



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Хірургія

Ортопедія. Травматологія

Інтенсивна терапія



№ 2 (44) 2021

15 000 примірників*

Передплатний індекс 49561



Доктор медичних наук,
професор

Александр Тищенко

**Резекція желудка:
история метода
и практическое применение**

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,
професор

Олексій Нестеренко

**Сучасні можливості
протимікробного менеджменту
тяжких інфекцій та сепсису
в умовах пандемії COVID-19**

Читайте на сторінці **13**



Кандидат медичних наук

Ігор Гайович

**Використання регенеративних
технологій у лікуванні
асептичного некрозу**

Читайте на сторінці **12**



Кандидат медичних наук

Олександр Волошин

**Менеджмент пацієнтів
із варикозною хворобою**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,
доцент

Олексій Волков

**Технічні складності
в акушерській анестезіології**

Читайте на сторінці **22**



Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат: Клексан®. розчин для ін'єкцій. КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатовдозовому флаконі № 1, РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10, РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, № 2: по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019. **Склад.** Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг; або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг; або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН® 300). Еноксапарин натрію — це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антикоагулянти. **Антитромботичні засоби.** Глибокодіючі. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загально хірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострим захворюванням (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниження рухливості, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсалicyлової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імунітопосередованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очей, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтракраніальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН® 300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатовдозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручання, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалітичного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівня печінкових ферментів (головним чином рівень трансамінз більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіж, еритема; гематома у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, набряк, біль або інші реакції). **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатовдозовому флаконі № 1, РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10, РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки № 2, РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна» Україна, 01033, Київ, вул. Жилианська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

MAT-UA-2001097 (31.12.20)

I. Мартініеллі¹, А. Чіарелла¹, М. Аббатіста¹, С. Аліберті^{2,3}, В. Де Зан³, К. Фоллі⁴, М. Панігада⁵, А. Горі^{3,6}, А. Артоні¹, А.М. Ієрарді⁷, Дж. Каррафієлло⁷, В. Монцані⁴, Дж. Грасселлі^{3,5}, Ф. Бласі^{2,3}, Ф. Пейванді^{1,3},
¹ Центр гемofilії та тромбозу ім. А. Б'янкі Бономі, Фонд IRCCS (Науково-дослідного інституту госпіталізації та лікування) лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», ² Підрозділ хвороб органів дихання та Центр із питань муковісцидозу дорослих, Фонд IRCCS лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», ³ Кафедра патофізіології та трансплантації Міланського університету, ⁴ Терапевтичне відділення – підрозділ невідкладної медичної допомоги, Фонд IRCCS лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», ⁵ Відділення анестезіології, реанімації та невідкладної допомоги, Фонд IRCCS лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», ⁶ Відділення внутрішньої медицини, підрозділ інфекційних хвороб, Фонд IRCCS лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», ⁷ Радіологічний підрозділ, Фонд IRCCS лікарні «Ка Гранда Оспedale Маджоре», м. Мілан, Італія

Підвищення дози низькомолекулярного гепарину у стаціонарних пацієнтів із COVID-19: результати дослідження

Коронавірусна інфекція COVID-19, викликана вірусом SARS-CoV-2, швидко поширилася світом, спричинивши високу захворюваність і смертність. Оскільки тяжкі випадки інфекції супроводжуються гіперкоагуляцією, одним із актуальних заходів медичної допомоги має бути належна антикоагулянтна терапія. У статті представлено огляд результатів дослідження використання високих доз низькомолекулярного гепарину (НМГ) у стаціонарних пацієнтів із COVID-19.
Ключові слова: коронавірус, COVID-19, венозна тромбоемболія, низькомолекулярні гепарини, антикоагулянтна терапія, еноксапарин.

Це обсерваційне когортне дослідження було проведене серед дорослих пацієнтів, котрих послідовно госпіталізували до клінічного центру в м. Мілані із приводу респіраторного захворювання на COVID-19 з 9 березня по 7 квітня 2020 р. Через високі показники венозної тромбоемболії (ВТЕ) лікарі підвищили профілактичні дози еноксапарину із 40 мг на добу до 1 мг/кг двічі на добу у пацієнтів, які надійшли у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), до 0,7 мг/кг двічі на добу – у відділеннях високоінтенсивної терапії та до 1 мг/кг на добу – у відділенні низькоінтенсивної терапії. Пацієнтів, яким було призначено високі дози еноксапарину, порівнювали з тими, хто отримував стандартну профілактичну дозу. Встановлено, що в когорті пацієнтів із COVID-19, яким вводили високі дози еноксапарину, частота смертності та погіршення клінічного стану були нижчими на 60%, а частота ВТЕ – на 50%, ніж у групі осіб, які отримували стандартну антикоагулянтну профілактику. Однак у 3% досліджуваних, які отримували високі дози еноксапарину, реєстрували тяжкі кровотечі без летальних наслідків.

Нова пандемічна коронавірусна інфекція 2019 р. (COVID-19), спричинена штамом коронавірусу, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2), досягла Італії 21 лютого 2020 р. Перший випадок інфекції було діагностовано у жителя м. Кодоньо в північному регіоні Ломбардія, населення якого становить 16 тис. осіб. COVID-19 швидко поширився в межах цього регіону, який постраждав найбільше: у ньому зареєстровано 27% інфікованих осіб та 53% смертей від усієї кількості випадків у країні (Odone et al., 2020). Дослідницька лікарня, розташована у центрі Мілану, стала клінічним осередком COVID-19. Протягом перших кількох тижнів надзвичайної ситуації високий рівень смертності фіксували переважно у ВІТ та відділеннях високоінтенсивної терапії. Стан деяких пацієнтів із дихальною недостатністю швидко погіршувався, а частина з них стрімко помирала. За даними аутопсії ще одним клінічним станом, який часто призводив до смерті, була емболія легеневої артерії. Було встановлено зв'язок між значним підвищенням рівня D-димеру та несприятливим прогнозом захворювання (Poissy et al., 2020; Yao et al., 2020; Wichmann et al., 2020). Серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, ВТЕ мала місце в осіб із певними факторами ризику, зокрема похилим віком, іммобілізацією, лікуванням в умовах ВІТ та попередніми

тромботичними подіями, як і припустили автори цього дослідження. Крім того, їхній досвід засвідчив, що стандартні профілактичні дози НМГ, запропоновані Міжнародним товариством із тромбозу та гемостазу (Thachil et al., 2020), недостатньо для профілактики ВТЕ у пацієнтів із COVID-19. Цю думку підтримало Італійське агентство з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), яке заохочувало використання більш високих доз, близьких до тих, що застосовують при лікуванні гепаринами (Ciavarella et al., 2020).

Враховуючи неузгодженість терапевтичних настанов та недостатність знань у сфері коронавірусної інфекції, 26 березня 2020 р. у дослідницькій лікарні було прийнято колегіальне рішення збільшити стандартну профілактичну дозу НМГ (до 40 мг на добу, а у пацієнтів із ожирінням – до 60 мг) у всіх відділеннях лікарні. Також вирішено було застосовувати різні схеми лікування пацієнтів залежно від тяжкості їхньої інфекції, тобто враховувати, до якого відділення їх госпіталізували (ВІТ, відділення високо- або низькоінтенсивної терапії). Після цього автори вирішили порівняти смертність та клінічний перебіг захворювання у пацієнтів, які отримували високі дози НМГ, та в осіб, яким призначили профілактичну стандартну дозу. Ці групи також порівнювали за частотою ВТЕ та кількістю випадків кровотечі.

Матеріали та методи дослідження

До цього когортного дослідження були залучені всі пацієнти з COVID-19, госпіталізовані з 9 березня по 7 квітня 2020 р. до відділення із трьома режимами терапії (два ВІТ, два відділення високоінтенсивної терапії та відділення низькоінтенсивної терапії), за якими спостерігали до 20 квітня 2020 р. Пацієнтам, яким були показані стандартні профілактичні дози, призначали еноксапарин 40 мг/добу, а особам з ожирінням – вищі дози, 60 мг/добу. Починаючи з 26 березня 2020 р. профілактичні дози еноксапарину були змінені. Пацієнти у ВІТ отримували 1 мг/кг двічі на добу, пацієнти у відділенні високоінтенсивної терапії – 0,7 мг/кг двічі на добу, а пацієнти у відділенні низькоінтенсивної терапії – 1 мг/кг на добу. Лікарям у відділенні низькоінтенсивної терапії порадили застосовувати Шкалу оцінювання органної недостатності (SOFA) (Vincent et al., 1998) у всіх пацієнтів при надходженні до лікарні та під час стаціонарного лікування, збільшуючи дозу еноксапарину до 0,7 мг/кг двічі на добу в осіб,

які мали оцінку ≥ 6 балів або оцінку < 6 та супутні фактори ризику венозного тромбозу, зокрема рак, ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²) або перенесений венозний тромбоз.

Критеріями виключення були:

- непідтвердження у пацієнта COVID-19 полімеразно-ланцюговою реакцією зі зворотною транскрипцією при дослідженні мазків із носа;
- низький рівень тромбоцитів ($< 50 \times 10^9$ /л) та активна кровотеча;
- ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- непризначення антикоагулянтної профілактики або профілактика фондапаринуксом;
- наявність показань до тривалої пероральної антикоагулянтної терапії.

Дані всіх пацієнтів отримали з їх електронних медичних карток.

Кінцевими точками ефективності були: смертність у лікарні, смертність у поєднанні з клінічним погіршенням стану (тобто переведенням у відділення вищої інтенсивності) та появою ВТЕ у пацієнтів, які отримували високі або стандартні дози еноксапарину. Виникнення кровотечі було кінцевою точкою безпеки. Всі епізоди симптоматичної ВТЕ були об'єктивно підтверджені компресійною ультрасонографією (при тромбозі глибоких та поверхневих вен), КТ-ангіографією (при тромбоемболії легеневої артерії) та ехокардіографією (при внутрішньосерцевих тромбах). Компресійну ультрасонографію проводили в осіб із ознаками та симптомами, характерними для тромбозу вен, зокрема болям, набряком та почервонінням шкіри. КТ-ангіографію проводили у разі швидкого погіршення дихальної функції пацієнта або для контролю стану при тяжкій пневмонії. Ехокардіографію виконували на підставі клінічних показань, зокрема для визначення фракції викиду або діагностичного обстеження пацієнтів із захворюваннями серця в анамнезі чи підозрою на хворобу серця.

Таблиця. Ризик смерті, смерті або погіршення клінічного стану, ВТЕ та кровотечі				
	Висока доза	Стандартна доза	Приблизний аналіз – відношення ризиків (95% ДІ)	Мультиваріантний аналіз – відношення ризиків (95% ДІ)*
Смерть				
Кількість подій/пацієнто-днів	12/1472	21/1141		
Кумулятивна смертність на 21-й день, %	15,0 (6,0-24,0)	22,0 (12,3-31,6)		
Частота (95% ДІ), пацієнто-місяці	0,25 (0,13-0,43)	0,56 (0,36-0,84)	0,48 (0,23-0,98)	0,36 (0,18-0,76)
Смерть або погіршення клінічного стану				
Кількість подій/пацієнто-днів	24/1472	50/1141		
Кумулятивна частота на 21-й день, %	23,6 (14,0-33,2)	40,2 (30,6-49,8)		
Частота (95% ДІ), пацієнто-місяці	0,49 (0,32-0,72)	1,33 (1,00-1,73)	0,45 (0,27-0,73)	0,39 (0,23-0,62)
ВТЕ				
Кількість подій/пацієнто-днів	16/1472	20/1141		
Кумулятивна частота на 21-й день, %	22,2 (10,4-34,0)	31,6 (6,3-56,9)		
Частота (95% ДІ), пацієнто-місяці	0,33 (0,20-0,52)	0,53 (0,33-0,80)	0,62 (0,31-1,24)	0,52 (0,26-1,05)
Кровотеча				
Кількість подій/пацієнто-днів	4/1472	0/1233		
Кумулятивна частота на 21-й день, %	4,6 (0,0-10,3)	0,0		
Частота (95% ДІ), пацієнто-місяці	0,08 (0,03-0,20)	0,00	–	–
* Відношення ризиків для мультиваріантної моделі пропорційних ризиків Кокса з урахуванням віку, статі, індексу маси тіла та супутніх захворювань (дихотомічна змінна передбачала < 2 або ≥ 2 супутніх захворювань)				

Кровотечу вважали тяжкою або клінічно значущою, але не тяжкою, відповідно до настанов Міжнародного товариства із тромбозу та гемостазу (Kaatz et al., 2015).

Спостереження за пацієнтами почали з моменту госпіталізації, якщо вони надійшли з 9 березня по 7 квітня 2020 р., або з 9 березня, якщо вони були госпіталізовані раніше й їх лікування закінчилося з настанням кінцевої точки, у разі виписки з лікарні або зміни антитромботичної терапії з будь-якої клінічної причини.

Результати Пацієнти

Уся популяція пацієнтів, госпіталізованих із 9 березня по 7 квітня 2020 р., включала 460 осіб із COVID-19. Після застосування критеріїв виключення у дослідженні залишилися 278 пацієнтів, які підлягали спостереженню до 20 квітня 2020 р. Із них 127 осіб отримували високі дози еноксапарину (медіанна тривалість лікування – 6 днів), а 151 – стандартну профілактичну дозу (медіанна тривалість лікування – 10 днів). Сорок три пацієнти були госпіталізовані до ВІТ, 167 – до відділень високоінтенсивної терапії і 68 – до відділення низькоінтенсивної терапії. З 9 по 26 березня 2020 р. усім пацієнтам проводили профілактику стандартними дозами антикоагулянтів, а потім дозу збільшували із зазначених вище причин у відділеннях із трьома різними режимами лікування. Загальні характеристики, лабораторні показники та тип вентиляції у пацієнтів, яким вводили високі й стандартні дози еноксапарину, були зіставними.

Кінцеві точки

Показники кінцевих точок ефективності та безпеки наведені в таблиці. Протягом медіанного періоду спостереження, що становив 7 днів, у когорті, де вводили високі дози еноксапарину, 12 пацієнтів померли, а ще у 12 осіб погіршився загальний стан, натомість як у групі, якій було призначено стандартну профілактичну дозу, кількість таких осіб становила 21 та 29 відповідно. Кумулятивна смертність на 21-й день лікування та частота смертельних випадків у пацієнтів, які отримували високі дози еноксапарину, були нижчими, ніж у тих, хто отримував стандартну дозу: скориговане відношення ризику становило 0,36 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,18-0,76) (рис. 1А). Подібні результати отримані при поєднаному дослідженні частоти смертельних випадків і клінічного погіршення стану (скориговане відношення ризику становило 0,39 (95% ДІ 0,23-0,62) (рис. 1В).

Частота ВТЕ була нижчою у пацієнтів, які отримували високі дози еноксапарину, скориговане відношення ризику становило 0,52 (95% ДІ 0,26-1,05) (рис. 2). Серед осіб, які отримували високі дози еноксапарину, в 11 виник проксимальний тромбоз глибоких вен (у п'яти випадках – катетер-асоційований), один дистальний тромбоз глибоких вен, дві емболії легень, два тромбози великої підшкірної вени, натомість як у пацієнтів, які отримували стандартну профілактичну дозу, діагностували 16 проксимальних тромбозів глибоких вен (у п'яти випадках – катетер-асоційованих), одну легеневу емболію, один внутрішньосерцевий тромб та два тромбози великої підшкірної вени. Жодна із шести легневих емболій не закінчилась смертю пацієнта, одна була масивною, з ураженням стовбурів легневих артерій, дві були множинними сегментарними (у ВІТ), а три – субсегментарними (одна у ВІТ і дві у відділеннях високоінтенсивної терапії). Жоден пацієнт у відділенні низькоінтенсивної терапії не мав ВТЕ. У чотирьох із 127 (3,1%) пацієнтів, які отримували високі дози еноксапарину, були тяжкі кровотечі, нелетальні, але такі, що потребували переливання еритроцитів.

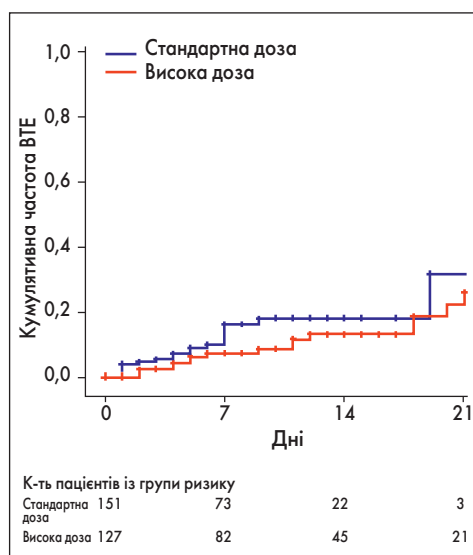


Рис. 2. Кумулятивна частота ВТЕ

Несприятливі події цього дослідження: сіднична гематома та гемоторакс у двох пацієнтів у ВІТ, гематома клубово-поперекового відділу та верхніх кінцівок у відділенні високоінтенсивної терапії. Усі випадки кровотеч, крім гемотораксу, були спонтанними. Жодної кровотечі не виявлено у відділенні низькоінтенсивної терапії, а також в осіб, які отримували стандартну профілактичну дозу еноксапарину.

За винятком 33 пацієнтів, яким застосовували обидві схеми профілактики, дослідники отримали подібні результати в основному аналізі (скориговане

відношення ризиків 0,39 [95% ДІ 0,16-0,93] для смерті, 0,47 [95% ДІ 0,27-0,81] – для смерті та погіршення стану та 0,83 [95% ДІ 0,41-1,66] – для ВТЕ). Аналізи тих самих кінцевих точок на основі даних приймального відділення проведені у 37 пацієнтів, які потрапили до ВІТ, у 110 – відділення високоінтенсивної терапії та у 42 осіб – низькоінтенсивної терапії. Дві різні схеми застосування еноксапарину впливали на кінцеві точки смертності та клінічного погіршення стану лише у високоінтенсивних відділеннях, оскільки відношення ризику становило 0,45 (95% ДІ 0,23-0,89) (встановлено перевагу високих доз еноксапарину). У ВІТ високі дози, як правило, знижували частоту ВТЕ ефективніше, ніж стандартні (відношення ризиків 0,53; 95% ДІ 0,15-1,94), але не впливали на смертність. У відділенні низькоінтенсивної терапії не виявлено переваг від застосування високих доз еноксапарину (за кінцевими точками ефективності). Три тяжких кровотечі зареєстровано у приймальному відділенні, дві – у ВІТ (сіднична гематома та гемоторакс) та одну – у відділенні високоінтенсивної терапії (гематома верхньої кінцівки).

Обговорення

У цьому обсерваційному когортному дослідженні, до якого було залучено всіх пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих протягом місяця до відділень із трьома різними режимами терапії одного клінічного центру, встановлено, що у пацієнтів, яким призначалися високі дози еноксапарину, була нижча частота смертності та клінічного погіршення стану, ніж в осіб, що отримували стандартну профілактичну дозу. При цьому враховували тяжкість перебігу захворювання та інтенсивність лікування. Частота смертності та клінічного погіршення стану знизилася на 60%, а ВТЕ – на 50%. Однак у невеликій частині (3,1%) пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ або відділення високоінтенсивної терапії, які отримували високі дози еноксапарину, виникла тяжка кровотеча. Коли автори дослідження проаналізували дані пацієнтів на основі показників приймального відділення та виконали стратифікаційний аналіз за інтенсивністю допомоги, вони також виявили, що у високоінтенсивних відділеннях високі дози еноксапарину знижували частоту смерті та погіршення стану, натомість як у ВІТ – усього лише запобігали ВТЕ.

Незважаючи на те, що достовірно встановлено зв'язок між високим рівнем смертності осіб із COVID-19 та підвищеним ризиком розвитку ВТЕ (Klok et al., 2020; Helms et al., 2020; Middeldorp et al., 2020; Marietta et al., 2020; Giorgi-Pierfranceschi et al., 2020), наразі мало відомостей про вплив антитромботичної профілактики на клінічний прогноз у пацієнтів із COVID-19. У Китаї виявлено різницю між смертністю на 28-й день серед осіб, які отримували/не отримували гепарин. Дослідження проводили у пацієнтів із сепсис-індукованою коагулопатією (SIC) або шестикратним підвищенням рівня D-димеру (Tang et al., 2020). Залишається встановити, чи можна екстраполювати ці результати на європейські популяції, у яких рідко виникає дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (Lodigiani et al., 2020; Fogarty et al., 2020). Різниця у смертності між пацієнтами, яким проводили антитромботичну профілактику терапевтичними дозами, та тими, хто не отримував антитромботичних препаратів, була зареєстрована лише в осіб, які перебували на інвазивній штучній вентиляції легень (ШВЛ) – 29% проти 63%. Частота тяжких кровотеч у них

становила 3%, подібно до досліджуваних, яким вводили високі дози еноксапарину (Paranjpe et al., 2020). Цей показник зіставний або навіть нижчий від показника, зареєстрованого у пацієнтів у дуже тяжкому стані, які підлягали стандартній антикоагулянтній профілактиці (Group PifCCST, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, 2011). Хоча безпеку високих доз НМГ ще необхідно оцінити у рандомізованих контрольованих дослідженнях, низька частота зареєстрованих кровотеч може бути зумовлена гіперкоагуляцією, характерною для пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 (Coccheri, 2020; Peyvandi et al., 2020).

У цьому обсерваційному дослідженні порівнювали стандартну антикоагулянтну профілактику із призначенням еноксапарину у високих дозах, які зіставляли з попереднім негативним клінічним досвідом. Основне обмеження дослідження: застосовували схеми дозування не розподілялись випадково між послідовно госпіталізованими особами, навіть незважаючи на те, що вихідні характеристики пацієнтів у групах, які отримували стандартну антикоагулянтну профілактику або високі дози еноксапарину, були зіставними. Отже, отримані результати слід сприймати як дані для майбутнього рандомізованого клінічного дослідження.

