменшенню інвалідизації військовослужбовців. Комплексне лікування та профілактика гіперметаболічного синдрому, що включає ентеральну нутритивну підтримку, β -блокатори, приводили до зменшення частоти серцевих скорочень та частоти дихання, сприяли зростанню значень альбуміну та загального білка.

УДК 616.94-053.2/5-008-07-08-037.72

Ячник І.М., Карпенко Н.П., Іванов Я.Г.,
Декет М.М., Метленко О.В.,
Маркін Є.Л., Іськов А.П.

Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
Національна дитяча спеціалізована лікарня
«ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Використання спеціалізованих сумішей у відділенні інтенсивної терапії та хірургії

Вступ. Ефективна асистенція та протекція вигодування недоношених дітей є запорукою їх успішного виходжування й однією із пріоритетних задач в неонатології, дитячій хірургії і анестезіології. Це рішення, що дозволяє запобігти різним ускладненням, які можуть виникнути при неадекватній нутритивній підтримці в умовах стаціонарного лікування (некротизуючий ентероколіт, постнатальна гіпотрофія, остеопенія), і знизити ризик інвалідизації та смертності серед недоношених дітей. Важливими також є термін початку, об'єм, темп нарощування ентерального харчування та способи його введення. Одним із головних аспектів успішного харчового страхування недоношених новонароджених є вибір якісного, ефективного, безпечного ентерального субстрату. Сприйняття продукту харчування повинно полягати в забезпеченні задовільної переносимості та, звісно, запобіганні некротизуючому ентероколіту, забезпеченні темпів фізичного розвитку і складу тканин тіла, що наближаються до значень нормально розвинутого плода, при нормальній концентрації нутрієнтів у крові та тканинах, включно з незамінними амінокислотами, кальцієм і фосфором.

Мега дослідження — довести ефективність призначення ранньої ентеральної підтримки глибоко недоношеним дітям із запобіганням відомим ускладненням (некротизуючий ентероколіт, нутритивна недостатність тощо) та проаналізувати основні потрібні компоненти ентерального харчування.

Матеріали та методи. Визначення термінів за Американською асоціацією педіатрії (2004 р.): гестаційний вік (повні тижні) — це час, що минув між 1-м днем останньої менструації та днем пологів. Якщо вагітність була ініційована за допомогою репродуктивних технологій, гестаційний вік розраховується шляхом додавання 2 тижнів до постконцептуального віку. Хронологічний вік (дні, тижні, місяці або роки): час, що минув після народження. Постменструальний вік (тижні): гестаційний вік плюс хронологічний вік. Скоригований вік (тижні та місяці): хронологічний вік мінус кількість тижнів між пологамі і 40 тижнями гестації; термін повинен використовуватися лише для дітей до 3 років, які були народжені передчасно. Вибір стартового й основного ентерального продукту для недоношених дітей — це дискусійне і до кінця не вирішене питання. Як показує практика, вибір ентерального субстрату для недоноше-

ної дитини у стаціонарах в першу чергу визначається стурбованістю через низьку переносимість харчування, обумовлену незрілістю шлунково-кишкового тракту, та високий ризик розвитку некротизуючого ентероколіту. Дійсно, для глибоко недоношених дітей інтолерантність харчування, яке характеризується зригуванням, великим об'ємом залишкового вмісту шлунка, здуттям живота та закрепами, — загально поширене явище, особливо протягом перших тижнів життя. Материнському молоку надають перевагу як стартовому продукту, що було продемонстровано рядом робіт, які доводили, що вигодовування грудним молоком асоціюється з меншою частотою непереносимості харчування, особливо у дітей з екстремально низькою та дуже низькою масою тіла, та запобігає розвитку некротизуючого ентероколіту [1, 2]. Консенсус щодо адекватного раннього розвитку — це більш швидкий набір маси тіла та збільшення окружності голови у дітей з дуже низькою масою тіла при народженні. Це приводить до: зменшення числа випадків дитячого церебрального паралічу (ДЦП), кількості дітей з низьким балом за шкалою Бейлі та неврологічною патологією, а також сприяє зменшенню потреби у повторній госпіталізації [3].