Потрібно також розглянути інші обмеження. По-перше, критерії відбору призвели до виключення близько 40% пацієнтів із цілої когорти, що унеможливило генералізацію отриманих результатів. Водночас таке виключення зменшило ймовірність появи незрозумілих факторів. По-друге, частота летальних випадків внаслідок легеневої емболії залишається невідомою, оскільки розтини не виконували. Іншим обмеженням є те, що дослідження, виконані у приймальному відділенні, є менш надійними, ніж основні аналізи, через невелику кількість досліджуваних випадків. На висновки авторів могли вплинути інші невраховані фактори, які неможливо було виявити або які не реєстрували, наприклад набуття досвіду лікування пацієнтів із COVID-19 та зміна фармакологічних схем лікування. Однак усі пацієнти, які потребували дихальної підтримки, отримували неінвазивну ШВЛ або оротрахеальну інтубацію за показаннями.

Отже, незважаючи на обмеження цього нерандомізованого дослідження, доведено, що пацієнти із COVID-19, яким вводили високі дози еноксапарину з урахуванням тяжкості їхнього клінічного стану, мали приблизно на 50-60% нижчі показники смертності, клінічного погіршення та ВТЕ, ніж особи, яких лікували стандартними дозами. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам у дуже тяжкому стані, госпіталізованим до відділення інтенсивної або високоінтенсивної терапії, у яких можуть виникати загрози для життя кровотечі. Щоб встановити оптимальну профілактичну дозу еноксапарину у пацієнтів із COVID-19, необхідні подальші рандомізовані клінічні випробування.

Підготувала **Анна Сакалош**

За матеріалами: Martinelli I., Ciavarella A., Abbattista M. et al. Increasing dosages of low-molecular-weight heparin in hospitalized patients with COVID-19. Intern Emerg Med (2021). <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02585-9>.

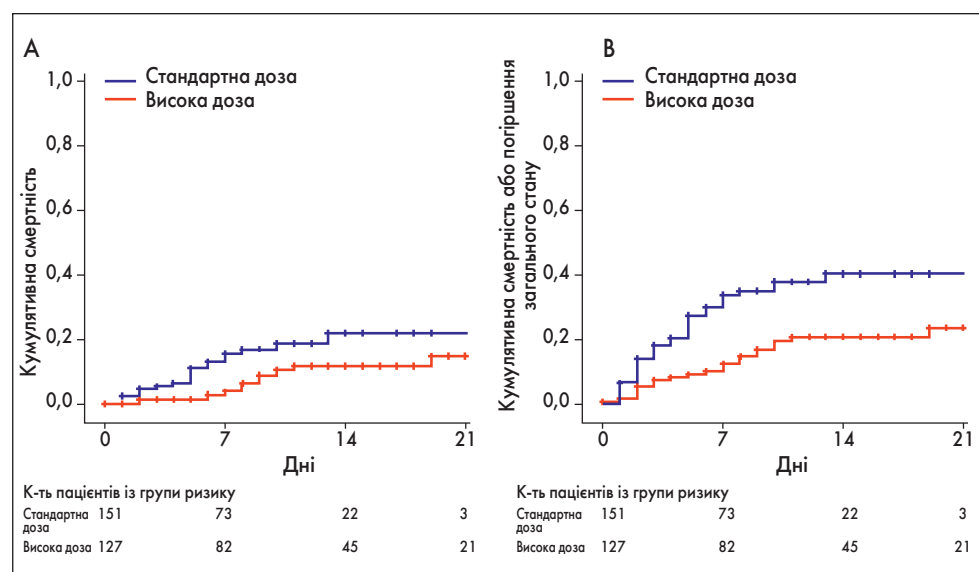


Рис. 1. Кумулятивна смертність, частота смертельних випадків або погіршення загального стану: графіки кінцевих точок ефективності «смертність» (А) або «смертність плюс погіршення загального стану» (В) при різних схемах застосування еноксапарину

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України
і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри
акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО
ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології,
головний сексолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України,
завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України,
директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика
МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України,
директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії
ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України»

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри
діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань
Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник
відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України»

Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України,
директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології
опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського
науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України,
заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН
України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України,
віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Феценко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний
інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри
гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України,
заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України,
ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Видавництво – ТОВ «МАЗЛ»

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР СЕРГІЙ ЧЕРКАСОВ
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ ЛЮДМИЛА ЖДАНОВА

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-22

Відділ маркетингу (044) 364-40-27

Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28

Підписано до друку травень 2021 р.

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11

Замовлення №150062021. Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво КВ №23098-12938ПР від 11.12.2017 р.

Передплатний індекс 49561

Редакція має право публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв
та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів
несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу
редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер
«Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»
є спеціалізованим виданням для медичних установ
та лікарів.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку
«Укрпошти» або в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму
в будь-якому відділенні банку.
При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання
та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної
кількості примірників;
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:
тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**;
поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,
електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 163,92 грн
- на 6 місяців – 972,52 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Рекламне агентство «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство,
гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на квартал – 112,88 грн,

на півріччя – 228,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,
гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на квартал – 112,88 грн,

на півріччя – 228,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,
гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на місяць – 112,88 грн,

на півріччя – 226,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на квартал – 113,38 грн,

на півріччя – 229,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,
тиреїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на квартал – 112,88 грн,

на півріччя – 228,76 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28**;

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,
ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на місяць – 113,55 грн,

на півріччя – 338,15 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,
психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на квартал – 113,38 грн,

на півріччя – 229,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія,
алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на квартал – 112,88 грн,

на півріччя – 228,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,
травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на квартал – 112,88 грн,

на півріччя – 228,76 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,
нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на квартал – 112,55 грн,

на півріччя – 228,10 грн



www.health-ua.com



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати
+38(044) 364-40-28,
e-mail: **podpiska@health-ua.com**,
www.health-ua.com

З М І С Т

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Підвищення дози низькомолекулярного гепарину у стаціонарних пацієнтів із COVID-19: результати дослідження I. Мартінеллі, А. Чіарелла, М. Аббаттіста та ін. Коронавірусна інфекція COVID-19, викликана вірусом SARS-CoV-2, швидко поширилася світом, спричинивши високу захворюваність і смертність. Оскільки тяжкі випадки інфекції супроводжуються гіперкоагуляцією, одним із актуальних заходів медичної допомоги має бути належна антикоагулянтна терапія. У статті представлено огляд результатів дослідження використання високих доз низькомолекулярного гепарину у стаціонарних пацієнтів із COVID-19.	2-3
Застосування розчинів альбуміну в інтенсивній терапії Розчини альбуміну вже близько 70 років широко використовуються клініцистами в усьому світі. Ці препарати в деяких випадках є незамінними та життєво необхідними для пацієнтів у критичних станах. У статті представлено огляд літератури щодо основних фізіологічних властивостей альбуміну як основного циркулюючого білка в організмі людини, а також доказові настанови з використання розчинів альбуміну Японського товариства трансфузійної медицини та клітинної терапії.	10-11
Сучасні можливості протимікробного менеджменту тяжких інфекцій та сепсису в умовах пандемії COVID-19 За матеріалами конференції О.М. Нестеренко Сьогодні боротьба з пандемією COVID-19 значно домінує над іншими актуальними проблемами у сфері охорони здоров'я багатьох країн. У світі тривають інтенсивна розробка та клінічні дослідження вакцин, специфічних засобів лікування та профілактики цієї інфекції. У рамках одного з освітніх вебінарів завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор Олексій Миколайович Нестеренко висвітлив із позицій доказової медицини останні тенденції в менеджменті клінічних синдромів коронавірусної хвороби, а також особливості діагностики та лікування сепсису в умовах пандемії COVID-19.	13
Інтенсивна терапія гемолітико-уремічного синдрому у вагітних За матеріалами конференції Ю.Ю. Кобеляцький Тромботична мікроангіопатія (ТМА) – ураження судин мікроциркуляторного русла (переважно артеріол і капілярів) різних органів унаслідок ушкодження ендотелію та оклюзії просвіту судин тромботичними тромбами. Існує декілька форм ТМА, серед яких окреме місце посідає гемолітико-уремічний синдром (ГУС), що характеризується мікроангіопатичною гемолітичною анемією, тромбоцитопенією та гострим пошкодженням нирок. Атиповий ГУС розвивається внаслідок патології альтернативного регуляторного шляху активації комплекменту, що призводить до ушкодження клітин ендотелію та спричиняє мікросудинний тромбоз. ...	14-15
Технічні складності в акушерській анестезіології За матеріалами конференції О.О. Волков Збереження життя матері та дитини – основне й нагальне завдання інтенсивної терапії в акушерстві. Надання невідкладної допомоги, її своєчасність та адекватність є найголовнішою проблемою сучасної анестезіології, зокрема коли це стосується вагітних. Особливо небезпечною ситуація може бути за необхідності проведення ургентного кесаревого розтину за таких станів, як еклампсія, прееклампсія, кровотеча, потреба в забезпеченні центрального венозного доступу та проведення інтубації у вагітних. Саме ці актуальні питання були висвітлені в доповіді доцента кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО Дніпровського державного медичного університету, доктора медичних наук Олексія Олеговича Волкова «Технічні складності в акушерській анестезіології» у рамках практикуму для акушерів-гінекологів «Секрети майстерності від авторитетів та їх учнів».	22-23
Програма ERAS у хірургічній практиці За матеріалами конференції В.І. Черній, І.І. Лісний, Р.О. Ткаченко 17-18 лютого відбулася II Українська міжнародна конференція «Програма ERAS у хірургічній практиці», на якій обговорювалися основні принципи ERAS (Enhanced Recovery After Surgery – прискорене відновлення після операції) у хірургії, а також особливості адекватного знеболення в онкохірургії та акушерстві.	24-25
ХІРУРГІЯ	
Резекция желудка: история метода и практическое применение А.М. Тищенко, С.В. Сушков, Р.М. Смачило, О.В. Иваненко 140 лет назад Теодором Бильротом – врачом австрийско-немецкой хирургической школы была выполнена первая операция на желудке с патологией рак. Сегодня в нашей стране эта операция общепризнана всеми хирургами. В зависимости от распространенности процесса, поражения сосудистых органов вмешательство может выполняться и в модификации – так называемая операция по Бильрот II. Классическое выполнение операции по Бильрот I – это резекция пораженного сегмента желудка, гофрирование дистальной части культи и сшивание дистального и проксимального отрезков желудка. По прошествии многих лет операция остается такой же, как и была предложена Теодором Бильротом.	8-9
Сучасна колопроктологія через призму місяця боротьби з колоректальним раком За матеріалами конференції З метою підвищення настороженості населення і лікарів різних спеціальностей щодо колоректального раку (КРР) за ініціатииви Української спілки клінічних онкологів та OncoHub 25-26 березня пройшла науково-практична конференція «Колоректальний рак». Провідні українські фахівці представили найновіші досягнення сучасної колопроктології, а також поділилися з учасниками заходу власним досвідом застосування новітніх методик. Перший день конференції був присвячений темі діагностики та медикаментозного лікування КРР, а другий – хірургічній тактиці ведення пацієнтів із цим захворюванням. На завершення заходу відбулася панельна дискусія за участю провідних вітчизняних хірургів-онкологів і спеціаліста з хіміотерапії щодо мультидисциплінарного підходу у лікуванні пацієнтів з метастатичним КРР.	32-33
Огляд настанов Європейського товариства колопроктології щодо ведення гемороїдальної хвороби Гемороїдальна хвороба (ГХ) залишається одним із найчастіших аноректальних розладів, а її поширеність коливається від 4,4 до 45%. У 2020 р. за участю Європейського товариства колопроктології (European Society of Coloproctology, ESCP) опубліковано нові настанови, створені з метою формування міжнародних мультидисциплінарних рекомендацій високої якості для діагностики та лікування ГХ. Настанови містять 6 розділів з описом симптомів, діагностики, класифікації, базового лікування, амбулаторних процедур, хірургічних втручань та особливих ситуацій. Ключові вказівки щодо ведення пацієнтів із ГХ надано у вигляді 34 рекомендацій.	34-35

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Дослідження свідчать, що імунітет проти COVID-19 може тривати роками
Імунітет до нового коронавірусу може тривати рік або довше – особливо після щеплення від COVID-19, повідомляється у Medscape.
Два останні дослідження продемонстрували, що більшості пацієнтів, які перенесли COVID-19, одужали, а потім щепились, може не знадобитися друга доза вакцини. Для тих, хто ніколи не був інфікований, ймовірно, необхідно дві ін'єкції вакцини. В обох дослідженнях взяли участь особи, які були інфіковані COVID-19 приблизно рік тому. У дослідженні, нещодавно опублікованому у журналі Nature, вчені виявили, що певні імунні клітини (так звані В-клітини пам'яті) можуть виживати в кістковому мозку людей, які були інфіковані та згодом щеплені. Ці імунні клітини можуть створювати антитіла, коли це необхідно.
В іншому дослідженні, опублікованому на сервері попереднього друку bioRxiv, науковці виявили, що ці В-клітини пам'яті можуть рости та зміцнюватися щонайменше 12 місяців після первинного зараження.
«Статті відповідають світовим відомостям, які щодня збільшуються та свідчать про те, що імунітет, викликаний інфекцією та вакцинацією проти SARS-CoV-2, видається тривалим, – коментує незалежний експерт, імунолог з Університету Пенсільванії Scott Hensley. – Причина, через яку ми заражаємось звичайними коронавірусами повторно протягом усього життя, може бути пов'язана із варіацією цих вірусів, а не з імунітетом».
У дослідженні, оприлюдненому у Nature, дослідники аналізували зразки крові 77 людей кожні три місяці, починаючи приблизно через місяць після зараження SARS-CoV-2. Із них шість були госпіталізовані з приводу COVID-19, а решта мали легкі симптоми. Рівень антитіл у крові різко знизився після зараження, але В-клітини пам'яті залишалися в кістковому мозку.
Серед 19 зразків кісткового мозку у 15 були виявлені В-клітини пам'яті приблизно через 7 місяців після зараження. У решти ці клітини були відсутні. Це може означати, що деякі люди, які заразилися вірусом, не розвивають тривалого імунітету. Висновок підтверджує думку про те, що людям, які одужали від COVID-19, слід робити щеплення.
У дослідженні, опублікованому на ресурсі bioRxiv, вчені проаналізували зразки крові 63 людей, які одужали від COVID-19 приблизно роком раніше. У більшості були легкі симптоми, 26 із них отримали принаймні одну дозу вакцини Pfizer або Moderna. Титри нейтралізувальних антитіл, що перешкоджають реінфекції, в осіб, які були вакциновані, не змінювалися між 6-12 місяцями. Ті, хто не був щеплений, мали нижчу нейтралізувальну активність проти всіх форм вірусу, особливо проти варіанта B.1.351, вперше виявленого у Південній Африці.

Чому COVID-19 так важко піддається лікуванню? Докази вказують на унікальний інфекційний профіль
Всебічний огляд даних про те, що ми знаємо про COVID-19 та функціонування SARS-CoV-2, свідчить про те, що вірус має унікальний інфекційний профіль. Це пояснює, чому так важко лікувати коронавірусну хворобу й чому велика кількість пацієнтів стикається із так званим long COVID зі значними ускладненнями через кілька місяців після зараження.
З'являється дедалі більше доказів того, що вірус уражає як верхні, так і нижні дихальні шляхи, на відміну від «низькопатогенних» штамів коронавірусу людини, які зазвичай «діють» у верхніх дихальних шляхах і викликають симптоми, схожі на застуду, або «високопатогенних» вірусів, що викликають ГРВІ та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), які зазвичай уражають нижні дихальні шляхи.
Крім того, частіші мультиорганні впливи, гіперкоагуляція та незвична автоімунна запальна реакція, які зазвичай не асоціюються з іншими коронавірусами, означають, що COVID-19 отримав унікальний складний набір характеристик. Хоча тваринні та експериментальні моделі вказують на те, що надмірно агресивна запальна реакція є ключовим фактором розвитку захворювання, схоже, у людей все працює по-різному, а саме унікальне порушення регуляції імунної відповіді змушує людський організм неправильно керувати способом боротьби із цим вірусом. Цим можна пояснити розвиток long COVID та серйозних уражень легень після зараження.
Професор Дублінської медичної школи коледжу Трініті та консультант з інтенсивної терапії в лікарні Сент-Джеймса Ignacio Martin-Loeches, співавтор огляду, який нещодавно було опубліковано у провідному медичному журналі The Lancet, прокоментував: «COVID-19 призвів до кризи охорони здоров'я, якої не спостерігалось з часів пандемії іспанського грипу 1918 року. На жаль, мільйони людей у всьому світі вже загинули. Незважаючи на міжнародну увагу до вірусу, ми тільки починаємо розуміти його тонкощі. На основі дедалі більших доказів ми пропонуємо, щоб COVID-19 сприймався як новий суб'єкт із раніше невідомим профілем інфекції. Він має свої особливості та чітку патофізіологію, і ми повинні пам'ятати про це, лікуючи хворих. Це не означає, що нам слід відмовлятися від існуючих найкращих методів лікування, які базуються на наших знаннях про інші коронавіруси людини, але неупереджене, поступове збирання ключових частин головоломки COVID-19 для різних когорт пацієнтів, залежно від статі, віку, етнічної приналежності, супутніх захворювань – ось що потрібно для модифікації керівних принципів лікування для найбільш адекватної допомоги пацієнтам із COVID-19».

Оглядова стаття була підготовлена Європейською групою з імунології сепсису (European Group on Immunology of Sepsis, EGIS). EGIS – це мультидисциплінарна група вчених та лікарів, які досліджують тяжку інфекційну патологію у пацієнтів, які потрапили до реанімації.

Джерело: ScienceDaily

Щодо нових стандартів лікування ЗПА у світлі сучасних рекомендацій та даних клінічних досліджень, з огляду на важливість профілактики несприятливих подій із кінцівкою та серцево-судинних подій

Модератори робочої групи:Нікульніков П.І. (Київ)
Гудз І.М. (Івано-Франківськ)**Робоча група:**Ратушнюк А.В. (Київ)
Данилець А.О. (Київ)
Ніконенко А.О. (Запоріжжя)
Орел Ю.Г. (Львів)
Сергеев О.О. (Дніпро)
Скупий О.М. (Вінниця)
Спірін Ю.С. (Херсон)
Черняк В.А. (Київ)
Чехлов М.В. (Одеса)

Захворювання периферичних артерій (ЗПА) нижніх кінцівок – це поширена хвороба, що вражає понад 200 млн людей у всьому світі. Експертами було відзначено, що проблема ЗПА в Україні також є надзвичайно актуальною, але недооціненою: щонайменше у 0,4 млн осіб наявні високі ризики значущих несприятливих подій із кінцівкою та серцево-судинних подій (ССП), зумовлених ЗПА.

Хоч атеросклероз, що лежить в основі виникнення ЗПА, маніфестує в кінцівках, він є системним патологічним процесом, якому притаманні, крім ризику розвитку критичної ішемії кінцівки, також високі ризики серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда та інсульт, що часто призводять до інвалідизації та смерті пацієнта. Саме тому ефективні стратегії профілактики серцево-судинних ускладнень при ЗПА є вкрай важливими.

ЗПА асоціюється із симптомами, що значно впливають на якість життя хворих: починаючись із перемірної кульгавості на ранній стадії, поступово прогресує до хронічної загрозливої ішемії кінцівок, призводить до появи ішемічного болю у спокої й у подальшому – до втрати тканин кінцівки. Завдяки високій ефективності ендovasкулярна та хірургічна реваскуляризація стали основою симптоматичного лікування ЗПА, оскільки усувають клінічні прояви ішемії та сприяють збереженню кінцівок. Проте на сьогодні існують докази того, що ризик розвитку ускладнень з боку кінцівок та ризик ССП у пацієнтів, які раніше пройшли процедуру реваскуляризації нижніх кінцівок, залишаються високими, включаючи у 4 рази вищий ризик розвитку гострої ішемії кінцівок та приблизно на 30% підвищений ризик виникнення інфаркту міокарда. Так, за даними дослідження Н. Reinecke et al. (2015), на фоні звичайного лікування, що у 65% випадків передбачало реваскуляризацію протягом 12 міс після виникнення хронічної загрозливої ішемії кінцівки, померло 16% пацієнтів категорії 1 та 35% пацієнтів категорії 6 (за Rutherford). Отже, особи, яким було здійснено периферичну реваскуляризацію, є субпопуляцією пацієнтів зі ЗПА та особливо високим ризиком виникнення судинних ішемічних подій.

Існують обмежені докази щодо користі анти тромботичної терапії для зменшення судинних ризиків у популяції пацієнтів зі ЗПА після проведеної реваскуляризації. У поточних керівництвах щодо ведення цієї групи пацієнтів є суперечливі рекомендації відносно необхідності посилення пост-реваскуляризаційної анти тромботичної терапії. Відсутність послідовних рекомендацій у керівництвах є наслідком наявності лише загальних слабких первинних доказів,

29 квітня 2020 року відбулося онлайн-засідання об'єднаної експертної ради судинних хірургів, присвячене питанням анти тромботичної терапії у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок. Засідання проводилося за участі ГО «Асоціація судинних хірургів, флебологів та ангіологів України». У групі експертів відбулося обговорення ряду питань, зокрема: актуальність в Україні проблеми захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок, поточні клінічні рекомендації щодо їх профілактики та лікування, результати останніх досліджень та нові терапевтичні підходи.
Ключові слова: захворювання периферичних артерій, анти тромботична терапія, ривароксабан, ацетилсаліцилова кислота.

а також одного масштабного дослідження, яке не виявило користі від подвійної анти тромботичної терапії (ПАТТ) після інфраінгвінального шунтування. Для чіткого визначення ризиків, переваг, оптимального дозування та тривалості ПАТТ необхідне проведення рандомізованих клінічних досліджень.

Таким чином, експерти дійшли консенсусу у тому, що, незважаючи на традиційне лікування з використанням анти тромботичних препаратів, ризик розвитку ішемічних ускладнень у пацієнтів зі ЗПА на сьогодні залишається неприйнятно високим.

Упродовж дискусії було зазначено, що застосування підходів, які базуються на даних доказової медицини, є вкрай важливим для спільноти українських судинних хірургів. Враховуючи позицію МОЗ України, наші спеціалісти можуть користуватися провідними міжнародними керівництвами, проте наявність сучасних національних рекомендацій та клінічних протоколів значно б покращила впровадження новітніх підходів у повсякденну практику.

У сучасних рекомендаціях Європейського товариства судинної медицини (ESVM, 2019) та Європейського товариства із судинної хірургії (ESVS, 2019) вже зазначено про необхідність призначення ривароксабану 2,5 мг 2 рази на добу в поєднанні з низькою дозою ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у пацієнтів із ішемією, яка загрожує кінцівці, для зниження несприятливих ССП та ішемічних подій із боку кінцівки.

Ці рекомендації базуються на даних дослідження COMPASS (2017) – першого найбільшого випробування, що включало 27 395 пацієнтів із атеросклерозом. Аналіз дослідження у популяції пацієнтів зі ЗПА показав, що терапія ривароксабаном у вазопротекторній дозі 2,5 мг 2 рази на добу в комбінації з АСК у дозі 100 мг 1 раз на добу дозволяє знизити відносний ризик серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, інсульту на 28%, а також відносний ризик несприятливих ішемічних подій із кінцівкою – на 46% і ризик ампутації – на 70% порівняно з монотерапією АСК при зрівняній частоті розвитку смертельних кровотеч, внутрішньочерепних крововиливів або крововиливів у життєво важливі органи.

Експертами зазначено, що на сьогодні ми також маємо нещодавно представлені результати дослідження VOYAGER PAD (2018), у якому оцінювалась ефективність анти тромботичної терапії ривароксабаном у дозі 2,5 мг 2 рази на добу в комбінації з АСК у пацієнтів зі ЗПА після реваскуляризації. У дослідження було включено 6564 пацієнти із симптомним ЗПА нижніх кінцівок, яким було проведено реваскуляризацію із приводу перемірної кульгавості (77% учасників) та хронічної загрозливої ішемії кінцівки (23%). Пацієнти включалися в дослідження протягом 10 днів після успішного проведення процедури, спостереження тривало 30 міс. У 65% хворих проводилася ендovasкулярна реваскуляризація, у 35% – хірургічна. Близько 50% пацієнтів

на момент рандомізації приймали клопидогрель, причому переважна більшість їх приймала його протягом 1 міс. Пацієнти, які потребували тривалого прийому клопидогрелю (більше 6 міс) на момент рандомізації, у випробування не включалися.

Аналіз дослідження показав, що терапія ривароксабаном 2,5 мг 2 рази на добу разом із АСК 100 мг 1 раз на добу асоційована з достовірно нижчим на 15% ризиком сукупності подій гострої ішемії кінцівок, великої ампутації за судинними показаннями, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та смерті, спричиненої серцево-судинною патологією, порівняно з монотерапією АСК. У групі пацієнтів, у яких застосовували вазопротекторну дозу ривароксабану 2,5 мг 2 рази на добу разом із АСК 100 мг, ризик гострої ішемії кінцівок був нижчим на 33%, ризик незапланованих повторних реваскуляризацій – на 12%, ризик госпіталізацій внаслідок коронарних або периферичних тромботичних подій – на 22%. Між групами не спостерігалось статистично значущих відмінностей за частотою розвитку смертельних кровотеч, внутрішньочерепних крововиливів або крововиливів у життєво важливі органи.

Слід зазначити, що показник абсолютної клінічної користі постійно збільшувався із часом. Безпечність та відношення «користь/ризик» при застосуванні ривароксабану 2,5 мг 2 рази на добу разом із АСК 100 мг залишилися стабільними, незважаючи на супутній прийом клопидогрелю або його відсутність.

Отже, наразі VOYAGER PAD – це єдине проспективне рандомізоване дослідження щодо оптимізації анти тромботичного лікування у пацієнтів зі ЗПА, котрі пройшли нещодавню реваскуляризацію, у якому доведені значні переваги застосування ривароксабану 2,5 мг 2 рази на добу разом із АСК 100 мг у зниженні як ССП, так і несприятливих ішемічних подій із кінцівками.

Таким чином, у результаті обговорення даних дослідження VOYAGER PAD експерти дійшли згоди у тому, що використання комбінації ривароксабану у вазопротекторній дозі 2,5 мг 2 рази на добу разом із АСК 100 мг на добу суттєво покращує прогноз у пацієнтів зі ЗПА щодо розвитку ішемічних подій із кінцівками та ССП. Саме тому тривале призначення такої схеми доцільно розглянути в усіх пацієнтів зі ЗПА після проведення реваскуляризації з метою зменшення ризиків як ССП, так і рецидиву ішемії кінцівки, яка може потребувати повторної реваскуляризації.

Необхідне створення адаптованого Національного керівництва щодо ведення пацієнтів зі ЗПА для подальшого впровадження сучасних підходів у практику судинного хірурга з метою покращення короткострокових та віддалених результатів лікування цієї складної категорії пацієнтів. Експерти узгодили, що при розробці зазначеного документа доцільно брати до уваги текст Консенсусу для доповнення розділу, що стосується консервативної терапії.

Література

1. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-40.
2. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S): S5-S67.
3. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L. et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32: 2851-906.
4. Alonso-Coello P., Bellmunt S., McGorrian C. et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141: e669S-90S.
5. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C. et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;69: e71-e126.
6. Bonaca M.P., Gutierrez J.A., Creager M.A. et al. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the trial to assess the effects of vorapaxar in preventing heart attack and stroke in patients with atherosclerosis-thrombolysis in myocardial infarction 50 (TRA2 degrees P-TIMI 50). *Circulation* 2016;133:997-1005.
7. Sigvant B., Hasvold P., Kragsterman B. et al. Cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease as an initial or subsequent manifestation of atherosclerotic disease: Results from a Swedish nationwide study. *J Vasc Surg* 2017;66: 507-514.e1.
8. Jones W.S., Baumgartner I., Hiatt W.R. et al. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with prior lower extremity revascularization for peripheral artery disease. *Circulation* 2017;135:241-50.
9. Belch J.J., Dormandy J., Biasi G.M. et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPARI) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825-33. 833.
10. Fox K.A.A., Eikelboom J., Anand S.S. et al. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? *European heart journal*. 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehy347.
11. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. for the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
12. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W. et al. on behalf of the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;10:219-229.
13. Capell W.H., Bonaca M.P. et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *American Heart Journal*, <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.011>.
14. Bonaca M.P., M.D., M.P.H., Bauersachs R.M. et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382:1994-2004.
15. Reinecke H., Unrath M., Freisinger E. et al. *Eur Heart J*. 2015;36(15):932-8.
16. <https://moz.gov.ua/article/news/moz-ukraini-zapuskae-onlajn-platformu-z-protokolami-na-zasadah-dokazovoi-medicini>.
17. Frank U., Nikol S., Belch J. ESVM Guideline on Peripheral Arterial Disease, *VASA J* 2019, <https://www.researchgate.net/publication/337679564>.
18. Conte M.S., Bradbury A.W. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.016>.

З М І С Т

СУДИННА ХІРУРГІЯ

Щодо нових стандартів лікування ЗПА у світлі сучасних рекомендацій та даних клінічних досліджень, з огляду на важливість профілактики несприятливих подій із кінцівкою та серцево-судинних подій

29 квітня 2020 року відбулося онлайн-засідання об'єднаної експертної ради судинних хірургів, присвячене питанням антитромботичної терапії у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок. Засідання проводилося за участі ГО «Асоціація судинних хірургів, флебологів та ангіологів України». У групі експертів відбулося обговорення ряду питань, зокрема: актуальність в Україні проблеми захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок, поточні клінічні рекомендації щодо їх профілактики та лікування, результати останніх досліджень та нові терапевтичні підходи. 6

ФЛЕБОЛОГІЯ

Менеджмент пацієнтів із варикозною хворобою

О.М. Волошин, О.В. Суздаленко, В.О. Губка, С.М. Мачуський, О.Г. Попова, С.Т. Расул-заде
Набір практичних покрокових рекомендацій для судинних хірургів та флебологів АнгіоЛайф Венозний протокол® публікується вперше й ставить на меті полегшення прийняття рішення стосовно підходів до діагностики та лікування варикозної хвороби різного ступеня тяжкості, з урахуванням усіх наявних переваг та недоліків сучасних методів терапії варикозу. 16-20

ТРАВМАТОЛОГІЯ ТА ОРТОПЕДІЯ

Використання регенеративних технологій у лікуванні асептичного некрозу

За матеріалами конференції

І.В. Гайович
Асептичний некроз кістки – це тяжке й несприятливе за своїм перебігом дегенеративно-дистрофічне захворювання суглоба, що полягає у смертвінній ділянці субхондральної кісткової тканини із вторинним ураженням суглобового хряща та поступовою дегенерацією всіх елементів суглоба. Інконгруентна деформована головка кістки, локальний остеопороз та реактивний синовіт зумовлюють швидкий розвиток дистрофічно-дегенеративних змін усіх елементів суглоба за типом вторинного деформуючого артрозу. Патологічний процес завершується лізісом головки та повним руйнуванням нормальної структури суглоба. У своїй доповіді «Використання регенеративних технологій у лікуванні асептичного некрозу» кандидат медичних наук І.В. Гайович (ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ) на онлайн-вебінарі, що відбувся 8 квітня, висвітлив останні досягнення та підходи в галузі лікування пацієнтів із даною патологією. 12

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Діагностика коми та інших розладів свідомості

Лікування пацієнтів із набутим пошкодженням мозку та гострими або тривалими розладами свідомості (РС) на сьогодні є складною задачею, а доказова база діагностичних рішень щодо коми та інших РС – обмеженою. У статті представлено огляд рекомендацій, створених групою експертів із питань коми та хронічних РС Європейської академії неврології (EAN), щодо найсучасніших методів діагностики РС. Зокрема, було узагальнено дані, отримані за методами обстеження хворого біля ліжка, функціональної нейровізуалізації та електроенцефалографії. 26-27

Школа лабораторної діагностики критичних станів

За матеріалами конференції

15-19 березня відбувся вебінар «Школа лабораторної діагностики критичних станів», у ході якого прозвучали доповіді вітчизняних і зарубіжних фахівців, присвячені актуальним питанням діагностики та лікування сепсису, особливостям надання респіраторної підтримки, оцінки системи гемостазу та кислотно-лужного балансу пацієнтів у критичних станах. Крім того, учасники вебінару детально розглянули сучасні протоколи ведення хворих на COVID-19. 28

Современные возможности лабораторной диагностики

при остром повреждении почек

За матеріалами конференції

Д.В. Соколов
В марте этого года на базе международной медицинской образовательной платформы Medvoice состоялась очередная междисциплинарная конференция «Школа лабораторной диагностики критических состояний», собравшая множество врачей разных специальностей. Так, темой одного из докладов стало раннее определение острого повреждения почек, которую широко представил ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Дмитрий Васильевич Соколов. 31

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Використання техніки репозиції хрящів горбинки носа для реконструкції внутрішнього хрящового скелета кінчика носа

А.Г. Ігнат'єва, С.М. Юрчишин
У статті описано клінічний випадок корекції порушення носового дихання на фоні відсутності хрящового каркаса лівої ніздрі з використанням техніки репозиції хрящів горбинки носа. Втручання передбачало реконструкцію внутрішнього хрящового скелета кінчика носа з досягненням естетичного результату. 21

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я ІНФОРМАЦІЯ

ЩЕ 614 ПОРАД БАТЬКА

ЯК ВАЖЛИВО ЦЕ ЗБЕРЕГТИ!

Ксарелто® – зниження ризику гострої ішемії та ампутацій кінцівки, а також серцево-судинних подій*^{1,2}

Препарат Ксарелто® призначати у комбінації з АСК для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ІХС або з симптомним ЗПА з високим ризиком ішемічних явищ^{1,2}

КАРЕЛТО®. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 2,5 мг ривароксабану. **Будь ласка, зверніть увагу!** Повна інформація виводжена в Інструкції до медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «Байєр». **Показання** Препарат Ксарелто® призначати у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) або у комбінації з АСК та клопидогрелем або тиклопидом для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) з підвищенням рівня серцевих біомаркерів. Препарат Ксарелто® призначати у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або симптомами захворювання периферичних артерій (ЗПА) з високим ризиком ішемічних явищ. **Протипоказання:** Палища чутливості до ривароксабану або до допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч. Вони можуть виникати на даній момент або нещодавно виявлені виразки шлунково-кишкового тракту, зловживання нестероїдними протизапальними засобами, нещодавно перенесений травму головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку чи очі, нещодавно внутрішньочеревний кроволивання, вживання чи підозрюване вживання розширювачів вен, стравоводу, артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні внутрішньостанні чи внутрішньочеревні осередки судинної патології. **Особливості застосування:** Застереження: У пацієнтів з ГКС брали судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, наприклад з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (енноксаприном, далтепаріном), полідими гепарином (фондапаріном), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабигатрану етесклат, апіксабан), окрім специфічних обставин переходу на антикоагулянтну терапію або випадків, коли нефракціонований гепарин правочасно у дозах, необхідних для забезпечення функціонування катетера центральних вен чи артерій. Супутня терапія ГКС з використанням антиагрегантних засобів у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі. Супутня терапія ІХС/ЗПА з використанням АСК у пацієнтів із геморагічними або пакувальними інсультами в анамнезі або з будь-якими інсультами, перенесеними протягом останнього місяця. Закорювання печінки, що асоціюється з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класу В та С за класифікацією Чайлда-Пью. Період вагітності або годування. **Побічні реакції:** Застереження на **тілі прихові:** Історія ривароксабану вивчена в 13 дослідженнях III фази з участю 53103 пацієнтів, які отримували терапію ривароксабаном. Найчастіше у пацієнтів, які отримували ривароксабан, повідомляли про такі побічні реакції, як: крохотечі. Найчастішими були повідомлення про носові крохотечі (4,5%) та крохотечі шлунково-кишкового тракту (3,6%). Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в Інструкції до медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування:** Застереження: У пацієнтів з ГКС вивчали ефективність та безпеку застосування препарату Ксарелто® 2,5 мг разом з антипрокоагулянтним засобом АСК або АСК з клопидогрелем/тиклопидом. Лікування в комбінації з іншими антиагрегантними препаратами, наприклад празугрелем або тикларикором, не досліджували і тому не рекомендується застосовувати таку терапію. У пацієнтів з високим ризиком ішемічних явищ з ІХС/ЗПА ефективність та безпеку препарату Ксарелто® 2,5 мг досліджували тільки при застосуванні у комбінації з АСК. Упродовж періоду лікування рекомендується клінічний нагляд, що відповідало практиці застосування антикоагулянтів. Детальна інформація про особливості застосування міститься в Інструкції до медичного застосування лікарського засобу. Дозування. Рекомендована доза 2,5 мг 2 рази на день. Гострий коронарний синдром (ГКС), які приймають препарат Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу також повинні приймати АСК у дозовій дозі 75–100 мг чи АСК у дозовій дозі 75–100 мг разом із клопидогрелем у дозовій дозі 75 мг або зі стандартною дозовою тиклопидому. Ішемічна хвороба серця з захворюваннями периферичних артерій (ЗПА), які приймають препарат Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу, також повинні приймати АСК у дозовій дозі 75–100 мг. **Список застосування.** Для перорального застосування. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Залишок:** Байєр АГ, Кайзер-Вільгельм-Аліє 1, 51373 Леверкузен, Німеччина. **Дата останнього перегляду Інструкції:** – 23.03.2021.

* При застосуванні Ксарелто® із АСК у порівнянні з монотерапією АСК.
Література: 1. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Ксарелто®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, затверджено Наказом МОЗ України № 548 від 23.03.2021. 2. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W. et al. Rivaroxaban in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017;10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
Інформація про лікарський засіб. Для медичних та фармацевтичних працівників. PP-XAR-UA-0447-1_22 Apr 2021

ТОВ «БАЙЕР»
04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.
Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01
www.bayer.ua



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Ожиріння може збільшити ризик довгострокових ускладнень COVID-19

Результати дослідження клініки Клівленда свідчать, що пацієнти, які перенесли COVID-19 та страждають на ожиріння II чи III ступеня, можуть мати більший ризик довгострокових ускладнень коронавірусної хвороби порівняно з пацієнтами з нормальною вагою. Дослідження нещодавно було опубліковане у виданні Diabetes, Obesity and Metabolism. За результатами численних досліджень, ожиріння було визначено як фактор ризику розвитку тяжкої форми COVID-19, яка може потребувати госпіталізації, інтенсивної терапії та штучної вентиляції легень на ранній фазі інфекції COVID-19. Ожиріння, яке є складним захворюванням, спричиненим багатьма факторами, пов'язане з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, тромбозів та захворювань легень. Крім того, ожиріння послаблює імунну систему і створює передумови для хронічного запалення. Ці стани можуть призвести до негативних наслідків після зараження вірусом SARS-CoV-2. «Наскільки нам відомо, це дослідження вперше свідчить про те, що пацієнти із середнім і тяжким ожирінням мають більший ризик розвитку довгострокових ускладнень COVID-19 за межами гострої фази», – зазначив директор Інституту бариатрії та метаболізму, провідний автор дослідження, доктор медичних наук Ali Aminian. У цьому спостережому дослідженні було використано реєстр пацієнтів, які мали позитивні результати на інфекцію SARS-CoV-2 у системі охорони здоров'я клініки Клівленда протягом п'яти місяців – із березня по липень 2020 року з подальшим їх спостереженням до січня 2021 року. Дослідники вивчили три показники можливих довгострокових ускладнень COVID-19: госпіталізація, смертність та необхідність проведення діагностичних медичних тестів, які відбулись через 30 днів або пізніше після першого позитивного тесту на SARS-CoV-2. Результати порівнювали серед п'яти груп пацієнтів (n=2839) на основі їх індексу маси тіла (ІМТ): 18,5-24,9 (норма), 25-29,9 (надмірна вага), 30-34,9 (ожиріння I ступеня), 35-39,9 (ожиріння II ступеня) та 40 і більше (ожиріння III ступеня). Нормальну групу ІМТ розглядали як еталон. Відповідно до результатів дослідження, стан, який називається пост-гострим продовженням інфекції SARS-CoV-2 (Post-Acute Sequelae of COVID-19 – PASC), є надзвичайно поширеною проблемою у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Зокрема, протягом 10-місячного періоду, наступного після гострої фази COVID-19, 44% учасників дослідження потребували госпіталізації, а 1% з них – померли. Крім того, результати демонструють, що порівняно з пацієнтами з нормальним ІМТ ризик госпіталізації був вищим у пацієнтів із помірним і тяжким ожирінням на 28 і 30% відповідно. Потреба в діагностичних тестах для оцінки різних медичних проблем порівняно з пацієнтами з нормальною вагою була на 25 і 39% вищою у пацієнтів із помірним і тяжким ожирінням відповідно. Зокрема, потреба у діагностичних тестах для оцінки серцевих, легневих, судинних, ниркових, шлунково-кишкових та психічних захворювань була значно вищою у пацієнтів з ІМТ ≥35 порівняно з учасниками з нормальним ІМТ. Планується подальша робота, щоб підтвердити висновки цього дослідження про те, що ожиріння є одним із основних факторів ризику розвитку PASC, та визначити довгострокове й ретельне спостереження, яке необхідне пацієнтам із ожирінням після зараження SARS-CoV-2.

Джерело: ScienceDaily

А.М. Тищенко¹, д. мед. н., профессор, С.В. Сушков¹, д. мед. н., профессор, Р.М. Смачило¹, д. мед. н., профессор, О.В. Иваненко²,
¹ ГУ «Інститут общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», ² Харьковский национальный медицинский университет

Резекция желудка: история метода и практическое применение

140 лет назад Теодором Бильротом – врачом австрийско-немецкой хирургической школы была выполнена первая операция на желудке с патологией рак. Сегодня в нашей стране эта операция общепризнана всеми хирургами. Особенно данная методика была распространена до 80-х годов прошлого столетия. Она выполнялась у подавляющего большинства больных с раком желудка, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В зависимости от распространенности процесса, поражения сосудистых органов вмешательство может выполняться и в модификации – так называемая операция по Бильрот II. Классическое выполнение операции по Бильрот I – это резекция пораженного сегмента желудка, гофрирование дистальной части культи и сшивание дистального и проксимального отрезков желудка. По прошествии многих лет операция остается такой же, как и была предложена Теодором Бильротом.

Ключевые слова: резекция желудка, операция по Бильрот I, рак желудка, язвенная болезнь желудка.

Непокоренный, покоривший мир Теодор Бильрот

29 января 1881 года Теодор Бильрот впервые в истории медицины успешно удалил часть желудка вместе с раковой опухолью. Пациентка выздоровела, у нее восстановилось нормальное пищеварение. Разработав методику операции, Бильрот не решался ее делать, наблюдая, как терпят фиаско другие. Ему помогала музыка его друга Иоганнеса Брамса.



Лекция Бильрота. Картина Адальберта Зелигманна, 1889 г. Галерея Бельведер, Вена.

Опируют уже в халатах, но еще без перчаток и масок. Инструменты дезинфицируются в тазике с розовой карболой. Автор картины рисует в первом ряду, крайний справа.

Детские годы, начало обучения на медицинском факультете

Незадачливое детство, проблемы с общеобразовательными предметами, которые мало его интересовали и покорившая навсегда музыка – вот чем запомнились юные годы. Музыка тронула душу, научила усидчивости, развила память, умение красиво и детально излагать увиденное. Музыка давалась легко, он собрался посвятить ей жизнь, но вмешалось провидение, определившее его

судьбу. По совету матери Теодор поступает на медицинский факультет, продолжая заниматься музыкой.

Составляя отчеты по работе, Теодор обнаружил, что ему нравится писать. «С пером в руке я странным образом преображаюсь; ни за что на свете не сумел бы выразить то, что на бумаге легко изливается из души». Биология, которой все-таки пришлось заняться, на поверку оказалась сродни музыке. Если ты не понимаешь музыку, это еще не значит, что

она плоха – прослушай другой раз, разучи на фортепиано, и, возможно, проникнешься, полюбишь. Так и с микроскопом: чем больше рассматриваешь препараты, тем они понятней и увлекательней. Постепенно Бильрот все больше погружался в обучение, и это давало результаты.

Навык зрительного запоминания нот давал преимущества. Ассистентом берлинской клиники «Шарите» Бильрот изучал препараты кишечных полипов. Ему пришло в голову, что подобное он видел в университете, наблюдая развитие цыпленка: нечто росло в полипах из общего центра. Оказалось, раковые клетки. Открытие злокачественного перерождения полипов принесло Бильроту известность. Он прослыл редкой птицей – обычно хирурги не любят и не умеют писать, а у него это получалось. В 29 лет Бильрот получил приглашение стать профессором Цюрихского университета.