За рекомендаціями Американської асоціації педіатрії (2004 р.), мета нутритивної підтримки у малюків із дуже низькою масою тіла (ДНМТ) при народженні — запобігти позаутробному відставанню у зрості, яке асоціюється з несприятливим нейрокогнітивним розвитком. Поглянемо на термінологію недоношеної дитини: недоношена дитина (НД) — це менше ніж 37 тижнів гестації; низька маса тіла при народженні (НМТ) — менше ніж 2500 г; дуже низька маса тіла (ДНМТ) — менше ніж 1500 г; екстремально низька маса тіла (ЕНМТ) — менше ніж 1000 г. Також нагадаємо, що для недоношеної дитини з масою тіла 1200–1800 г енергія становить до 120 ккал/кг маси тіла за добу, а білка повинно бути до 3,5 г/кг за добу, і не забуваємо про кальцій, який дитина повинна отримувати до 185 мг/кг за добу. Утім, грудне молоко не покриває потреби недоношеної дитини повністю: білка (г/100 ккал) необхідно 2,54, а в грудному молоці його лише 1,16; кальцію (мг/100 ккал) необхідно 132, а в грудному молоці його міститься 43; натрію (мг/100 ккал) необхідно 2,3, а в грудному молоці його 0,8 [4, 5]. За даними ESPGHAN 2010 р., щодо кількості білка для недоношених дітей є рекомендований діапазон: до 3,5–4,5 г/кг/добу, рекомендованим джерелом перорального вживання повинно бути збагачене грудне молоко або суміш для недоношених (вміст цільного білка 2,2–2,4 г/100 мл) в об'ємі 150–180 мл/кг/добу [6]. Зі збільшенням маси тіла потреба в білку зменшується, а потреба в калоріях збільшується. Наприклад, у дітей з масою тіла 500–700 г потреба в білку становить 4 г/кг/добу, енергія — 105 ккал/добу, білок — 3,8 г/100 ккал/добу, а у дітей з досягненням маси тіла 1800–2200 г білок становить 3,4 г/кг/добу, енергія — 131 ккал/добу, білок — 2,6 г/100 ккал/добу [7, 8]. Сучасні тенденції за даними ESPGHAN 2010 р. такі: 1. Ранній початок повного парентерального харчування (глюкоза, амінокислоти, жирова емульсія, вітаміни). 2. Ранній початок трофічного харчування. 3. Поступовий перехід на енте-

ральне харчування. 4. Більше білка, амінокислот. 5. Переваги використання цільного білка для ентєрального харчування. Помилки й омана при вигодовуванні недоношених дітей: це необґрунтована відмова від грудного вигодовування; необґрунтоване використання продуктів з неадекватним нутритивним складом (гідролізати, суміші для доношених дітей, безлактозні суміші) для корекції функціональних порушень; подовжене використання одного продукту без дотримання принципів етапності вигодовування. На практиці це виглядає так: недоношена дитина після народження перебуває у відділенні інтенсивної терапії або хірургії новонароджених (якщо є вроджена хірургічна вада), на цьому етапі дитина обов'язково отримує повне парентеральне харчування, паралельно налагоджується введення грудного молока (збагаченого) та рідкої суміші для недоношених, але не більше ніж 20 мл/кг. У разі готовності дитини до переведення на другий етап виходжування у відділенні недоношених поступово зменшують введення парентерального харчування та збільшують трофічне харчування, це 24–36-й тиждень постконцептуального віку (ПКВ). І при досягненні 36–40 тижнів ПКВ та набору маси тіла до 1800 г дитину готують на виписку та додають до грудного збагаченого молока суху суміш для недоношених дітей, в ній буде знижено кількість білка до 1,9–2,0 г/100 мл, згідно з сучасними рекомендаціями, і це здешевить годування недоношеної дитини. При досягненні 6–9 місяців скорегованого віку до грудного молока (вже не збагаченого) долучають суміш для доношених дітей, зі зменшенням білка до 1,4–1,5 г/100 мл.