Лектор-оператор

Не слишком речистый профессор на лекциях в основном оперировал, но следить за его действиями было интересно, потому что они подчинялись общей идее. Сначала как следует осмотреть больного, выстучать, выслушать, изучить жалобы. Найти центр роста опухоли и удалить его. Если операции на этом органе еще не делали, отработать на собаках и произвести. Мечтой была резекция желудка: за 19 лет до рождения Бильрота было показано, что можно удалить у собаки часть желудка, сшить культю с двенадцатиперстной кишкой, и животное продолжает нормально питаться. Собака, оперированная Карлом Мерремом в Гисене, выздоровела настолько, что сбежала от экспериментатора. Но как отважиться вскрыть брюшную полость человека, когда любая рана в живот считалась смертельной?

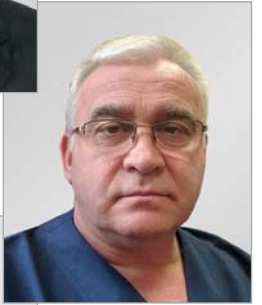
Бильрот продвигался вдоль желудочно-кишечного тракта сверху. Насмотревшись на ранения в шею во время франко-прусской войны, он пришел к выводу, что ушитый пищевод растягивается. Уже в 1871 году стал заменять пораженную раком часть пищевода трубкой. 31 декабря 1873 года прямо во время операции обнаружил, что надо убирать всю гортань вместе с голосовыми связками. У Бильрота на такой случай был заготовлен искусственный язычок – решение, заимствованное у духовых музыкальных инструментов. Убрали маску для подачи хлороформа, разбудили пациента и получили его согласие: с помощью аппарата больной мог четко и достаточно громко говорить, так что его хорошо понимали.

За этот «музыкальный подвиг» Иоганнес Брамс посвятил Бильроту струнный квартет. Они были знакомы с 1865 года,



А.М. Тищенко

С.В. Сушков



Р.М. Смачило



О.В. Иваненко



когда профессор хирургии Бильрот как музыкальный обозреватель писал рецензии на выступления Брамса в цюрихской газете. Выступление Брамса так его поразило, что профессор за свой счет пригласил оркестр, снял зал и устроил еще один концерт – уже бесплатный. Эту музыку надо было пропагандировать. Она выражала именно то, что думали и чувствовали в кругу Бильрота.

Возможно, хирург дружил с тем, кем мечтал стать сам. Он умудрялся объяснять музыку словами – и публике, и композитору. Брамс признавал: «Ты очень ловко обращаешься с пером и говоришь другим то, о чем я произношу монологи с самим собой». Профессор мог предвидеть, будет ли вещь иметь успех. Он предрек Брамсу, что «Песни любви» не поймут, потому что люди в массе своей не хотят учиться: «От искусства требуют, чтобы оно было веселым, а для большинства веселость заканчивается, если их фантазию и чувства ведут не по дороге привычных представлений. Большинство хочет иметь дело с приятным искусством, пережевывая уже знакомые ощущения».

Это было сказано в 1874 году, как раз после экстирпации гортани. С тех пор Брамс посылал Бильроту каждую новую рукопись, чтобы тот мог разучить ее за фортепиано и сделать замечания. Часто профессору было некогда, особенно при подготовке хирургических конгрессов, и он брал единственные экземпляры с собой, заказывая в гостинице номер с фортепиано. Письма Брамса полны шуточных жалоб и просьб скорее вернуть. Так вышло с песнями (ор. 72) в ходе Берлинского конгресса 1877 года, где Бильрот сообщал, что в плотную подошел к резекции желудка.

Со своими учениками он изучил 60 тысяч накопившихся с 1817 года протоколов вскрытий в архиве Венской городской больницы «Альгемейне Кранкенхаус». Из 903 случаев рака желудка 60% составляли опухоли, компактно расположенные в нижней части, у перехода в двенадцатиперстную кишку. Их можно было убирать, избавляя больных от рака. Ассистенты Карл Гуссенбауэр и Александр Винивартер провели подобные операции на 19 собаках. Были опасения, что у человека желудочный сок растворит шов. Очень кстати оказался больной с желудочным

свищом. Бильрот докладывал: «Я выделит желудок, наложил швы по образцу кишечных, заживление без осложнений». После операции прошел уже год, пациент был здоров. «Отсюда один мужественный шаг к резекции части карциноматозно-дегенерированного желудка». Но делать этот шаг лично Бильрот не спешил. Итак, после его новаторских операций из 10 пациентов в живых остаются шесть. У других этот показатель был еще хуже, что Бильрота не утешало. «Я уже не тот бесстрашный оператор... Теперь при показании к операции всегда задаю вопрос: позволю ли я провести на себе то, что хочу сделать на больном?»

Немецких ученых того времени отличала страсть всюду быть первыми и все называть своими именами, но в «лаврах любой ценой» Бильрот не нуждался. Сначала дерзнул француз Жюль Эмиль Пеан 9 апреля 1879 года. Его больной был крайне истощен, как это бывает при раке желудка. Специальные анестезиологи в то время имелись только в Англии, назывались они «хлороформисты». На континенте было принято шутить над любовью англичан к специализации. Пеан возился два с половиной часа: сам резал, шил и давал наркоз. Пациент еле пришел в себя. На пятые

сутки он умер от голода, так и не начав питаться. 16 ноября 1880 года была еще попытка: в польском городе Хелмно (тогда г. Кульм в Пруссии) Людвиг Ридигер оперировал четыре часа. Пациент погиб от шока.

Два мотива

В те дни к Бильроту поступила новая больная, 43-летняя Тереза Хеллер, мать восьмерых детей. С октября она теряла в весе, испытывала боли в желудке, усвоить могла только простоквашу. Бледность, рвота — все указывало на карциному. Но Бильрот боялся шока, сепсиса, перитонита и не готовил ее к операции до конца декабря, когда на рождественском концерте услышал первое исполнение Трагической увертюры Брамса. Эта великолепная музыка будто говорила: «Смотри, какого совершенства можно добиться... А в своем деле ты так можешь?» Публике вещь не понравилась, но Бильрот сразу оценил ее. Целыми днями не шла она из головы. И он решил.

После праздников мотив для подвига появился у всей команды Бильрота. Профессора вызвали на ковер в министерство просвещения. Он любил порассуждать, что народы тоже существуют

по Дарвину, как звери. Только вместо физической силы у них интеллект (образование) и богатство (трудолюбие). Раз немцы превосходят остальных в этом, таков уж закон природы. Но дело было в Вене, представителей других народов эти разговоры обижали. Врачи-чехи направили в министерство целую делегацию. Бильроту заявили в глаза, что в людях он не понимает. А значит, и ученики его никуда не годятся. Пусть ищут работу в своей прекрасной Германии.

Ассистентами Бильрота были как немцы, так и австрийцы самых разных национальностей. Бильрот чувствовал, что всех подвел. Теперь нужно было вместе совершить сенсацию, прогреметь на весь мир. Заранее отрепетировали роль каждого. Наркозом на английский манер занялся отдельный ассистент, любимый ученик и близкий друг Доменико Барбьери. Помещение дезинфицировали, протопили до 30 градусов по Цельсию. Операция началась в 9 утра. Последний, 46-й, шов наложили ровно через полтора часа. Опухоль занимала нижнюю треть желудка, так что изъятый фрагмент имел длину 14 сантиметров. «Страшно сказать!» — писал Бильрот.

Это был перстневидноклеточный рак, проросший сквозь стенку желудка и уже давший метастазы в лимфоузлы. Больная была обречена, все понимали, что жить ей несколько месяцев, но сейчас речь шла о самой возможности резекции желудка. Тереза быстро поправлялась, жалуясь только на пролежни.

4 февраля Бильрот записал: «Сегодня снял швы. Полное заживление раны без реакции. Хотя какое-то утешение!» 13 февраля: «Сегодня первый раз она поела мяса». К тому времени слух об операции облетел Европу, все рвались повторить. 14 февраля Брамс написал Кларе Шуман: «Рассказывают, что Бильрот сотворил неслыханный трюк: он вырезал одной женщине желудок (вместе с раковой опухолью), вставил ей новый, с которым она сейчас потихоньку перебирается от кофе к говяжьему жаркому!»

Сенсация удалась. Теперь ассистентам Бильрота нельзя было отказать в мастерстве, они получили профессорские должности в разных городах империи.

Незаурядные способности, пылливый ум, глубокое изучение патологических процессов привели Бильрота в большую и сложную хирургию. Он открывал ее для себя и других.

Обсуждение операций по методу Бильрота

Обладая сравнительно небольшим опытом выполнения операций по методу Бильрота, хотелось бы поделиться собственными соображениями по поводу особенностей выполнения такой операции с учетом патологии, которая обнаруживается в желудке.

С язвенной болезнью желудка было прооперировано 44 больных, из которых 9 пациентов в анамнезе уже перенесли операции в связи с этой патологией, и у 1 больного был проведен ряд операций на органах брюшной полости (рис. 1). У 3 больных в ходе операции была диагностирована лейомиома желудка.

Из особенностей наблюдений. В 12 случаях отмечалась язвенная инфильтрация с глубоким язвенным кратером на теле поджелудочной железы, который оставался после отсечения инфильтрированных стенок. Повторные операции в ближайшем послеоперационном периоде выполнены у 5 пациентов, после иссечения язвы пилородуоденальной зоны и наступления несостоятельности швов (6 случаев) после пилородуоденопластики. Операция выполнялась в модификации Бильрот II, что способствовало формированию гастроэнтероанастомоза на здоровых тканях и давало возможность более надежно ушить культю двенадцатиперстной кишки, а при необходимости — изолированно ее дренировать.

Благоприятный исход был отмечен после выполнения такой операции при химическом поражении стенки антрального отдела желудка большой площади

(1 вмешательство). Больной был прооперирован на вторые сутки после употребления токсической жидкости. В ходе операции был обнаружен некроз задней стенки антрального отдела желудка и начального отдела двенадцатиперстной кишки. Некротические ткани удалены. Фатеров сосок вшит в культю двенадцатиперстной кишки, сформирован анастомоз по методу Бильрот II.

Даже после наступления осложнения в ходе выполнения резекций по методу Бильрот I сохранялась возможность перевести данную методику и выполнить резекцию по Бильрот II (2 случая).

Рак желудка выявлен у 41 больного (характер осложнений и оперативных вмешательств представлен на рис. 2). Гастрэктомия выполнена у 9 больных.

Из особенностей наблюдений. В анамнезе у 5 пациентов уже были оперативные вмешательства по поводу язвенной болезни. У них взята субоперационная биопсия с гистологическим исследованием — подтвержден диагноз «рак желудка». У 2 больных опухоль желудка проросла в левую долю печени, выполнялась атипичная резекция печени. В 1 наблюдении при удалении желудка с опухолью выполнена энуклеация большой кисты почки. В ходе выполнения мобилизации желудка у 28 больных была выявлена инфильтрация опухоли в головку и тело поджелудочной железы, а также в брыжейку толстой кишки. Острым путем, используя аппарат LigaSure, удалось отойти от зоны инфильтрации.

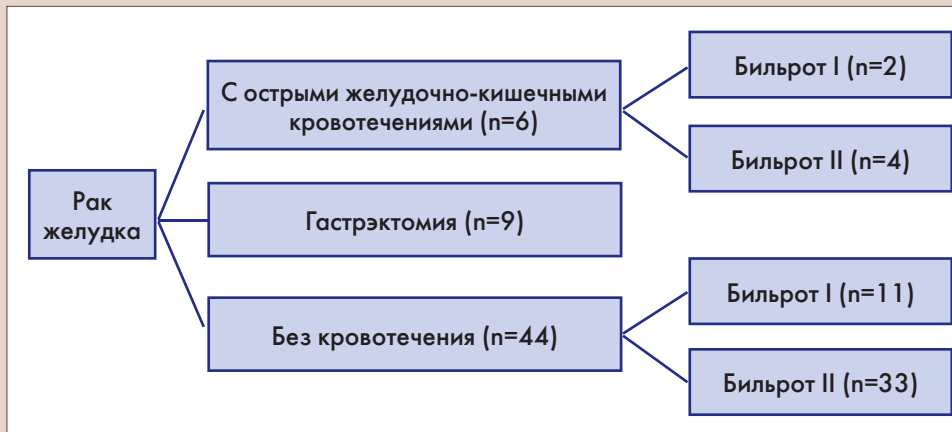


Рис. 2. Характер осложнений и оперативных вмешательств по поводу рака желудка

У 4 больных произведено удаление желчного пузыря.

В нескольких наших наблюдениях выполнялась комбинированная операция: при первичном поражении толстой кишки опухоль проросла в селезенку и желудок. Выполнялась резекция кишки с формированием анастомоза, спленэктомия и резекция желудка по Бильрот II (3 случая). Забрюшинная опухоль проросла в тело, хвост поджелудочной железы и заднюю стенку желудка, в связи с чем была выполнена дистальная резекция поджелудочной железы с иссечением опухоли и резекция желудка по Бильрот II. После верификации у 3 пациентов выявлены гастроинтестинальные стромальные опухоли, у 1 больного — лимфосаркома, в остальных наблюдениях — аденокарциномы.

Каноны современной онкологии, онкохирургии диктуют выполнение лимфодиссекции. Стандартную анатомическую номенклатуру лимфатической системы желудка редко используют при лечении больных раком желудка, поскольку она не отражает последовательности лимфооттока и прогностической роли метастатического поражения той или иной группы лимфатических узлов в зависимости от локализации опухоли в желудке. Наиболее удачной, с практической точки зрения, является классификация Японской ассоциации по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association, 1995). В настоящее время обозначение групп лимфатических узлов

по номерам применяется большинством хирургов-онкологов и рекомендовано международным сообществом для классификации объемов лимфодиссекции при раке желудка.

Объем лимфодиссекции при раке желудка: D2 удаление лимфатических узлов 1 и 2 этапов (парастеральные лимфатические узлы по ходу ветвей чревного ствола и гепатодуоденальной связки — 1-11, 12а, 14).

Развитие медицинской техники способствовало совершенствованию методики выполнения операций на желудке. Пересечение двенадцатиперстной кишки одноразовыми аппаратами УКЛ-40 и УКЛ-60 было выполнено в 28 случаях. Через разрез передней стенки приводящей петли вводится наконечник и проводится по тонкой кишке до места предполагаемого анастомоза. После пересечения желудка (также одноразовым аппаратом) на его передней стенке производится разрез, через который вводится тубус циркулярного степлера и пропускается через заднюю стенку, и таким образом выполняется гастроэнтероанастомоз (20 наблюдений). Стенки желудка ушиваются двухрядным швом. Эта методика значительно сокращает время операции и позволяет достичь надежности сформированного анастомоза.

С момента первой успешно проведенной операции по резекции желудка прошло 140 лет, но методика Теодора Бильрота до сих пор используется во многих мировых клиниках, даря жизнь пациентам.

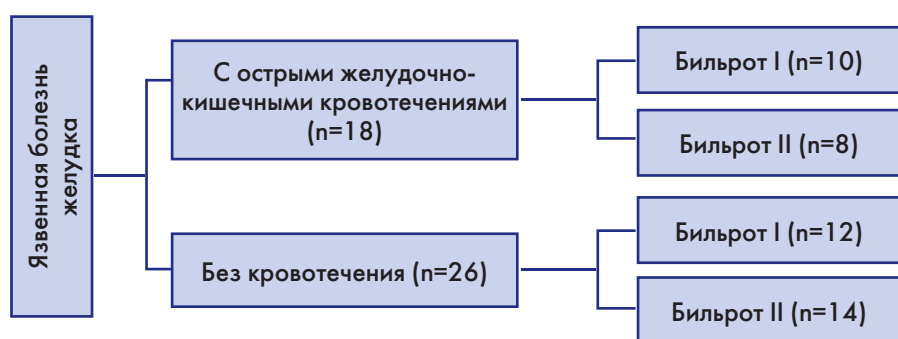


Рис. 1. Характеристика операций, проведенных на органах брюшной полости

Застосування розчинів альбуміну в інтенсивній терапії

Розчини альбуміну вже близько 70 років широко використовуються клініцистами в усьому світі. Ці препарати в деяких випадках є незамінними та життєво необхідними для пацієнтів у критичних станах. У статті представлено огляд літератури щодо основних фізіологічних властивостей альбуміну як основного циркулюючого білка в організмі людини, а також доказові настанови з використання розчинів альбуміну Японського товариства трансфузійної медицини та клітинної терапії.

Ключові слова: альбумін, гіпоальбумінемія, гіповолемія, інтенсивна терапія, рекомендації.

Сироватковий альбумін — це основний циркулюючий білок в організмі людини. Завдяки високій ефективності та безпечності розчини альбуміну широко застосовуються у світовій клінічній практиці ще з 1941 року. Серед препаратів альбуміну виділяють 5% ізотонічний та 20-25% гіпертонічний розчини. Перший зазвичай використовують із метою заміщення об'єму циркулюючої плазми, наприклад при геморагічному шоці, тяжких опіках тощо. Натомість гіпертонічні препарати, які мають колоїдний осмотичний тиск, у 4-5 разів вищий порівняно із плазмою крові, показані для лікування асцитів, гіпопротеїнемічних набряків, набряку легень і т. д. [1].

Альбумін, концентрація якого в нормі 35-50 г/л (3,5-5 г/дл), становить близько 50% від загального вмісту білка у плазмі крові. Альбумін синтезується у печінці шляхом транскрипції його гена на довгому плечі четвертої хромосоми. У фізіологічних умовах 20-30% гепатоцитів беруть участь у синтезі альбуміну, і приблизно 10-15 г цього білка виробляється організмом і виділяється у кровообіг щодня, за відсутності або дуже низького внутрішньоклітинного запасу. Однак за певних обставин синтез альбуміну може зростати навіть у 3-4 рази. Він стимулюється такими гормонами, як інсулін, кортизол та соматостатин, натомість як прозапальні медіатори, включаючи цитокіни, такі як інтерлейкін 6 та фактор некрозу пухлини α , гальмують його вироблення [2].

Серед основних функцій сироваткового альбуміну виділяють наступні [2]:

- **Підтримання онкотичного тиску**

Альбумін є основним модулятором розподілу рідини у різних відділах тіла, оскільки на нього припадає близько 70-80% онкотичного тиску плазми. Онкотична властивість цього білка на 2/3 залежить від прямого осмотичного ефекту, пов'язаного з його молекулярною масою, і на 1/3 — від ефекту Гіббса — Доннана, який полягає в негативному чистому заряді молекули при фізіологічному рН, що дозволяє білку залучати позитивно заряджені молекули (тобто натрій, а отже, і воду) у внутрішньосудинний простір.

- **Зв'язування та транспортування**

Альбумін зв'язує та переносить велику кількість як ендогенних (холестерин, жирні кислоти, білірубін, тироксин), так й екзогенних гідрофобних молекул (лікарські засоби), іонів перехідних металів і газів (оксид азоту [NO]), що має надзвичайне значення для їх розчинення, транспортування та метаболізму.

- **Антиоксидантна активність**

Альбумін є основним джерелом позаклітинних відновлених сульфгідрильних груп, які діють як потужні поглиначі активних форм кисню, утворюючи таким чином основну циркулюючу антиоксидантну систему в організмі.

- **Антитромботичний ефект**

Здатність альбуміну зв'язувати NO з подальшим утворенням комплексу «альбумін — NO», також відомого як нітрозальбумін, запобігає швидкій інактивації NO, тим самим продовжуючи його антиагрегантну дію на тромбоцити.

- **Протизапальний ефект**

Альбумін має здатність пригнічувати виділення прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини α) та білків системи комплементу (C5a) за допомогою модуляції сигнальних систем між клітинами запалення, таких як нейтрофіли та ендотеліальні клітини.

- **Регуляція проникності капілярів та стабілізація ендотелію**

Альбумін сприяє підтриманню цілісності судин, зв'язуючи інтерстиціальний матрикс та взаємодіючи із субендотеліальним простором, тим самим беручи участь у забезпеченні нормальної проникності капілярів.

Етіологія та клінічні прояви гіпоальбумінемії

Гіпоальбумінемія визначається як зниження рівня сироваткового альбуміну <35 г/л (<3,5 г/дл) і зустрічається із частотою 21-82% у дорослих пацієнтів. Механізми цього явища є складними та багатфакторними. Серед найбільш частих причин виділяють підвищену проникність капілярів, надмірну ниркову екскрецію, кровотечі, ентеропатії, посилення метаболізму, зниження синтетичної функції печінки, нерациональне харчування [3].

Оскільки однією з основних функцій альбуміну є підтримання сталості онкотичного тиску плазми, основними проявами гіпоальбумінемії є набряковий синдром. Набряки, як правило, утворюються на кінцівках, але також можливе накопичення рідини у порожнинах тіла, наприклад у порожнинах очеревини або плеври. Крім того, гіпоальбумінемія може супроводжуватися загальною та м'язовою слабкістю, нудотою, блюванням, втратою апетиту, атрофією підшкірної жирової клітковини, сухістю шкіри і т.д.

Рекомендації щодо застосування розчинів альбуміну

Згідно з останніми даними, немає чітких граничних рівнів альбуміну плазми, які б слугували показаннями для призначення препаратів альбуміну. Рішення про їх використання слід

приймати в кожному індивідуальному випадку з урахуванням основного захворювання та загального стану пацієнта.

Формула розрахунку необхідної дози альбуміну

Оскільки альбумін, що вводиться внутрішньовенно, рівномірно розподіляється у судинному руслі протягом 10-15 хв, а в позасудинному просторі — протягом 4-7 днів, на перенесення альбуміну в останній припадає 60% внутрішньовенної дози. Коли 50 мл (12,5 г) 25% розчину вводять дорослому чоловіку вагою 65 кг, очікуване збільшення рівня альбуміну (г/дл) можна розрахувати за допомогою наступних формул, припускаючи, що внутрішньосудинне відновлення альбуміну становить 40%:

$$\text{очікуване підвищення рівня альбуміну (г/дл)} = \frac{\text{доза введеного альбуміну (г)}}{\text{об'єм циркулюючої плазми (дл)}} \times 0,4,$$

$$\text{очікуване підвищення рівня альбуміну (г/дл)} = \frac{\text{доза введеного альбуміну (г)}}{\text{маса тіла (кг)} \times 0,4 \text{ дл}} \times 0,4,$$

$$\text{очікуване підвищення рівня альбуміну (г/дл)} = \frac{12,5 \text{ (г)}}{65 \text{ (кг)}} = 0,2 \text{ г/дл.}$$

Проте, враховуючи, що екстравазація альбуміну збільшується при багатьох патологічних станах, наприклад при серйозних оперативних втручаннях, тяжких травмах, опіках, сепсисі та шоківих станах, що призводить до подальшого збільшення екстравазального басейну, на практиці очікуване значення отримують рідко.

Доказові настанови щодо використання розчинів альбуміну Японського товариства трансфузійної медицини та клітинної терапії

Цироз печінки

Асцит у пацієнтів із цирозом печінки

У пацієнтів із декомпенованим цирозом печінки, які мають виражені набряки, асцит або плевральний випіт, показано застосування таких заходів, як обмеження вживання натрію та рідини, призначення антагоністів альдостерону та петльових діуретиків. Проте у разі так званого рефрактерного асцитів, коли зазначені терапевтичні заходи виявляються неефективними, короткочасно рекомендовано призначення гіпертонічного розчину альбуміну. Зокрема, виражена гіпоальбумінемія (рівень альбуміну ≤ 25 г/л [$\leq 2,5$ г/дл]) зазвичай не реагує на збільшення дози діуретиків. Окрім того, у пацієнтів із цирозом печінки внаслідок гіпоальбумінемії часто спостерігаються ознаки гіповолемії. Альбумін є ефективним для підтримання осмотичного тиску плазми крові, він усуває гіповолемію, посилює дію діуретиків, пришвидшуючи тим самим зменшення асцитів, сприяє запобіганню його рецидиву (Gines P. et al., 1988) та покращує прогноз у пацієнтів із цирозом печінки після їх виписки на амбулаторне лікування (Romanelli R.G. et al., 2006).

Рекомендація

У пацієнтів із цирозом печінки та асцитом, які отримують терапію діуретиками, альбумін сприяє збільшенню швидкості зменшення асцитів, запобігає його рецидиву та покращує прогноз після тривалого прийому (сильна рекомендація I, сила доказовості B).

Парацентез великого об'єму

Рефрактерний асцит, який супроводжується утрудненим диханням або вираженим розтягуванням живота, може потребувати процедури парацентезу. Проте парацентез великого об'єму (≥ 4 л) може спричиняти порушення функції нирок та гіпонатріємію внаслідок зменшення об'єму циркулюючої плазми приблизно у 30% випадків. Було доведено, що застосування альбуміну допомагає запобігти цим негативним ефектам. Так, при порівнянні двох груп пацієнтів, в одній із яких хворим вводили альбумін у дозі 40 г на 4-6 л видаленої асцитичної рідини, а в іншій проводили лише парацентез, було виявлено, що застосування альбуміну сприяло покращенню прогнозу у хворих завдяки профілактиці ниркової недостатності або електролітних порушень (Bernardi M. et al., 2012). Індукована парацентезом дисфункція кровообігу спостерігалася значно рідше при використанні розчину альбуміну (18,5%) порівняно з іншими колоїдними розчинами, наприклад при використанні декстрану 70 (34,4%) або полігеліну (37,8%) (Ginès A. et al., 1996).

Рекомендація

При видаленні ≤ 4 -5 л асцитичної рідини під час процедури парацентезу призначення альбуміну не рекомендовано, оскільки індукована парацентезом дисфункція кровообігу може бути усунена шляхом заміщення електролітів. У разі видалення більшого об'єму асцитичної рідини ефективним є гіпертонічний розчин альбуміну в дозі 8-10 г на 1 л асцитичної рідини (сильна рекомендація I, сила доказовості A).

Спонтанний бактеріальний перитоніт

Спонтанний бактеріальний перитоніт — наслідок декомпенозованого цирозу печінки, зазвичай асоціюється з поганим прогнозом для життя пацієнта. Збудниками спонтанного бактеріального перитоніту переважно є аеробні грамнегативні бактерії, такі як кишкова паличка та клебсієла. Для етіотропного лікування застосовують цефалоспорины 3-го покоління або пеніциліни. Однак результати клінічного дослідження, у якому порівнювали ефективність лікування спонтанного бактеріального перитоніту лише цефотаксимом та цефотаксимом у комбінації з альбуміном, показали, що комбіноване лікування зменшує частоту розвитку гепаторенального синдрому (33% при лікуванні цефотаксимом проти 10% при комбінованому лікуванні з альбуміном, $p=0,002$) та смертність у цієї когорти пацієнтів (29% проти 10%, $p=0,01$) (Sort P. et al., 1999). Це пояснюється тим, що розчини альбуміну посилюють дію антибіотиків, запобігають розвитку енцефалопатії, прогресуючої печінкової недостатності, порушенню функції нирок, усуваючи гіповолемію у пацієнтів із декомпенованим цирозом печінки.

Рекомендація

Ефективним є застосування гіпертонічного розчину альбуміну в дозі 1,5 г/кг маси тіла протягом 6 год після встановлення діагнозу спонтанного бактеріального перитоніту з нирковою недостатністю та в подальшому в дозі 1 г/кг маси тіла на 3-й день захворювання (сильна рекомендація I, сила доказовості A).

Гепаторенальний синдром

Гепаторенальним синдромом називають гостру ниркову недостатність у пацієнтів із термінальною стадією цирозу печінки або гострою печінковою недостатністю (наприклад, при фульмінантному гепатиті), яка характеризується функціональною преренальною недостатністю без будь-яких органічних або патологічних змін у нирковій тканині. Патолофізіологічним механізмом, що лежить в основі цього стану, є тяжка гіперперфузія нирок внаслідок активації нейрогуморальних систем, що призводить до ниркової вазоконстрикції. Гепаторенальний синдром класифікується на два типи: тип 1 — зі швидко прогресуючими симптомами та тип 2 — із повільно прогресуючими симптомами ниркової недостатності. Пацієнти з гепаторенальним синдромом мають низьку швидкість клубочкової фільтрації (вміст креатиніну у крові $>1,5$ мг/дл або добовий кліренс креатиніну <40 мл/хв), що призводить до олігурії. У багатьох випадках гепаторенальний синдром прогресує незворотно й пов'язаний зі смертністю у $\geq 90\%$ випадків. Цей патологічний стан є однією із причин смерті при кінцевій стадії цирозу печінки. Терапія гепаторенального синдрому спрямована на збільшення об'єму циркулюючої плазми, тобто усунення гіповолемії, що досягається використанням комбінації судинорозширювальних засобів та розширювачів плазми. Для терапії цього стану використовувалися різні вазоконстриктори, проте жоден із них не був достатньо ефективним при самостійному введенні. Лише поєднання розчинів альбуміну із судинорозширювальними препаратами виявилось найбільш ефективним методом усунення гепаторенального синдрому. Зокрема, застосування терліпресину та альбуміну рекомендовано для лікування гепаторенального синдрому 1-го типу (Sanyal A.J. et al., 2008; Glud L.L. et al., 2012). Крім того, зменшення проявів ниркової недостатності також відзначається у 83% пацієнтів із одночасним введенням норадреналіну та альбуміну, що є сприятливою схемою лікування під час очікування на трансплантацію печінки (Duvoux C. et al., 2002).

Рекомендація

Застосування гіпертонічного розчину альбуміну та вазоконстрикторів є ефективним у терапії гепаторенального синдрому 1-го типу. Альбумін слід вводити в дозі 1 г/кг маси тіла в перший день захворювання та в дозі 20-40 г/кг маси тіла в наступні дні у комбінації з терліпресином та іншими препаратами (сильна рекомендація I, сила доказовості A).

Плазмаферез

Плазмаферез — це терапевтична процедура, при якій фракціонатор плазми поділяє кров пацієнта на плазму та клітинні компоненти й замінює плазму, що містить патогенні речовини, на замісну рідину з метою видалення останніх. При терапевтичному плазмаферезі, який не потребує заміни компонентів плазми крові, рекомендовано у якості замісної рідини використовувати розчин альбуміну замість свіжозамороженої плазми (CЗП) (Pusey C. et al., 2010).

Існує висока доказовість ефективності терапевтичного плазмаферезу при хронічній запальній демієлінізуючій полінейропатії, синдромі Гієна — Барре та гострій міастенії (Cortese I. et al., 2011). Результати метааналізу рандомізованих клінічних досліджень показали, що плазмаферез забезпечує короткочасне симптоматичне покращення стану приблизно у 70% пацієнтів із хронічною запальною демієлінізуючою полінейропатією (Mehndiratta M.M. et al., 2004). Плазмаферез є також ефективним при синдромі Гієна — Барре, причому використання альбуміну у якості замісної рідини, порівняно із CЗП, за подібної ефективності асоціювалося з меншою частотою ускладнень (Bouget J. et al., 1993).

Плазмаферез проводять для видалення антитіл анти-A або анти-B при AB0-несумісному переливанні крові (Tobian A.A. et al., 2009). Терапевтичний плазмаферез ефективний при загостренні

стероїдорезистентного розсіяного склерозу (Keegan M. et al., 2005). Крім того, плазмаферез застосовують для видалення імуноглобуліну при множинній мієломі або макроглобулінемії, що сприяє поліпшенню функції нирок та покращує прогноз у цієї когорти пацієнтів (Pasquali S. et al., 1984).

Рекомендації

- 1. Плазмаферез із застосуванням ізотонічного або розведеного гіпертонічного розчину альбуміну у якості замісної рідини (1-1,5-кратний об’єм плазми за сеанс) рекомендований для лікування неврологічних розладів, таких як хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія та синдром Гієна – Барре (сильна рекомендація 1, сила доказовості А).
- 2. Плазмаферез із застосуванням ізотонічного або розведеного гіпертонічного розчину альбуміну у якості замісної рідини в комбінації з імунодепресантами рекомендований для видалення антитіл анти-А або анти-В при АВ0-несумісному переливанні крові (сильна рекомендація 1, сила доказовості В).
- 3. Плазмаферез із застосуванням ізотонічного або розведеного гіпертонічного розчину альбуміну у якості замісної рідини можна використовувати при розсіяному склерозі або при множинній мієломі чи макроглобулінемії, але терапевтична ефективність цієї процедури є тимчасовою (слабка рекомендація, сила доказовості С).

Набряк легень та виражені периферичні набряки

Набряк легень та виражені периферичні набряки першочергово лікуються за допомогою обмеження вживання натрію та рідини й застосування петльових діуретиків. Однак, якщо пацієнти не реагують на високі дози діуретиків і мають супутню виражену гіпоальбумінемію (рівень альбуміну ≤2 г/л [≤2,0 г/дл]), розглядається комбінація діуретичних препаратів та гіпертонічного розчину альбуміну (Gentilini P. et al., 1999; Martin G.S. et al., 2005), проте немає доказів того, що застосування альбуміну покращує прогноз у таких пацієнтів (Roberts I. et al., 2011).

Рекомендація

У пацієнтів зі стійким до лікування набряком легень або вираженими периферичними набряками використання гіпертонічного розчину альбуміну розглядається лише у випадку вираженої гіпоальбумінемії (слабка рекомендація, рівень доказовості В).

Нефритичний синдром

Оскільки альбумін швидко виводиться із сечею у пацієнтів із нефритичним синдромом, його ефективність для поліпшення рефрактерних набряків є мінімальною і тимчасовою (Fliser D. et al., 1995; Dharmaraj R. et al., 2009). У пацієнтів із нефритичним синдромом, у яких знижений артеріальний тиск внаслідок зниження колоїдного осмотичного тиску, або у пацієнтів із масивним плевральним випотом чи асцитом, що призводить до утрудненого дихання, які важко піддаються лікуванню за допомогою інших засобів, альбумін використовується як акт необхідності у поєднанні з діуретиком, але його ефективність є досить тимчасовою.

Рекомендація

При нефритичному синдромі з рефрактерними набряками або набряком легень гіпертонічний розчин альбуміну є лише тимчасово ефективним і має використовуватися винятково як акт необхідності (слабка рекомендація 2, сила доказовості D).

Гострий панкреатит

Застосування ізотонічного розчину альбуміну можна розглядати при таких станах, як гострий панкреатит, оскільки об’єм циркулюючої плазми зменшується внаслідок системної запальної реакції, індукованої панкреатитом, що супроводжується підвищеною проникністю судин або зниженим колоїдним осмотичним тиском, пов’язаним із втратою білків. Проте немає чітких доказів щодо ефективності альбуміну при гострому панкреатиті. Крім того, альбумін слід застосовувати з обережністю, оскільки у випадках підвищеної проникності судин він екстравазує та індукує затримку рідини, що може призводити до посилення набряків. Однак альбумін може застосовуватись у разі розвитку гіповолемічного шоку при гострому панкреатиті.

Рекомендація

Ізотонічний розчин альбуміну слід застосовувати у випадках гіповолемічного шоку, пов’язаного з гострим панкреатитом (слабка рекомендація, рівень доказовості D).

Гіповолемічний шок

У 2004 році було проведено рандомізоване контрольоване дослідження SAFE за участю 6997 пацієнтів, які потребували внутрішньосудинного відновлення об’єму циркулюючої крові (ОЦК) внаслідок гіповолемії. Для цього учасники дослідження отримували 4% розчин альбуміну або звичайний фізіологічний розчин. Результати показали, що 4% розчин альбуміну не має переваг над фізіологічним розчином натрію хлориду у зменшенні 28-денної смертності у пацієнтів із гіповолемічним шоком. Крім того, не було відмінностей між звичайним фізіологічним розчином та 4% розчином альбуміну у тривалості перебування пацієнтів у реанімації, кількості днів перебування в лікарні, кількості днів застосування ШВЛ або замісної ниркової терапії. Стратифіковані за базовим рівнем альбуміну дані (≤2,5 г/дл або >2,5 г/дл) не виявили відмінностей у смертності на 28-й день (відношення шансів [ВШ] 0,87; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,73-1,05 для пацієнтів із базовим рівнем альбуміну ≤2,5 г/дл; ВШ 1,09; 95% ДІ 0,92-1,28 для пацієнтів із базовим рівнем альбуміну >2,5 г/дл) (Finfer S. et al., 2006).

Рекомендації

- 1. У пацієнтів із гіповолемією, які потребують інфузійної терапії для підтримання або відновлення ОЦК, використання альбуміну не пов’язане із покращенням смертності порівняно із застосуванням кристалοїдів (сильна рекомендація, рівень доказовості А).
- 2. Введення альбуміну для заміщення гіповолемії, вторинної після травми, хірургічного втручання тощо, може потенційно покращувати захворюваність (слабка рекомендація, рівень доказовості С).

Сепсис та септичний шок

У Міжнародні рекомендації з лікування тяжкого сепсису та септичного шоку (Dellinger R.P. et al., 2012) включені наступні настанови щодо інфузійної терапії:

- 1. Рекомендовано використовувати кристалοїди як першочергові розчини для реанімації пацієнтів із тяжким сепсисом та септичним шоком (ступінь рекомендації 1, рівень доказовості В).
- 2. Не рекомендовано використовувати гідроксиетилкрохмаль для інфузійної терапії тяжкого сепсису та септичного шоку (ступінь рекомендації 1, рівень доказовості В).
- 3. Пропонується використовувати розчин альбуміну для інфузійної терапії тяжкого сепсису та септичного шоку, коли пацієнти потребують введення великого об’єму кристалοїдів (ступінь рекомендації 2, рівень доказовості С).

Рекомендації

- 1. У пацієнтів із тяжким сепсисом або септичним шоком застосування альбуміну не пов’язане із покращенням смертності порівняно із застосуванням кристалοїдів (сильна рекомендація, рівень доказовості В).
- 2. При ініціальному лікуванні пацієнтів із тяжким сепсисом введення альбуміну стабілізує гемодинаміку (слабка рекомендація, рівень доказовості С).

Серцево-судинна хірургія

Альбумін давно застосовується як основний розчин під час операції на відкритому серці із серцево-легеневим шунтуванням з метою підтримання колоїдного осмотичного тиску під час екстракорпоральної циркуляції. У рандомізованому контрольованому дослідженні, у якому порівнювали застосування альбуміну та кристалοїду як основного розчину для серцево-легеневого шунтування, повідомлялося, що післяопераційний баланс рідини був кращим у групі використання альбуміну (Scott D.A. et al., 1995). Однак інші дослідження показали, що статистично значущих відмінностей між групами в об’ємі післяопераційної крововтрати, обсязі переливання крові, тривалості перебування у реанімаційному відділенні, смертності не спостерігалось (Erstad B.L. et al., 1991; Russell J.A. et al., 2004).

Утім у дослідженні Sedrakyan et al. (2003) введення альбуміну як розширювача плазми після операції шунтування коронарних

артерій зменшило смертність на 25% порівняно із застосуванням небілкових колоїдів. У метааналізі, проведеному у 2012 році, було показано, що розчини гідроксиетиленкрохмалю (450/0,7 або 200/0,5) збільшили об’єм післяопераційної крововтрати та потребу в еритроцитах, СЗП та інфузії тромбоцитів порівняно із розчином альбуміну серед 970 пацієнтів, які перенесли кардіохірургічну операцію (Navickis R.J. et al., 2012).

Рекомендація

Незважаючи на суперечливість даних застосування розчинів альбуміну під час операцій на відкритому серці все ж таки рекомендовано, проте з обережністю (слабка рекомендація, рівень доказовості D).

Доказова база щодо використання альбуміну: що нового?

У 2018 році були опубліковані рекомендації Національної консультативної групи Шотландії з питань використання плазмозамінників, зокрема розчинів альбуміну, які підтвердили настанови японських спеціалістів, що альбумін є ефективним прогноз-модифікуючим препаратом у хворих на цироз печінки з резистентним асцитом, у пацієнтів під час виконання процедури парацентезу великого об’єму, при спонтанному бактеріальному перитоніті, гепаторенальному синдромі, а також що розчини альбуміну є пріоритетними засобами для проведення терапевтичного плазмаферезу [4].

Нещодавно, у 2020 році, огляд літератури з використання розчинів альбуміну в інтенсивній терапії також підтвердив попередні рекомендації щодо доцільності призначення альбуміну у пацієнтів із декомпенованим цирозом печінки. Питання щодо його використання при сепсисі та септичному шоці наразі залишається дискусійним [3].

Крім того, згідно з рекомендаціями, схваленими Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration, FDA), щодо застосування розчинів альбуміну, показано їх введення пацієнтам із гіповолемією. У цієї категорії хворих альбумін пропонується як терапія другої лінії, якщо реакція на введення кристалοїдів є недостатньою. Проте у критично тяжких хворих 90-денний рівень виживаності суттєво не відрізнявся при лікуванні альбуміном або кристалοїдами у якості терапії першої лінії (відносний ризик 0,98; 95% ДІ 0,92-1,04) (Lewis S.R. et al., 2018). Пацієнти, які отримували альбумін, перебували менше днів на апараті штучної вентиляції легень і потребували менше вазопресорної терапії порівняно з пацієнтами, які отримували кристалοїди (середня різниця – 1,10 та 1,04 відповідно) (Annane D. et al., 2012). Рекомендована доза становить 500 мл 5% розчину альбуміну, яку можна повторно вводити кожні 30 хв у разі необхідності [5].

Рекомендації 2020 року з менеджменту пацієнтів із тяжкими термічними опіками пропонують вводити альбумін таким хворим із загальною опіковою поверхнею тіла понад 30% після перших 6 год лікування. Експерти припускають, що пацієнти з тяжкими опіками мають отримувати достатню кількість альбуміну, щоб підтримувати його рівень у сироватці >30 г/л. Дози альбуміну зазвичай складають близько 1-2 г/кг/день [5]. Введення альбуміну зменшує ризик розвитку ускладнень, пов’язаних із перевантаженням рідиною, які включають гострий респіраторний дистрес-синдром, гостре пошкодження нирок та абдомінальний компартмент-синдром, тим самим потенційно покращуючи прогноз у таких пацієнтів (Klein M.B. et al., 2007; Markell K.W. et al., 2009). Результати одного метааналізу показали, що введення альбуміну значно знижувало смертність пацієнтів з опіками (ВШ=0,34; 95% ДІ 0,19-0,58; p<0,001) (Eljaiek R. et al., 2017), а згідно з даними іншого, введення альбуміну протягом перших 24 год у хворих із тяжкими опіками значно зменшувало частоту розвитку абдомінального компартмент-синдрому – з 15,4 до 2,8% (Navickis R.J. et al., 2016).

Узагальнені рекомендації щодо використання розчинів альбуміну представлені у таблиці.

Отже, враховуючи фізіологічну роль альбуміну в нормальному функціонуванні організму людини, введення його препаратів є надзвичайним при деяких патологічних станах, що супроводжуються гіпоальбумінемією, наприклад при декомпенованому цирозі печінки. Альбумін є ефективним, а інколи й єдиним засобом усунення гіповолемії у цієї категорії пацієнтів. У деяких випадках, таких як нефритичний синдром, набряк легень та виражені периферичні набряки, які важко піддаються терапії іншими лікарськими засобами, розчини альбуміну показані як акт необхідності для тимчасового полегшення стану пацієнта. Крім того, препарати альбуміну рекомендовані під час проведення терапевтичного плазмаферезу, коли немає необхідності у введенні факторів згортання крові, при операції на відкритому серці в умовах штучного кровообігу, а також для лікування пацієнтів із тяжкими опіками.

Література

- 1. Yasumura S. et al. Evidence-based Guidelines for the Use of Albumin Products / Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy / Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 63. No. 5 63(5):641-663, 2017.
- 2. Caraceni P. et al. Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue / European Journal of Internal Medicine 24 (2013) 721-72.
- 3. Melia D., Post B. Human albumin solutions in intensive care: A review / Journal of the Intensive Care Society 0(0) 1-7; 2020.
- 4. Douglas K. et al. Clinical Guidelines for Human Albumin Use / Developed for Scotland by the National Plasma Product Expert Advisory Group; 2018.