Висновки. Таким чином, рутинне використання сумішей, до складу яких входить високогідролізований білок, для вигодовування недоношених дітей не рекомендується, а використовують такі суміші при хірургічних вадах (синдром короткої кишки, гастрошизис тощо). Невикористання високогідролізованих сумішей пов'язують з низьким складом білка, мінералів і вітамінів, що не покриває потреби недоношених дітей. Також присутня економічна складова: гідролізовані суміші дорожчі на 30 % за суміші, в основі яких цільний білок. Отже, ключовим продуктом за неможливості вигодовування грудним молоком є спеціалізовані суміші, до складу яких входить цільний сироватковий білок коров'ячого молока; технологія складу сумішей постійно поновлюється для максимального наближення до грудного молока.

Список літератури

1. Mihatsch W.A., von Schoenaich P., Fahnenstich H. et al. *Randomized multi — centr trial of two different formulas for very early enteral feeding advancement in extremely low birth weight infants. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2001. Vol. 33. P. 155-159.*
2. Schanler R.J., Schulman R.J., Lau C. *Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. Pediatrics. 1999. Vol. 103. P. 1150-1157.*
3. Ehrenkranz R.A. et al. *Pediatrics. 2006. 117. 1253-1261.*
4. Fomon S.J. *Nutrition of Normal Infants. 1977.*
5. Wojcik K.Y. et al. *J. Am. Dietet. Assoc. 2009.*
6. Agostoni C. et al. *Enteral. Nutr. infants: ESPGHAN. JPGN. 2010. 50. 1-9.*

7. Ziegler E. J. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. 45. S170-4.
 8. Sprenger N. et al. *FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. Eur. J. Nutr.* 2017. 56(3). 1293-1301.

УДК 616.94-053.2/5-008-07-08-037.72

Ячник І.М., Біляєв А.В.,
 Карпенко Н.П., Мельник В.А.
 Національний університет охорони здоров'я України
 імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
 Національний медичний університет
 імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
 Національна дитяча спеціалізована лікарня
 «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Небактеріальні пневмонії

Мета дослідження. Провести ранню діагностику активації та реалізації вірусної нагрузки в дітей у тяжкому стані (відділення інтенсивної терапії) на основі використання клінічних і лабораторних досліджень.

Матеріали та методи. Термін «пневмонія» та історія вивчення цього захворювання беруть свій початок у працях Гіппократа (460–377 рр. до н.е.), який першим доніс до нас послідовні стадії перебігу хвороби, розцінюючи пневмонію як захворювання всього організму. У діагностиці розвитку септичних станів у дітей хірургічного та соматичного профілів мікробіологічні та традиційні вірусні дослідження не завжди виявляються результативними та своєчасними. Часто дані традиційних методів діагностики септичних ускладнень свідчать про вже тяжкий сепсис із розвитком синдрому поліорганної недостатності й пов'язаного з ним цілого комплексу глибоких функціональних і морфологічних змін в організмі, що робить украй проблематичним успіх терапії та є причиною летальності.

Проблема полягає в пошуку ідеальних специфічних маркерів бактеріальних, мітотичних та вірусних агентів. Протягом останніх років, як показує практика і дані літератури, одним з таких діагностичних тестів, спрямованих на раннє виявлення вірусів людського герпесу, є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) РНК та ДНК вірусу, як крові, так й інших біологічних середовищ. У нашому дослідженні наявне порівняння отриманих негативних або неактивних проявів вірусу в крові з активацією на ранній стадії вірусу в мокротинні пацієнта за допомогою молекулярно-біологічного дослідження.