Підготувала **Марія Грицула**

За підтримки ТОВ «Такеда Україна» VV-MEDMAT-46565



І.В. Гайович, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Використання регенеративних технологій у лікуванні асептичного некрозу

За матеріалами конференції

Асептичний некроз кістки – це тяжке й несприятливе за своїм перебігом дегенеративно-дистрофічне захворювання суглоба, що полягає у змертвінні ділянки субхондральної кісткової тканини із вторинним ураженням суглобового хряща та поступовою дегенерацією всіх елементів суглоба. Інконгруентна деформована головка кістки, локальний остеопороз та реактивний синовіт зумовлюють швидкий розвиток дистрофічно-дегенеративних змін усіх елементів суглоба за типом вторинного деформуючого артрозу. Патологічний процес завершується лізисом головки та повним руйнуванням нормальної структури суглоба. У своїй доповіді «Використання регенеративних технологій у лікуванні асептичного некрозу» кандидат медичних наук Ігор Володимирович Гайович (ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ) на онлайн-вебінарі, що відбувся 8 квітня, висвітлив останні досягнення та підходи в галузі лікування пацієнтів із даною патологією.

Ключові слова: асептичний некроз, ангіогенез, концентрований аспірат кісткового мозку.

Відповідно до міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), класифікація асептичного некрозу (АН) залежить від причини виникнення патології, включаючи побічну дію медичних препаратів та вплив травматичних факторів. Спікер відзначив, що АН майже у 10% випадків є основною причиною проведення оперативного втручання із приводу ендопротезування великих суглобів, а також значною мірою впливає на якість життя пацієнтів як одне із частих захворювань, що веде до інвалідизації та обмеження соціальної активності. Автор доповіді наголосив, що основною віковою категорією у структурі даної патології є діапазон 30-39 років.

Серед головних етіологічних факторів розвитку АН виділяють наступні (Joo Y.B., 2014):

- спінальні – 18%;
- фізичні перевантаження – 15%;
- прийом нестероїдних протизапальних засобів – 17%;
- лікування цитостатиками – 1%;
- ідіопатичний АН – 16%;
- спадкова схильність – 2%;
- дисплазія кульшового суглоба – 2%;
- вживання алкоголю, прийом токсичних і наркотичних препаратів – 22%;
- систематичне переохолодження – 2%;
- вплив радіаційних факторів – 5%.

Спікер звернув увагу на збільшення випадків розвитку АН на фоні частого призначення глюкокортикоїдів при коронавірусній хворобі. Механізм розвитку АН включає наступні патофізіологічні етапи (Kalpit N.S., 2015):

- оклюзія судин;
- порушення метаболізму ліпідів (гіпертензія та ішемія);
- внутрішньосудинні порушення коагуляції;
- порушення репаративного остеогенезу (баланс між процесами остеорезорбції та проліферації);
- первинна смерть клітин;
- ушкодження судин.

І.В. Гайович звернув увагу на кожен із компонентів патогенезу захворювання: оклюзія судин, які живлять кісткову тканину, веде до наступних позакісткових порушень кровопостачання, може бути наслідком як прямої травми, так і нетравматичного ураження або стресових переломів (Cosino T., 2014). Натомість щодо порушення метаболізму ліпідів, то дослідження на тваринах показали, що підвищений рівень ліпідів у сироватці крові призводить до їх відкладення у головці стегнової кістки, спричиняючи гіпертензію та ішемію.

Застосування препаратів, які знижують рівень холестерину, призводить до зменшення інтенсивності розвитку АН (Kawai K., 1985). Внутрішньосудинні розлади коагуляції, як правило, є вторинними й спричинені сімейною тромбофілією, гіперхолестеринемією, відторгненням трансплантата, іншими розладами, такими як інфекційний процес або вагітність. Порушення процесів остеогенезу, а саме дисбаланс резорбції та проліферації кістки, проважує утворення фіброзної тканини навколо некротичної зони й запобігає процесу реваскуляризації. Первинна загибель клітин без інших особливостей остеонекрозу спостерігалася у пацієнтів після трансплантації нирок, а також у групі пацієнтів, які отримували глюкокортикоїди або зловживали алкоголем (Kalpit N.S., 2015).

За ініціації будь-якого фактора, що веде до АН, вже через 3 год впливу ішемії починається процес загибелі остеоцитів, який завершується протягом 24-72 год (Kalpit N.S., 2015). Результати досліджень R.S. Weinstein та співавт. (2000) показали, що до 40% пацієнтів, які отримують кортикостероїди, мають вогнища остеонекрозу. Прийом 25-40 мг преднізолону щоденно підвищує ризик розвитку АН у 20 разів (Sakaguchi M., 2010). У дослідженні щодо впливу кортикостероїдів на процес остеогенезу (Li X., 2005) було доведено на прикладі дексаметазону, що кортикостероїди впливають на диференціацію клітин кісткового мозку в адипоцити, тобто клітини, які за своєю природою належать до жирової тканини, причому цей ефект є дозозалежним і накопичується із часом.

У клінічній практиці найчастіше для встановлення діагнозу «асептичний некроз» використовується шкала стадій захворювання за ARCO (Association of Research Circulation Osseous). Рентгенологічне дослідження суглобів є одним із основних і первинних методів дослідження, за допомогою якого можна запідозрити субхондральний склероз, проте зміни кістки, що відображаються при рентген-дослідженні, в основному характерні для захворювання на більш пізніх стадіях, коли лікар значно обмежений у виборі лікувальної тактики. Більш точним методом є комп'ютерна томографія (КТ), проте даний метод також потребує принципового вивчення знімків із метою оцінки стану суглобових поверхонь та міжсуглобової щілини. Натомість магнітно-резонансна томографія (МРТ) дозволяє на ранній стадії (за даними деяких наукових дослідженнях, через 24 год після дії ішемічного фактора) діагностувати АН і вчасно розпочати лікування (Kalpit N.S., 2015).

Тому рекомендовано проводити МРТ у якості первинного методу дослідження в молодих пацієнтів зі скаргами на біль у кульшових суглобах, а також при больовому синдромі колінного суглоба, оскільки АН головки стегнової кістки може маніфестувати через біль у ділянці колінного суглоба, за винятком патології, нестабільності та ураження даного суглоба.

Консервативна терапія АН включає наступне:

- обмеження фізичних навантажень;
- прийом бісфосфонатів;
- застосування статинів;
- стимуляція процесу неоангіогенезу (простагландини).

Хоча питання консервативної медикаментозної терапії досі є відкритим, дослідження показують, що призначення бісфосфонатів може позитивно впливати на динаміку захворювання. Зокрема, препарат алендронат продемонстрував короточасну ефективність у зменшенні рівня больового синдрому, поліпшенні суглобової функції, уповільненні прогресування кісткового колапсу та відстроченні проведення оперативного втручання із приводу ендопротезування кульшового суглоба в дорослих пацієнтів з аваскулярним некрозом головки стегнової кістки (Ru-Bin L., 2020).

Терапія статинами для профілактики остеонекрозу при застосуванні глюкокортикоїдів демонструє значне зниження частоти розвитку захворювання. J.W. Prithett (2001) у своїй роботі показав, що лише у 1% пацієнтів, які приймали статини, розвивався АН протягом усього часу застосування глюкокортикоїдів; натомість

за відсутності прийому статинів цей показник досягав 20%.

Терапія, спрямована на стимуляцію ангіогенезу, включає застосування простагландинів та вазоактивних простагландинів, які схвалені для інгаляційного лікування легеневої гіпертензії, показала клінічну й рентгенологічну ефективність на ранній стадії остеонекрозу шляхом внутрішньовенного введення препаратів. Зокрема, ілопрост зумовлює розширення судин і покращує мікроциркуляцію, зменшуючи набряк кісткового мозку та больовий синдром, а також агрегацію тромбоцитів. Проте в дослідженнях було показано, що у 80% випадків остеонекрозу без належного втручання відбувається прогресування захворювання (Iorio R., 2019).

Якщо вплив на етіологічний фактор, який зумовив розвиток остеонекрозу, здійснити неможливо, то сучасні клітинні технології здатні вплинути на процес регенерації кісткової тканини. Зокрема, 1 мл аспірату кісткового мозку містить близько 28 гемопоетичних колонієутворюючих клітин. Сучасні засоби для центрифугування біологічних препаратів здатні збільшити концентрацію необхідних гемопоетичних клітин майже у 30 разів (Dragoo J.L., 2018).

Мезенхімальні клітини кісткового мозку, впливаючи на певні рецептори, регулюють процеси ангіогенезу, проліферації, апоптозу, фіброзу та імунomodulaції (Andrzejewska A., 2018). Доповідач зауважив, що для досягнення тривалого позитивного клінічного ефекту від застосування регенеративних технологій у пацієнтів з АН обов'язковим фактором є сприятливі біомеханічні умови (згинання в колінному суглобі до 90°, відведення в кульшовому суглобі більше 20°, згинальна контрактура в кульшовому суглобі не більше 10°).

За відсутності відповідних умов необхідно віддавати перевагу оперативному лікуванню остеонекрозу та застосуванню регенеративних технологій. У пацієнтів із III стадією АН оптимальним режимом клітинної терапії є попередня «підготовка» суглоба тромбоконтратом із подальшим комбінованим внутрішньосуглобовим та внутрішньокістковим введенням концентрованих стовбурових клітин. У разі якщо внутрішньокісткове введення не може бути відкладене через ризик прогресування АН та руйнування головки стегнової кістки, рекомендовано проведення післяопераційної клітинної терапії тромбоконтратом. У цьому випадку процедура проводиться у два етапи: тунелізація кістки з наступним поступовим введенням концентрованого аспірату кісткового мозку. Повторна процедура може проводитися до 5 разів, особливо якщо спостерігається позитивна динаміка. Локальне введення біологічного продукту дає більш позитивний та тривалий клінічний ефект порівняно з регіонарним введенням, але оптимальним є комбіноване введення препарату, особливо на пізніх стадіях захворювання. Введення концентрованого аспірату кісткового мозку призводить до максимального позитивного й більш тривалого клінічного ефекту.

Застосування навігації – ультразвукового дослідження та моніторингу за допомогою електронно-оптичного перетворювача (ЕОП-моніторинг) створює передумови для підвищення ефективності клітинної терапії у пацієнтів з остеоартрозом, АН і є обов'язковим при застосуванні



І.В. Гайович

високодиференційованих біотехнологічних продуктів. Регенеративна ін'єкційна терапія при остеоартрозі та АН може бути самостійним методом лікування або використовуватися у поєднанні із класичними оперативними методами за потреби покращення біомеханічних умов функціонування суглоба. Доповідач наголосив, що у пацієнтів, які приймають високі дози глюкокортикоїдів, клінічно симптоми захворювання можуть мати мінімальні прояви, незважаючи на множинність ураження, що пов'язано зі здатністю гормональних препаратів блокувати запальні процеси в організмі (Голуєв Є.Л., 2018).

У групі пацієнтів з АН і ураженням декількох кісток оперативне лікування за допомогою концентрованого аспірату кісткового мозку дозволяє одночасно провести стимуляцію регенерації усіх цих кісток. В операційних умовах здійснюється забір кісткового мозку з наступною концентрацією препарату, яким у подальшому буде проводитися терапія. Перед початком маніпуляції за допомогою КТ-зображення проводиться 3D-реконструкція ураженої ділянки з подальшим моделюванням зон забору кісткового мозку. Наступним кроком є планування тунелізації кістки: необхідно розташовувати троакар таким чином, щоб на один інструмент припадало 2 см³ ділянки остеонекрозу.

При введенні концентрованого аспірату кісткового мозку на базі ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (м. Київ) використовується метод доданої реальності із проекцією моделі на тіло пацієнта. Дана методика дозволяє точно визначити місце ін'єкції та глибину проколу. Важливим етапом при каналізації є саме субхондральне введення препарату, оскільки при ушкодженні хряща ефективність втручання є меншою й накопичення препарату буде спостерігатися не в зоні некрозу, а внутрішньосуглобово.

Одним зі складних випадків для проведення тунелізації є ураження АН таранної кістки. Звичайно, необхідно проводити 3D-моделювання таким чином, щоб троакари перетиналися в зоні некрозу. Як правило, через місяць після виконання тунелізації рекомендовано проведення розвантаження кінцівки. У випадку однобічного ураження заборонено будь-яке навантаження на уражену кінцівку протягом місяця після оперативного втручання. У випадку двобічного ураження колінних та кульшових суглобів розвантаження рекомендовано проводити за допомогою милиць. Проте, як зауважив доповідач, незважаючи на високу ефективність сучасних клітинних технологій, у разі виявлення АН на пізніх стадіях або у випадках невинного прогресування захворювання лише ендопротезування дозволяє відновити функцію кінцівки.

Таким чином, тактика лікування АН визначається стадією захворювання й вираженістю клінічної симптоматики. Сьогодні активно проводяться клінічні дослідження із приводу вивчення ефективності лікарських засобів, спрямованих на відновлення кровообігу, зниження рівня холестерину та стимулювання ангіогенезу у таких хворих. Використання регенеративних технологій у лікуванні АН може стати надійною альтернативою ендопротезуванню у пацієнтів, у яких захворювання було виявлено на ранніх стадіях.

Підготувала Катерина Пашинська



О.М. Нестеренко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету МОЗ України

Сучасні можливості протимікробного менеджменту тяжких інфекцій та сепсису в умовах пандемії COVID-19

За матеріалами конференції

Сьогодні боротьба з пандемією COVID-19 значно домінує над іншими актуальними проблемами у сфері охорони здоров'я багатьох країн. У світі тривають інтенсивна розробка та клінічні дослідження вакцин, специфічних засобів лікування та профілактики цієї інфекції. У рамках одного з освітніх вебінарів завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор Олексій Миколайович Нестеренко висвітлив із позицій доказової медицини останні тенденції в менеджменті клінічних синдромів коронавірусної хвороби, а також особливості діагностики та лікування сепсису в умовах пандемії COVID-19.

У своїй першій доповіді «Сучасні можливості діагностики та лікування клінічних синдромів COVID-19» спікер наголосив, що менеджмент пацієнтів із тяжкою вірусно-бактеріальною пневмонією при COVID-19 потребує патогенетично обґрунтованого підходу до невідкладної синдромної терапії та етіотропного лікування – раціональної антибіотикотерапії із чітким дотриманням принципів вибору антимікробних препаратів як одного із ключових компонентів комплексної програми лікування пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Схема протимікробної терапії у цієї категорії пацієнтів залежить від наявності в них супутньої бактеріальної флори. З огляду на те що результати культурального дослідження зазвичай отримують через декілька днів, антибактеріальні засоби призначаються емпірично. Прямими показаннями до антибіотикотерапії є приєднання бактеріальної ко-інфекції (бактеріальна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів).

Зважаючи на глобальний ріст антибіотико-резистентності, фторхінолони мають значні переваги над макролідами та тетрациклінами в лікуванні тяжкої вірусно-бактеріальної позагоспітальної пневмонії. Серед фторхінолонів на особливу увагу заслуговує вітчизняний препарат левофлоксацину – Лефлоцин («Юрія-Фарм»). Він характеризується максимальною біодоступністю і внутрішньоклітинною проникністю за рахунок зв'язування з білками крові, що забезпечує високий рівень безпеки і мінімальний ризик побічних ефектів. Лефлоцин у якості монотерапії показаний пацієнтам із тяжкою позагоспітальною пневмонією в наступних випадках: приналежність до групи високого ризику; наявність інфекції, викликаной резистентним пневмококком; вік >65 років; попереднє лікування β-лактамами антибіотиками протягом останніх 3 міс; імуносупресивні стани, пов'язані із прийомом глюкокортикостероїдів; тяжкі супутні патології; онкологічні захворювання; цукровий діабет; хронічні захворювання печінки.

Особам із високим ризиком інфікування *Pseudomonas aeruginosa* необхідно призначати комбіновану антибактеріальну терапію (АТ): антипсевдомонадні цефалоспорины 3-4-го покоління (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам). Серед згаданих антибактеріальних препаратів активно використовується Лаксерс («Юрія-Фарм») у поєднанні з аміноглікозидами, ципрофлоксацином або левофлоксацином. Антибактеріальним компонентом препарату Лаксерс є цефалоспорин 3-го покоління цефоперазон, що діє проти чутливих мікроорганізмів у стадії активної мультиплікації шляхом пригнічення біосинтезу мукопептиду бактеріальної клітинної стінки. Як альтернативу в пацієнтів із надтяжким перебігом необхідно застосовувати карбапенеми в поєднанні з аміноглікозидами (Браксон [тобраміцин]) або фторхінолонами (Лефлорин [левофлоксацин]).

Показаннями для проведення комбінованої антимікробної терапії є:

- тяжкі госпітальні інфекції, сепсис, тяжкі інфекції на фоні нейтропенії, виділення полірезистентних збудників;
- висока вірогідність приєднання анаеробів, метицилін-резистентного золотистого стафілокока, ентерококів, грибової флори;
- виникнення вторинних вогнищ інфекції, пов'язаних із внутрішньогоспітальним інфікуванням.

При виявленні метицилін-резистентних штабів високоєфективним є застосування препарату Лінелід (лінезолід) (компанія «Юрія-Фарм»), що призначається по 600 мг внутрішньовенно кожні 12 год 2 рази на добу протягом 3 днів. Лінелід також показаний пацієнтам із поліорганною недостатністю, токсичною

нефропатією, що супроводжується підвищеною концентрацією продуктів азотного обміну, на протипагу нефротоксичному глікопептиду ванкоміцину.

При виявленні в бактеріологічних посівах госпітальних штамів неферментуючих бактерій (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) або їх асоціацій, у т.ч. із *Klebsiella pneumoniae*, за результатами антибіотикочувливості штамів за збереженої функції нирок призначаються карбапенеми у поєднанні із Браксоном (тобраміцин) у разовій дозі 1 мг/кг маси тіла, розведеним у 100 мл 0,9% розчину NaCl або 5% розчину глюкози, кожні 8 год протягом 30-60 хв під контролем показників азотного обміну та темпу діурезу (мл/кг/год).

За високого ризику приєднання грибкової флори, а також за розвитку стійкості до флуконазолу чи проявів інвазивного мікозу (легеневого аспергільозу) показано призначення вориконазолу. Вітчизняний препарат Візеалот («Юрія-Фарм») демонструє високу клінічну ефективність стосовно різних представників *Aspergillus spp.* (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*) і *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*). Пацієнтам із прогресуючим інвазивним мікотичним життєзагрожуючим ураженням Візеалот слід призначати як стартову терапію. Перед початком застосування препарату необхідно проводити моніторинг порушень електролітного балансу. Візеалот вводиться тільки внутрішньовенно починаючи з навантажувальної дози 6 мг/кг кожні 12 год протягом перших діб із подальшим переходом на підтримувальні дози 4 мг/кг двічі на добу. Слід зазначити, що Візеалот заборонено використовувати з іншими препаратами через спільну систему для внутрішньовенного введення.

Професор О.М. Нестеренко презентував іще одну доповідь – **«Особливості діагностики та лікування сепсису в умовах пандемії COVID-19»**, у якій висвітлює сучасні вимоги до менеджменту пацієнтів із септичним шоком, спричиненим вірусом SARS-CoV-2.

Сепсис та септичний шок у період пандемії COVID-19 можуть ускладнювати як перебіг самої коронавірусної хвороби, так і бути наслідком патологій хірургічного профілю. Спектр мікроорганізмів при сепсисі та септичному шоці відіграє основну роль у виборі АТ. До варіантів оптимізації протимікробної терапії відносять ранній початок призначення антибіотиків, використання методик комбінованої та пролонгованої інфузії антибактеріальних засобів. В умовах пандемії COVID-19 принципово важливо дотримуватися основних підходів до діагностики й лікування тяжких інфекцій, сепсису та септичного шоку з позиції стратегії «золотої години».

Лікування сепсису потребує: виявлення й санації вогнища інфекції з усуненням етіологічного фактора шляхом протимікробної терапії; стабілізації гемодинаміки та регуляції мультисистемної запальної відповіді на інфекцію. Невід'ємною складовою лікування септичного шоку є проведення АТ. Емпірична АТ розпочинається з використання одного або двох антибіотиків широкого спектра дії протягом першої години у пацієнтів із проявами сепсису або септичного шоку.

Представник фторхінолонів – препарат Лефлоцин (левофлоксацин) у дозуванні 750 мг забезпечує високу пікову концентрацію антибіотика з високим бактерицидним ефектом. Лефлоцин має лінійну фармакокінетику в діапазоні доз від 50 до 1000 мг.

При тяжкому сепсисі, септичному шоці показана комбінована терапія. Найчастіше застосовується комбінація карбапенемів із поліміксином або аміноглікозидами, 3-поміж яких одними з найкращих показників переносимості та безпечності характеризується препарат Браксон. При внутрішньом'язовому введенні препарату

в дозі 1 мг/кг маси тіла концентрація $C_{\max}$ у плазмі крові становить 3–7 мг/л. Терапевтична концентрація Браксону зберігається протягом 8 год. По відношенню до грампозитивної флори комбінація карбапенемів із препаратом Лінелід (лінезолід) може значно покращити перебіг захворювання. При приєднанні синьогнійної палички рекомендовано призначення препарату Лаксерс (цефоперазон/сульбактам) у комбінації з аміноглікозидами, ципрофлоксацином або левофлоксацином. Як альтернатива у категорії пацієнтів з надтяжким перебігом захворювання необхідно застосування карбапенемів у поєднанні з аміноглікозидами (Браксон [тобраміцин]) або фторхінолонами (Левлоцин [левофлоксацин]).

Для β-лактамних антибіотиків, цефалоспоринів, у т.ч. захищених, таких як цефоперазон/сульбактам, комбінація яких найкраще представлена у препараті Лаксерс, найважливішим є проміжок часу, протягом якого концентрація антибіотиків буде перевищувати мінімальну інгібуючу концентрацію. Цього можна досягти шляхом збільшення часу введення препарату (пролонговані внутрішньовенні введення). Причому максимальний бактерицидний ефект настає, якщо концентрація антибіотика перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію протягом 40% тривалості інтервалу між введеннями.