Результати. У дослідженні, що тривало 8 місяців, брали участь 28 дітей, які перебували у відділенні інтенсивної терапії НДСЛ «ОХМАТДИТ» м. Києва. Паралельно із забором мокротиння всім дітям виконувався скринінг ПЛР крові. Із 28 дітей у жодного не було виявлено активного процесу, лише у 17 дітей був виявлений IgG до герпесу 1, 2 та 6-го типу. Вік дітей — від 0 до 18 років. У 18 з них був встановлений діагноз сепсису, у 10 — синдром системної запальної відповіді. ПЛР визначали кількісним методом виявлення ДНК вірусу людського герпесу 1, 2 та 6-го типу за допомогою апарата CFX Connect Real-Time фірми Bio-Rad (США). Визначення проводили при надходженні до відділення інтенсивної терапії. Рівень титру у 18 дітей дав високоемпозитивний результат, що складав більше 1000 копій у мілілітрі. У 8 дітей був виявлений слабкопозитивний результат, що становив у концентрації від 400 до 500 копій в мілілітрі. Та у 2 дітей при вираженій клініці ми отримали негативний результат у мокротинні.

Висновки. Таким чином, тест на виявлення ДНК вірусу людського герпесу 1, 2 та 6-го типу у мокротинні попередньо є альтернативним методом діагностики для виявлення агента та призначення противірусної терапії. ■

Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (24–25 листопада 2022 року)

Андрущак М.О.
Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна

Генні мутації в осіб з імунodefіцитом

Актуальність. Хемокинових рецепторів відомо більше ніж 10, але основним є В-хемокиновий рецептор 5 (CCR5) і А-хемокиновий рецептор 4 (CXCR4).

CCR5 — основний вторинний рецептор для М-тропних рецепторів і до ВІЛ-1, забезпечує проникнення у клітини-мішені Т-лімфоцитів. CCR5 відіграє основну роль при передачі вірусу, оскільки М-тропні ізоляти становлять понад 90 % усіх відомих варіантів ВІЛ-1. Поліморфізм гена CCR5 пов'язують зі спадковою схильністю до ВІЛ-інфекції. Згідно з прийнятим визначенням, поліморфізм поодиноких нуклеотидів (single nucleotide polymorphisms, SNP) — це одноступеневі позиції у геномі ДНК, для яких у деякій популяції є різні варіанти послідовностей (алелі). Іншими словами, SNP являє собою заміну одного нуклеотиду у структурі ДНК, яка не позначається на структурі кінцевих продуктів гена та не призводить до жодних змін у білкових продуктах, але може позначатися на функції білка, якщо мутація відбулася у кодуєчій або регуляторній частині гена. Позначається SNP за назвою і номером нуклеотиду, за назвою амінокислоти, що кодується геном, за рестриктазою або за стандартним номером.

Мета дослідження: проаналізувати генні мутації в осіб з імунodefіцитом.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний і проспективний огляд літератури щодо генних мутацій у ВІЛ-інфікованих.

Результати та обговорення. Доведено, що варіант 64I рецептора CCR-2 може утворювати димери з білком CXCR4, він замінює CCR5. Припускають, що CCR-2 64I затримує розвиток СНІДу шляхом уповільнення зміни CCR5 на CXCR4 у пацієнтів, що є переломним моментом у виснаженні CD4 Т-лімфоцитів і початком прояву СНІДу. Вчені, які досліджували мутацію CCR-2, варіант 64I, дійшли висновку, що в гетерозиготному стані виявлено мутацію майже у 13 %, а в гомозиготному — у 1,36 % випадків. Є також гендерна відмінність: у жінок вдвічі частіше виявляли мутацію в гетерозиготному стані, ніж у чоловіків.