У 40% АТ при діагностуванні контамінації метицилін-резистентними штамми показано призначення препарату Лінелід у дозі 600 мг внутрішньовенно кожні 12 год протягом 3 днів. При асоціаціях *P. aeruginosa*, *A. baumannii*,



О.М. Нестеренко

у т.ч. із *K. pneumoniae*, рекомендовано призначення препарату Браксон (тобраміцин) у разовій дозі 1 мг/кг маси тіла, розведеного у 100 мл 0,9% розчину NaCl або 5% розчину глюкози кожні 8 год протягом 30-60 хв під контролем діурезу та біохімічних показників роботи нирок.

Доповідач зауважив, що у пацієнтів із коронавірусною хворобою, які перебувають у критичному стані, на фоні імуносупресії може розвиватися системний, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивних кандидозних інфекцій. Одним із найбільш тяжких проявів імуносупресії є розвиток такого інвазивного мікозу, як легеневий аспергільоз, особливо якщо хворі отримують тривале лікування глюкокортикостероїдами або імунотерапію моноклональними антитілами до рецепторів інтерлейкіну 6. При легенево́му аспергільозі доцільно застосовувати потужні антимікотичні препарати, зокрема Візалот (вориконазол), який демонструє широкую антимікотичну активність стосовно резистентних штамів роду *Aspergillus* та *Candida*.

В осіб із надтяжким перебігом коронавірусної хвороби слід розглянути призначення 10% імуноглобуліну людини для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг однократно протягом 2 діб.

Отже, чітке дотримання принципів вибору антимікробних препаратів є однією з найважливіших складових комплексної програми лікування осіб із тяжким перебігом COVID-19.

Підготувала **Катерина Пашинська**



ПРОТИМІКРОБНА

терапія від «Юрія-фарм»

Лефлацин 750

Мінімальна резистентність
максимальна ефективність



Лінелід

Ефективний проти
резистентної Гр «+» флори



Браксон

Єдиний парентеральний
тобраміцин на ринку України.
Ефективний проти Гр «-» флори



Візеалот

Вориконазол від європейського
виробника – широкий спектр
протигрибкової дії



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

БРАКСОН. Склад: действующий компонент – Тобрамицин (в дозі 400 мг) **Повсякденно.** Тобі інфекції викликають стрептококи, стафілококи, пневмококи, бактерії, гриби, а також деякі види бактерій. Браксон – це антибіотик, який допомагає боротися з інфекціями, викликаними цими мікроорганізмами. Браксон – це антибіотик, який допомагає боротися з інфекціями, викликаними цими мікроорганізмами. Браксон – це антибіотик, який допомагає боротися з інфекціями, викликаними цими мікроорганізмами.

ВІЗЕАЛОТ. Склад: действующий компонент – Вориконазол (в дозі 200 мг) **Повсякденно.** Тобі інфекції викликають гриби, а також деякі види бактерій. Візеалот – це антигрибковий засіб, який допомагає боротися з інфекціями, викликаними цими мікроорганізмами. Візеалот – це антигрибковий засіб, який допомагає боротися з інфекціями, викликаними цими мікроорганізмами. Візеалот – це антигрибковий засіб, який допомагає боротися з інфекціями, викликаними цими мікроорганізмами.



www.uf.ua

Дані матеріал призначені для медичних спеціалістів під час розповсюдження лікарських засобів «Юрія-Фарм» на рекомендацію виробника Браксон (Браксон), ВІЗЕАЛОТ (ВІЗЕАЛОТ), Лефлацин (ЛЕФЛОЦИН), Лінелід (ЛІНЕЛІД), в яких ви віднайдете всі дані, які прописані в інструкції.

Інтенсивна терапія гемолітико-уремічного синдрому у вагітних*

За матеріалами конференції

Тромботична мікроангіопатія (ТМА) – ураження судин мікроциркуляторного русла (переважно артеріол і капілярів) різних органів унаслідок ушкодження ендотелію та оклюзії просвіту судин тромбоцитарними тромбами. Існує декілька форм ТМА, серед яких окреме місце посідає гемолітико-уремічний синдром (ГУС), що характеризується мікроангіопатичною гемолітичною анемією, тромбоцитопенією та гострим пошкодженням нирок. Атиповий ГУС (аГУС) розвивається внаслідок патології альтернативного регуляторного шляху активації комплементу, що призводить до ушкодження клітин ендотелію та спричиняє мікросудинний тромбоз.

На онлайн-практикумі «Секрети майстерності від авторитетів та їх учнів» завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Юрій Юрійович Кобеляцький у доповіді «Інтенсивна терапія гемолітико-уремічного синдрому у вагітних» представив основні принципи ведення пацієнток із даною патологією відповідно до останніх міжнародних рекомендацій.

Доповідач зазначив, що ТМА відноситься до групи гетерогенних захворювань, об'єднаних спільною гістологічною картиною та клінічними проявами з різноманітними патогенетичними механізмами розвитку (таблиця).

Гістологічна картина ТМА характеризується наступними змінами судин:

- набряк ендотеліальних клітин із відшаруванням базальної мембрани;
- розширення субендотеліального простору з відкладанням у ньому детриту та фібриногену;
- потовщення стінок судин, проліферація клітин інтими;
- тромби у просвіті дрібних артерій, артеріол, капілярів аж до повної оклюзії.

Клінічні прояви ТМА включають:

- мікроангіопатичний гемоліз (негативна реакція Кумбса; гемолітична анемія з високим рівнем лактатдегідрогенази, низьким рівнем гаптоглобіну та шизоцитозом);
- тромбоцитопенію споживання;
- ураження нирок;
- ураження центральної нервової системи;
- лихоманку.

Диференціальна діагностика ТМА, зокрема ГУС, в акушерстві обов'язково має бути проведена з HELLP-синдромом, антифосфоліпідним синдромом, тромбоцитопенічною пурпурою (ТТП).

Акушерам-гінекологам частіше доводиться мати справу з аГУС, що являє собою хронічне системне захворювання генетичної природи, в основі якого лежить неконтрольована активація альтернативного шляху комплементу. Остання веде до генералізованого тромбоутворення в судинах мікроциркуляторного русла (комплемент-опосередкована тромботична мікроангіопатія).

У структурі тригерів розвитку аГУС вагітність становить 7% (Salmon J.E.,

2011), оскільки залежить від активності комплементу. Під час вагітності активність комплементу значно зростає, що зумовлено необхідністю підтримки нормального кровотоку у плаценті. Дефекти регуляції активності комплементу ведуть у цьому випадку до неконтрольованої його активації та посилення зворотного зв'язку між компонентами згортання крові, до ушкодження ендотелію, активації тромбоцитів, виникнення запалення, що спричиняє розвиток аГУС та ураження органів-мішеней.

Мутації у генах регуляторних білків системи комплементу можуть також призводити до розвитку еклампсії. При аналізі результатів клінічних досліджень, зокрема генетичного, серед 40 пацієнток із пре-еклампсією у 7 (18%) жінок були наявні гетерозиготні мутації генів комплементу, причому у 5 випадках відзначалися мутації гена моноцитарного хемотаксичного білка (Fakhouri F. et al., 2010).

Існує три основні шляхи активації комплементу: лектиновий, класичний та альтернативний. Альтернативний спосіб активації забезпечують протеїни плазми крові, до яких належать:

- фактор системи комплементу І (CFI);
- фактор системи комплементу Н (CFH);
- мембранний кофакторний протеїн (MCP);
- тромбомодулін (THBD).

CFH є основним регулятором альтернативного шляху активації комплементу, механізм дії якого полягає у блокуванні утворення C3-конвертази та прискорення її розщеплення. Також цей протеїн є кофактором CFI, який інактивує білок C3b. Наступним фактором комплементу, дисфункція якого призводить до надмірної активації останнього, є CFI. Даний протеїн є сериною протеазою, яка розщеплює C3b. MCP експресується на поверхні клітин, де зв'язує C3b, а також є кофактором CFI. Тромбомодулін являє собою ендотеліальний глікопротеїн, який має антикоагулянтну, цитопротекторну, протизапальну дію, а також прискорює інактивацію C3b.

Професор Ю.Ю. Кобеляцький зазначив, що мутації у генах, які кодують регуляторні білки (CFH, CFI, MCP, THBD), призводять до порушення захисту ендотеліальних клітин від впливу активного комплементу, що є причиною розвитку

мікроангіопатії. Це проявляється пошкодженням субендотеліального матриксу, трансформацією атромботичного фенотипу у протромботичний. Вищезгадані ланки є ключовими механізмами тромбоутворення. Найбільш часто відзначаються мутації CFH-протеїну, що призводить до розвитку аГУС.

Розрізняють аГУС сімейний, що діагностується принаймні у двох членів сім'ї (10-20%), та спорадичний – за відсутності сімейного анамнезу (80-90%).

Перший етап діагностики ТМА у вагітної чи породіллі полягає у виявленні наступних ознак:

- зниження рівня гемоглобіну <100 г/л;
- зменшення кількості тромбоцитів на >25% від вихідного показника;
- ураження суміжних органів, зокрема нирок.

Доповідач зауважив, що про наявність ТМА свідчить шизоцитоз >1%, зниження рівня гаптоглобіну, підвищення рівня лактатдегідрогенази, негативна реакція Кумбса.

Комплекс лабораторних досліджень на ТМА має виконуватися відразу всім жінкам при госпіталізації до пологового будинку з попереднім діагнозом «пре-еклампсія».

Таким чином, діагностика ТМА, зокрема аГУС, базується на наявності тромбоцитопенії та мікроангіопатичного гемолізу в поєднанні з ознаками ураження нирок і/або екстрауретерального ураження. Встановлення факту тромбоцитопенії констатують за кількості тромбоцитів <150000/мм³. Якщо це значення є вищим, то про факт наявності тромбоцитопенії споживання свідчить зменшення числа тромбоцитів >25% від базального рівня (якщо він відомий). У поодиноких випадках можливе встановлення мікроангіопатичного гемолізу без тромбоцитопенії.

Про наявність мікроангіопатичної гемолітичної анемії свідчить діагностування у пацієнта з анемією шизоцитозу (кількість шизоцитів у мазку периферичної крові >0,1%) і/або підвищеного рівня лактатдегідрогенази, і/або зниженого рівня гаптоглобіну. При підозрі на ТМА необхідно провести дослідження всіх зазначених маркерів, оскільки за відсутності змін одного з них і невиконання досліджень двох інших діагноз ТМА встановити неможливо (хибнонегативний результат). Усім пацієнткам із ТМА необхідно також виконувати реакцію Кумбса з метою виключення імунної природи гемолізу. У випадку підтвердження ТМА діагноз аГУС можна верифікувати, виключивши синдром, пов'язаний із інфікуванням патогенами шлунково-кишкового тракту (STEC-ГУС), а також ТТП. Діагноз STEC-ГУС може бути відхилений при встановленні факту відсутності шига-токсину у крові та випорожненнях хворих. З метою виключення діагнозу ТТП необхідне встановлення активності металопротеїнази ADAMTS-13, інтервал якої у нормі становить 80-110%. Зниження цього показника ≤5% свідчить на користь діагнозу



Ю.Ю. Кобеляцький

ТТП. Усім пацієнткам із встановленою ТМА необхідно провести дослідження вмісту C3- та C4-компонентів комплементу. В осіб із ознаками ТМА, не тільки в акушерській практиці, особливо в дітей та підлітків, слід дослідити рівень аутоантитіл до фактора системи комплементу Н (анти-CFH-антитіл).

Клінічна картина аГУС включає специфічні та неспецифічні синдроми:

- астено-вегетативний синдром (слабкість, стомлюваність);
- артеріальна гіпертензія (внаслідок переважання об'ємом за наявності оліго-/анурії та/або гіперреніемії внаслідок ішемії тканини нирок, зумовленої ТМА);
- набряковий синдром (масивні периферичні набряки, включаючи анасарку та скупчення випоту в порожнинах – гідроторакс, гідроперикард, асцит);
- ураження центральної нервової системи (сонливість, роздратування, судоми, порушення зору, геміпарез та геміплегія, ступор, кома);
- розлади шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, блювання, абдомінальний больовий синдром, коліт, гастроентерит, розвиток гострого панкреатиту, панкреонекрозу, ішемічного некрозу печінки);
- шкірні прояви (зливні некротичні вогнища);
- ураження нирок (гостра ниркова недостатність за наявності оліго-/анурії або без неї);

- ТМА міокарда з наростанням гострої серцевої недостатності;
- легенева ТМА (геморагічний альвеоліт, гострий респіраторний дистрес-синдром у дорослих);
- поліорганна недостатність.

Доповідач наголосив на основних цілях лікування аГУС:

- запобігання/сповільнення процесу активації комплементу;
- купірування клініко-лабораторних проявів ТМА;
- збереження та покращення функцій уражених органів, у т.ч. запобігання розвитку термінальної ниркової недостатності, необхідності проведення гемодіалізу й ураження інших органів;
- покращення якості життя пацієнтів.

Другий етап діагностики ТМА передбачає відиференціювання її форм:

1. ТТП: рівень тромбоцитів <30000/мкл, рівень креатиніну <200 мкмоль/л, активність ADAMTS-13 <10%;
2. STEC-ГУС: наявність гемоколіту та шига-токсину;
3. HELLP-синдром: підвищення рівня АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, білірубіну, ознаки ушкодження плода, позитивна динаміка розродження (протягом 4-5 днів);
4. ТМА, асоційовані з антифосфоліпідним синдромом, ВІЛ-інфекцією, сепсисом, системним червоним вовчаком, онкологічними захворюваннями, потребують проведення специфічної діагностики та визначення відповідних маркерів захворювання.

Таблиця. Класифікація ТМА

Первинні форми	Вторинні форми
Гемолітико-уремічний синдром: • типовий (асоційований з інфікуванням <i>Escherichia coli</i>) • атиповий (не асоційований із діареєю) • спадковий Тромботична тромбоцитопенічна пурпура: • гостра • хронічна рецидивуюча • спадкова	Асоційовані з: • вагітністю та пологами (HELLP-синдром) • системними хворобами (системний червоний вовчак, системна склеродермія) • злоякісною артеріальною гіпертензією • анифосфоліпідним синдромом • злоякісними пухлинами • трансплантацією органів • ВІЛ-інфекцією • прийомом лікарських засобів (цистостатики, хіміопрепарати, інтерферони тощо)

* «Медичні аспекти здоров'я жінки», № 2 (137), 2021.

Професор Ю.Ю. Кобеляцький зауважив, що аГУС є діагнозом виключення, при якому немає доказів підтвердження інших різновидів ТМА.

Лікування хворих із аГУС потребує госпіталізації у мультипрофільні стаціонари з належно оснащеним відділенням інтенсивної терапії, оскільки зазвичай при цій патології існує необхідність проведення гемодіалізу, пролонгованої венозної гемодіалізації, штучної вентиляції легень та плазматерапії. Плазматерапія відноситься до основних методів лікування аГУС, у т.ч. у пацієнтів з уперше встановленим діагнозом або з рецидивом. Плазматерапія також може проводитися в режимі інфузії свіжозамороженої плазми або плазмообміну, якому необхідно віддавати перевагу.

Свіжозаморожена плазма є джерелом факторів комплементу, які запобігають його надмірній активації, а також багатьох інших функціональних білків. За допомогою плазмообміну здійснюється видалення із плазми мутантних білків, які активують комплемент. Плазматерапія найбільш ефективна при мутаціях CFH-протеїну. Інфузії свіжозамороженої плазми необхідно проводити в об'ємі 30-40 мл/кг у перший день, 10-20 мл/кг — у наступні дні. На початку терапії слід провести п'ять сеансів плазмообміну щоденно з об'ємом ексфузії 40 мл/кг/с, за необхідності — 60-75 мл/кг/с із заміщенням відповідно свіжозамороженою плазмою (1-1,5 розрахункового об'єму плазми). Протягом наступних 2 тижнів необхідно здійснити по п'ять сеансів плазмообміну в такому ж режимі. Надалі сеанси проводять через день (три сеанси на тиждень) протягом 2 тиж. Відкритим залишається питання тривалості лікування за допомогою свіжозамороженої плазми, рішення якого базується на ефективності терапії. Сеанси плазмообміну необхідно продовжувати до нормалізації

кількості тромбоцитів, зупинення процесу гемолізу та покращення функції нирок. З огляду на це терапію за допомогою свіжозамороженої плазми слід контролювати щоденним визначенням кількості тромбоцитів та рівня лактатдегідрогенази. Критеріями ефективності плазматерапії є відновлення кількості тромбоцитів та нормалізація рівня лактатдегідрогенази.

За відсутності вираженої тромбоцитопенії та кровоточивості у пацієнток із аГУС плазматерапію слід поєднувати з гепаринотерапією. Під час гострого епізоду ТМА нефракціонований гепарин (НФГ) необхідно призначати внутрішньовенно крапельно з дозованою швидкістю введення (через інфузомат). При такому режимі введення доза НФГ становить 250-1000 МО/год. Можливо також введення низьких доз НФГ (2500-5000 МО) безпосередньо в емкість із свіжозамороженою плазмою перед початком інфузії.

Пацієнткам із аГУС, які мають рівень гемоглобіну <75 г/л, необхідно проводити корекцію анемії. З цієї метою потрібно виконувати трансфузії еритроцитарної маси й/або препаратів еритропоєтину.

Особам із аГУС без вираженої тромбоцитопенії, які не мають тяжких ускладнень (кровотечі), трансфузії тромбоконцентрату протипоказані.

Хворим із аГУС у випадку неефективності плазматерапії, розвитку плазмозалежності або небажаних наслідків у процесі плазматерапії, рецидивуючого перебігу або сімейного характеру захворювання необхідно призначати екулізумаб. Цей препарат являє собою рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло класу IgG до C5-компонента комплементу. Екулізумаб блокує розщеплення білка C5 на фрагменти C5a та C5b, що запобігає утворенню мембраноатакуючого комплексу C5b-9 і блокує прозапальну,

протромботичну та літичну дію комплексу, попереджаючи ушкодження ендотелію і процеси мікроциркуляторного тромбоутворення. Описаний процес запобігає розвитку тромбозу та пошкодженню нирок. Оскільки дане антитіло блокує термінальний комплекс комплементу, це дозволяє зберегти інтактною проксимальну ланку каскаду комплементу, що вкрай важливо для збереження процесів опсонізації мікроорганізмів та кліренсу імунних комплексів. При блокуванні C5-компонента комплементу екулізумабом спостерігається порушення імунної відповіді на деякі інкапсульовані бактерії. У дорослих, головним чином, це представники роду *Neisseria* — менінгококи. Враховуючи такі можливі ускладнення, лікування захворювань за допомогою екулізумабу може призвести до розвитку менінгокової інфекції, з метою профілактики якої пацієнтам із аГУС необхідно провести імунізацію до початку терапії. При аГУС у фазі індукції (початковий етап лікування) екулізумаб призначається в дозі 900 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на тиждень протягом перших 4 тиж терапії (усього 4 інфузії). На 5-му тижні терапії внутрішньовенно призначається 1200 мг препарату (5-та інфузія). При проведенні підтримуючої терапії, яка розпочинається через 2 тиж після 5-ї інфузії екулізумабу, препарат призначається внутрішньовенно в дозі 1200 мг однократно протягом наступних 2 тиж.

Критерії ефективності терапії екулізумабом:

- зупинення мікроангіопатичного гемолізу;
- нормалізація кількості тромбоцитів;
- покращення функції нирок.

Трансплантація нирок може бути проведена пацієнтам із аГУС, які мають хронічну хворобу нирок V ступеня, без клінічних екстрауренальних проявів ТМА, не раніше

ніж через 12 міс після початку замісної терапії.

Підходи до терапії ТМА в акушерській практиці включають наступні положення:

- початкове лікування свіжозамороженою плазмою у режимі плазмообміну або інфузій (патогенетична терапія при ТТП, підготовча — при аГУС, додаткова — при HELLP-синдромі);
- корекція анемії;
- усунення гіпергідратації;
- застосування антикоагулянтів (за відсутності тромбоцитопенії та кровотечі);
- замісна ниркова терапія.

У випадку підтвердження діагнозу аГУС рекомендовано застосування екулізумабу. Доповідач наголосив, що при ТМА використання тромбоконцентрату протипоказано. Призначення гепаринів разом із свіжозамороженою плазмою посилює її антитромботичний ефект, що дозволяє запобігти розвитку тромбоцитопенії споживання.

Підсумовуючи свій виступ, професор Ю.Ю. Кобеляцький зазначив, що будь-яка акушерська ТМА може бути основною причиною розвитку гострої ниркової недостатності, синдрому поліорганної недостатності під час вагітності та після пологів із високим ризиком материнської та перинатальної смертності. Предикторами розвитку тяжкої прееклампсії є: HELLP-синдром, аГУС, ТТП, антифосфоліпідний синдром, які потребують проведення невідкладної диференціальної діагностики у зв'язку з різними підходами до лікування. В акушерстві аГУС характеризується високою частотою системного ураження і вкрай швидкою генералізацією ТМА. Ранній початок плазматерапії у режимі плазмообміну або інфузій плазми значно покращує прогноз у вагітних із ТМА.

Підготувала Катерина Пашинська

3

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України®

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на друге півріччя 2021 року у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. +380(44) 364-40-28.

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»

Передплатний індекс — 49561

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на 1 квартал — 112,88 грн.

Вартість передплати на півріччя — 228,76 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р UA 413510050000026006636475400 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38391849
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати +380(44) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»

Код ЄДРПОУ 38391849 П/р UA 413510050000026006636475400

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.Л.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія» (передплатний індекс — 49561)	місців (2021 р.)	

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»

Код ЄДРПОУ 38391849 П/р UA 413510050000026006636475400

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.Л.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія» (передплатний індекс — 49561)	місців (2021 р.)	

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

Менеджмент пацієнтів із варикозною хворобою

Набір практичних покрокових рекомендацій для судинних хірургів та флебологів АнгіоЛайф Венозний протокол® публікується вперше й ставить на меті полегшення прийняття рішення стосовно підходів до діагностики та лікування варикозної хвороби різного ступеня тяжкості, з урахуванням усіх наявних переваг та недоліків сучасних методів терапії варикозу.
Ключові слова: варикозна хвороба, хронічна венозна недостатність, алгоритм лікування варикозу.