Іншим варіантом мутації може бути стромальний фактор 1 (SDF1) — ліганд рецептора CXCR4, мутація — заміна G на A в 3'-нетранслюючій ділянці гена SDF1 (SDF1-3'A). Частота алелі SDF1-3'A у представників європеїдної раси становить 19,8 %, у корінних мешканців Африки не перевищує 1 %. Гомозиготність за цією мутацією прямо пов'язана зі збільшенням безсимптомного періоду. Припускають, що наявність мутації веде до зростання рівня експресії SDF1 і, відповідно, блокування рецептора CXCR4. Встановлено, що у людей з гомозиготою SDF1-3'A/3'A в поєднанні з однією з двох мутацій, CCR5Δ32 або CCR2-64I, безсимптомний період може тривати 10–15 і більше років, проте ці дані суперечливі. Хемокін RANTES — основний ліганд рецептора CCR5, мутація RANTES-29G локалізована у промоторній ділянці гена. Наявність цієї мутації також пов'язують з уповільненням процесу зниження кількості CD4⁺-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих. Це, очевидно, пов'язано з підвищенням рівня експресії хемокина RANTES, зв'язування якого з рецептором CCR5 може приводити до обмеження розмноження М-тропних варіантів ВІЛ. Частота прояву алелі най-

вища у японців і становить 17 % фенотипів. Аналіз алельного поліморфізму T-330G промоторної ділянки гена ІЛ-2 дозволив встановити, що серед здорових донорів переважав генотип ТТ (59 %), гетерозиготний варіант TG — 34 % випадків, GG — 7 %. Серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією гетерозиготний генотип TG зустрічався у 53 % випадків, гомозиготний варіант G — у 6 %, а ТТ — у 40 %. Ступінь ризику прогресування, рецидивуючого перебігу був позитивно асоційований з алеллю G промоторного регіону T-330G гена ІЛ-2. Алель T і гомозиготний генотип ТТ поліморфізму T-330G гена ІЛ-2 обумовлювали ефект відносно швидкого прогресування ВІЛ-інфекції з генотипом ТТ до поліморфізму T-330G гена ІЛ-2. Багато вчених вказують на зниження продукції ІЛ-2 при прогресуванні повільних вірусних інфекцій, що викликає зміщення балансу на користь Th2 і є частиною стратегії виживання вірусу. У ході подальшого імуногенетичного дослідження розподілу алелей і генотипів полі-

морфізму C-590T гена ІЛ-4 серед здорових осіб було виявлено переважання гетерозиготного генотипу СТ (70 %) над гомозиготними варіантами СС (26 %) і ТТ (4 %). Серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією генотип СТ промоторного регіону C-590T гена ІЛ-4 зустрічався у 37 %, варіант ТТ — у 6 %, переважаючим виявився гомозиготний генотип СС (57 %). Зареєстровано збільшення частоти генотипу СС промоторного регіону C-590T гена ІЛ-4 у ВІЛ-інфікованих порівняно з тотожними параметрами у здорових осіб.

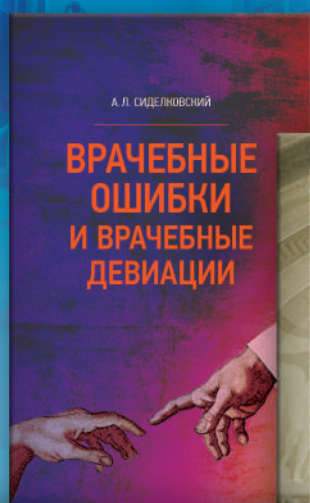
Висновки. На відміну від гена CCR5, ген 64I рецептора CCR-2 сповільнює прогресування ВІЛ-інфекції. Тут переважають індивіди з гетерозиготним генотипом та гендерна відмінність. Поліморфізм гена SDF1 у поєднанні з мутаціями вищеописаних генів приводить до довгострокового безсимптомного періоду, який може тривати до 15 років. При дослідженні поліморфізму більшості генів основною відмінністю є генотип за гомозиготним та гетерозиготним типом. ■



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599/054, від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26