Актуальність

Флебологія є однією з медичних спеціальностей, які зазнали найбільш активного розвитку протягом двох останніх десятиліть, оскільки фактично кардинально були переглянуті підходи до діагностики та лікування хронічної венозної недостатності (ХВН) нижніх кінцівок [1]. Водночас практичні лікарі продовжують стикатися як із діагностичними труднощами, так і зі складними рішеннями щодо вибору оптимальної тактики лікування в конкретному клінічному випадку [2]. Опубліковані клінічні рекомендації (розроблені такими авторитетними спільнотами, як European Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, National Institute for Health and Care Excellence, та багато інших) є надзвичайно корисними інструментами, у яких відображені основні аспекти для роботи сучасних флебологів, зокрема найбільш безпечних та ефективних діагностичних тестів і лікувальних інтервенцій [3-5]. Утім у жодному із цих документів не відображений повний «шлях» пацієнта від етапу первинного візиту (діагностики) до вибору оптимального варіанта лікування, подальшої реабілітації та вторинної профілактики хронічних захворювань вен нижніх кінцівок [6]. Отже, створення протоколу, який би враховував, з одного боку, найбільш сучасні й доведено ефективні підходи до діагностики та лікування, а з іншого — індивідуальні особливості кожного клінічного випадку (анатомічна будова венозної системи, супутні захворювання, якість життя), надасть можливість практикуючим флебологам стандартизувати й поліпшити результати лікування.

По-перше, стандартизація диференціальної діагностики (своєчасне виявлення неврологічної й кістково-м'язової патології, а також малопоширених причин трофічних виразок) дозволить уникнути діагностичних помилок і виправдати сподівання пацієнта щодо проведеного лікування [7]. По-друге, прихильність до ретельної оцінки ключових точок у стандартизованому протоколі ультразвукового дуплексного сканування дасть можливість виявити джерела рефлюксу, посттромботичні зміни або зовнішню компресію венозних судин, що є ключовим завданням на етапі складання подальшого плану лікування [8]. По-третє, використання стандартних класифікаторів (CEAP і VCSS), а також об'єктивної оцінки якості життя пацієнта

із ХВН дозволить об'єктивно оцінити віддалені результати лікування.

Виходячи з даних численних рандомізованих досліджень і метааналізів, ендовенозні методи лікування демонструють значні переваги у термінах реабілітації та функціональних і косметичних результатах лікування [9]. Водночас вибір оптимальної тактики має базуватися на комбінації сучасних методик (термальні й нетермальні методи облітерації, склеротерапії, стріпінгу та мініфлебектомії), з урахуванням їх потенційних переваг і недоліків [10]. Отже, створення повноцінного протоколу діагностики й лікування хронічних захворювань вен, який можна використовувати в рутинній практиці сучасного лікаря-флеболога, на сьогодні є надзвичайно актуальним.

Мета — розробити практичний алгоритм діагностики, профілактики та комплексного лікування хворих із варикозною хворобою.

Результати та обговорення

Менеджмент пацієнта з варикозною хворобою представлено у вигляді набору чітких практичних рекомендацій для судинного хірурга та флеболога — АнгіоЛайф Венозний протокол®, що публікується вперше*.

Даний протокол розроблений на основі власного практичного досвіду, існуючих протоколів та гайдлайнів щодо лікування пацієнтів із ХВН. Венозний протокол включає чотири етапи комплексу медичних заходів (рис. 1), метою якого є формування чіткої програми подальшого обстеження та лікування хворого.

1 етап. Діагностика основної проблеми

Діагностика основної проблеми полягає у ретельній бесіді з пацієнтом та комплексному обстеженні хворого, із бажаним виконанням наступних кроків:

- виключення кістково-м'язових і неврологічних захворювань (рис. 2);
- виключення венозної патології малого таза;
- ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) вен нижніх кінцівок (анатомічне та гемодинамічне дослідження);
- встановлення діагнозу з детальною характеристикою за класифікацією CEAP та оцінкою клінічної тяжкості захворювання за шкалою VCSS;
- оцінка якості життя пацієнта до початку лікування з використанням шкали CIVIQ-20;



Рис. 1. АнгіоЛайф Венозний протокол®: основні етапи менеджменту пацієнта із ХВН

Таблиця. Питання для виключення супутніх захворювань, які можуть викликати симптоматику, схожу до венозних захворювань	
Виключення кістково-м'язових і неврологічних захворювань	Виключення венозної патології в малому тазу
Чи відзначалися за останні 6 міс:	
• хронічний біль у спині • гострий біль у спині, що іррадіював у нижні кінцівки • біль у суглобах (колінних, кульшових або гомілково-стопних) • судом в нижніх кінцівках • парестезії (повзання мурашок) • відчуття печіння та інші неспецифічні відчуття	• хронічний тазовий біль • диспареунія (біль під час статевих актів) • дизурія (порушення нормального виділення сечі) і дисменорея (у дні менструації з'являються виражені болі внизу живота) • посткоітальний біль • депресія

- визначення факторів ризику у пацієнта, який є кандидатом для лікування.

Для виключення супутніх захворювань, які можуть викликати симптоматику, подібну до венозних, пацієнту необхідно задати запитання, наведені у таблиці.

За наявності вищевказаних симптомів необхідно подальше обстеження та лікування ймовірних захворювань.

Для верифікації діагнозу та планування подальшого лікування пацієнтів із ХВН обов'язкове використання УЗДС.

Протокол УЗДС вен нижніх кінцівок у пацієнта з можливою патологією вен нижніх кінцівок

Дослідження глибоких вен

Візуалізація супраінгвінального венозного сегмента (нижньої порожнистої вени і вен здухвинного сегмента з використанням конвексного датчика 3-5 МГц).

Посегментно проводиться оцінка стану нижньої порожнистої вени, вен таза, загальної та зовнішньої клубових вен. Пацієнт лежить на спині (у разі підозри на тромбоз глибоких вен). За наявності тромбозу необхідно вказати локалізацію тромба, його протяжність, ехогенність, структуру та проксимальний кінець (якщо візуалізується). Важливо оцінити ступінь реканалізації або облітерацію просвіту при посттромботичному синдромі (ПТС).



О.М. Волошин



О.В. Суздаленко

Для оцінки функції венозних клапанів та виявлення рефлюксу дослідження проводиться в положенні стоячи з використанням проби Вальсальви.

Візуалізація інфраінгвінального венозного сегмента з використанням лінійного датчика з діапазоном частот від 5 до 12 МГц.

Посегментно проводиться оцінка стану загальної стегнової, поверхневої і глибокої стегнових, підколінної вени, задньої- і передньовеликомілкової вен, маломілкової вени, м'язово-венозних синусів (суральних вен) стегна та гомілки. У положенні хворого стоячи виконується мануальна компресія датчиком глибоких вен для точної оцінки процента облітерації просвіту тромботичними масами. У разі неможливості пацієнта підтримувати вертикальне положення дослідження проводиться лежачи. Для оцінки функції венозних клапанів та виявлення рефлюксу використовуються проба Вальсальви в загальній стегновій вені (ЗСВ) і поверхневій стегновій вені (ПСВ) та проби з компресією дистальних венозних сегментів.

Остеохондроз хребта (люмбагія) або синдром грушоподібного м'яза	• Клінічна оцінка ознак Ласега • МРТ попереково-крижового відділу хребта • Дообстеження та лікування у невролога
Остеоартроз кульшового або колінного суглоба	• Клінічні симптоми (обмеження рухів у суглобах) • МРТ ураженого суглоба • Дообстеження та лікування у травматолога й ревматолога
Ревматологічні артрити	• Клінічні симптоми (почервоніння суглобів, біль при пальпації) • Ревматоїдний фактор, СРБ, ШОЕ • Дообстеження та лікування у ревматолога
Травми зв'язок, міозити, бурсити	• Клінічні симптоми (біль при спусканні по сходах, при рухах у суглобах) • УЗД суглоба • Дообстеження та лікування у травматолога
Остеомієліти хронічні	• МРТ або рентгенографія ураженої кістки • Дообстеження та лікування у травматолога
Інші хвороби кісток, суглобів та м'язів (наприклад, шинспліт-синдром медіального стресу великомілкової кістки)	• МРТ або рентгенографія • Дообстеження та лікування у травматолога

У випадку підтвердження наявності вищевказаних симптомів — використання алгоритму дообстеження та лікування:

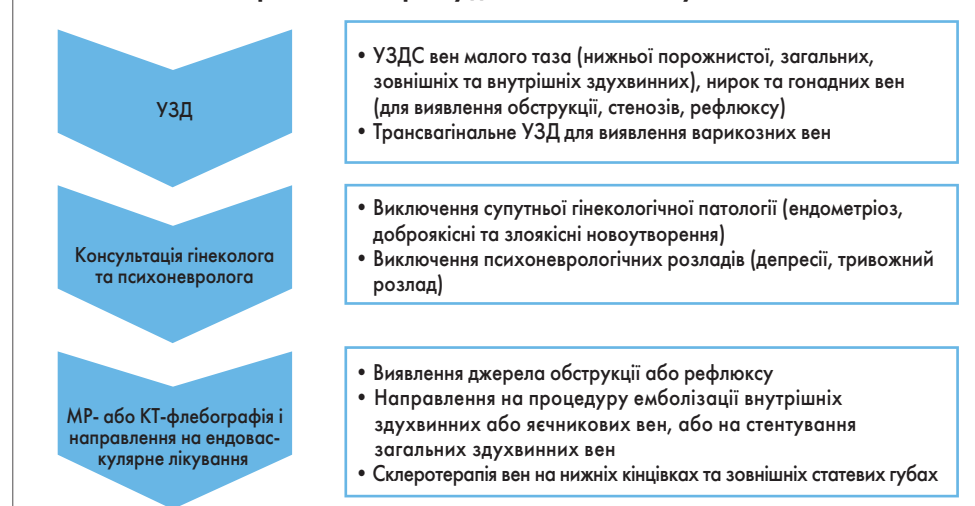
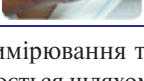


Рис. 2. Диференціальна діагностика кістково-м'язових і неврологічних захворювань

Диференціальна діагностика трофічних виразок нижніх кінцівок	
	Характеристика трофічної виразки
	Венозна виразка (варикозна хвороба або ПТС) - Медіальна або латеральна локалізація в нижній третині гомілки + ознаки венозного стазу (зміни шкіри та пікової швидкості кровотоку) або варикозні вени - Можуть бути малоболючими - УЗДС гликобих та поверхневих вен (МСКТ за підозри на венозну обструкцію) - Бактеріальний посів за ознак інфекції - Фотодокументація та вимірювання площі з використанням програми LesionMeter
	Артеріальна виразка (периферичний атеросклероз, рідше – тромбангіт Бюргера або хвороба Рейно) - Частіше локалізовані на стопі, дуже болісні + некрози пальців або тканин - Оцінка периферичного пульсу на нижніх кінцівках (відсутність) - УЗДС артерій із кісточно-плечовим індексом + мультиспіральна КТ артерій нижніх кінцівок - Бактеріальний посів за ознак інфекції - Розгорнута ліпідограма, глікований гемоглобін
	Нейропатична виразка (цукровий діабет, спінальна травма, сирингомієлія, tabes dorsalis, лепра) - Локалізація в місцях тиску кісткових виступів (частіше підошва), зазвичай безболісна - Оцінка периферичного пульсу на нижніх кінцівках (присутність) - Оцінка чутливості: вібраційної (камертон), температурної (tip-term), больової (Pin-Wheel) та тактильної (монофіламент 10 г) - Електронейроміографія - УЗДС артерій із визначенням гомілково-плечового індексу, вимірювання тиску на першому пальці - Бактеріальний посів за ознак інфекції та глікований гемоглобін
	Діабетична виразка (нейропатичний + судинний компонент атеросклерозу, діабетична мікроангіопатія + медіокальциноз + інфекція) - Часто вторинна інфекція, наявна стопа Шарко, ознаки артеріальних і нейропатичних виразок - Дообстеження – проводиться як при артеріальній і нейропатичній виразках
	Неопластична виразка (базальноклітинна або плоскоклітинна карцинома) «Плюс-тканина» та валикоподібні краї - Дно виразки вкрите некротичною плівкою - Обов’язкова біопсія - УЗД лімфатичних вузлів та консультація онколога
	Васкулітна виразка (ANCA-асоційовані або імунотоксичні васкуліти) - Пурпура, яка пальпується + виразки. Можуть бути первинними або вторинними (наприклад, на фоні гепатиту С) - Системні прояви (ураження суглобів, слизових оболонок – виразки та афти, очей та внутрішніх органів) - Прозапальні маркери (СРБ, РФ, ANCA та інші аутоантитіла) - Біопсія шкіри для точної верифікації діагнозу + консультація ревматолога
	Гангренозна підермія - Болісна, швидко збільшується та має некротичне дно - Феномен патергії (з’являється в місцях незначних травм шкірних покривів, особливо при синдромі Бехчета – системному васкуліті), при неспецифічному виразковому коліті або хворобі Крона виникає частіше - Діагноз виключення – потрібна біопсія шкіри, імуносупресивна терапія (глюкокортикостероїди)
	Виразка Марторелла - Частіше у жінок старше 50 років на фоні неконтрольованої артеріальної гіпертензії (гіпертензивний артеріосклероз артеріол шкіри) - Вимірювання артеріального тиску (призначення адекватної терапії) - Лікування – дуже обережний дебридмент (можливе погіршення) + компресійна терапія
	Синдром Фелті (ревматоїдний артрит) Ознаки ревматоїдного артриту (ураження суглобів + прозапальні та аутоімунні маркери – ревматоїдний фактор, аутоантитіла)
	Виразка Маржолена Плоскоклітинна карцинома шкіри, яка виникає в місцях хронічних ран, особливо післяопікових рубців
	Подіагрична виразка - Утворюється в місцях подагричних тофусів - Сечова кислота - Консультація ревматолога
	Виразка, асоційована із гідроксисечовиною, та виразка при серповидноклітинній анемії - Гідроксисечовина – хіміотерапевтичний цитостатичний препарат (при лейкоміях та деяких солідних пухлинах) - Загальний аналіз крові та сімейний анамнез
	Виразки при інфекційних хворобах - Атипові мікобактерії, туберкульоз, грибкове ураження шкіри (стопа атлета), лейшманіоз - Бактеріальний посів та посів на грибову флору, проба Манту - Консультація дерматолога або фтизіатра
	Кальцифілаксія (кальцифікація артеріол із розвитком тяжких некрозів м’яких тканин) - Хронічна хвороба нирок та первинний гіперпаратиреоз - Високий вміст кальцію, вітаміну D у плазмі крові
	Ліпоїдний некробіоз - Більшість пацієнтів мають цукровий діабет - Плями персистують роками, безболісні, у разі мінімальної травми може виникнути виразка - Лікування – глюкокортикостероїди місцево, антиагреганти
	Виразка при атиповому мікобактеріозі (виразка Бурулі) - Ендемічна тропічна хвороба (анамнез подорожей) - Основний метод специфічної діагностики – ПЦР для виявлення <i>Mycobacterium ulcerans</i> - Лікування – антибіотикотерапія (рифампіцин + стрептоміцин)

Вимірювання тривалості рефлюксу здійснюється шляхом вимірювання ретроградної хвилі кровотоку, зареєстрованого за досліджуваним клапаном у режимі кольорового та імпульсного доплера, під час проведення

проби Вальсальви (у стегновому сегменті) і проб із дистальною та проксимальною компресією у дистальних венозних сегментах. Рефлюкс тривалістю менше 1 с (у ЗСВ і підколінній вені) або 0,5 с в інших

інфраінгвінальних венах вважається фізіологічним, виникає за рахунок ретроградного потоку крові, до того як клапан встигне закритися. Рефлюкс у перфорантній вені більше 0,5 с вважається патологічним.

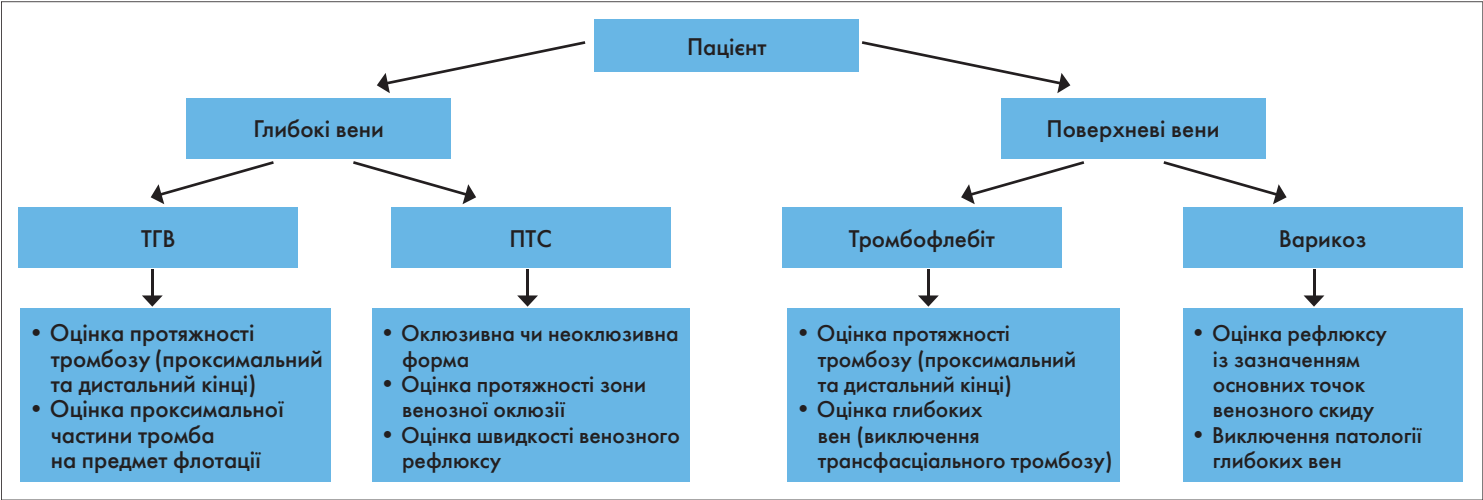


Рис. 3. Алгоритм проведення УЗДС вен нижніх кінцівок при виявленні патології

Дослідження поверхневих вен

Візуалізація сафено-феморального співустя з обох боків із оцінкою наявності рефлюксу під час проведення проби Вальсальви у режимі кольорової та імпульсної доплерографії.

Виявляються джерела атипового рефлюксу (пудендальні, епігастральні вени). Спроможність термінального та претермінального клапанів визначається окремо.

Велика підшкірна вена (ВПВ) візуалізується на всій протяжності, оцінка рефлюксу здійснюється в нижній третині стегна й на гомілці, особливо у звичних місцях атипового рефлюксу з перфорантних вен (Гунтера, Додда, Шермана, Коккета) та міжсафенних вен на гомілці (перетікання із системи малої підшкірної вени [МПВ] у разі неспроможності останньої) із проведенням проби з дистальною компресією.

Виконується проба з компресією вени датчиком у разі клінічної підозри на тромбофлебіт або за наявності посттромботичних змін у просвіті ВПВ (наслідків раніше перенесеного флебіту).

Візуалізація сафено-поплітеального співустя з обох боків з оцінкою наявності рефлюксу під час проведення проби з дистальною компресією.

Виявляються джерела атипового рефлюксу (вена Т’єрі, краніальне продовження МПВ, вена Джакоміні, сідничний перфорант).

МПВ візуалізується на всій протяжності, оцінка рефлюксу здійснюється в середній та нижній третинах гомілки, особливо у типових місцях атипового рефлюксу з перфорантних та міжсафенних вен (перетікання із системи ВПВ у разі неспроможності останньої) із проведенням проби з дистальною компресією.

Виконується проба з компресією вени датчиком у разі клінічної підозри на тромбофлебіт або за наявності посттромботичних змін у просвіті МПВ (наслідків раніше перенесеного флебіту).

Візуалізуються додаткові вени на стегні (ЗДВС, ПДВС), вена Леонардо (ЗДВ) та ПДВ на гомілці, виконується оцінка наявності рефлюксу з проведенням проби з дистальною компресією.

Виконується проба з компресією вени датчиком у разі клінічної підозри на тромбофлебіт або за наявності посттромботичних змін у просвіті притоків ВПВ (наслідків раніше перенесеного флебіту).

Візуалізуються можливі атипові джерела рефлюксу, такі як персистуючі ембріональні вени (латеральна маргінальна вена Сервеля та вена сідничного нерва), виконується оцінка рефлюксу з проведенням проби з дистальною компресією.

За наявності у пацієнта тромбозу глибоких вен (ТГВ), посттромботичного синдрому (ПТС), тромбофлебіту або варикозної хвороби бажано провести оцінку та відзначити у протоколі УЗД деякі показники, що відображені в алгоритмі УЗДС, бо саме ці фактори відіграють важливу роль у подальшому виборі тактики та оцінці ефективності лікування (рис. 3).

Завершенням першого етапу є формування основного діагнозу із класифікацією ХВН за СЕАР та оцінкою клінічної тяжкості захворювання за шкалою VCSS. Важливим на цьому етапі є також оцінка якості життя пацієнта з використанням опитувальника CIVIQ-20.

Важливо надати пацієнтам із ХВН інформацію, яка включає: пояснення, що таке хронічна венозна недостатність; можливі причини її виникнення та ймовірність прогресування; можливі ускладнення, що включають тромбоз глибоких вен, зміни шкіри, трофічні зміни, кровотечі та варикотромбофлебіт. Необхідно розвіяти стереотипи та будь-які помилкові уявлення про ризик розвитку ускладнень у пацієнта.

Продовження на стор. 18.

О.М. Волошин, к. мед. н., О.В. Суздалько, В.О. Губка, д. мед. н., професор, С.М. Мачуський, О.Г. Попова, С.Т. Расул-заде, Судинний центр «АнгіоЛайф», м. Запоріжжя

Менеджмент пацієнтів із варикозною хворобою

Продовження. Початок на стор. 16.

Клінічна частина CEAP: опис об'єктивних ознак ХВН	
CO	Немає об'єктивних ознак ХВН
C1	TAE та ретикулярні вени
C2	Варикозні вени
C2r	Рецидивні варикозні вени
C3	Набряк
C4	Зміни у шкірі та підшкірній клітковині внаслідок ХЗВ
C4a	Гіперпигментація та екзема
C4b	Ліподерматосклероз або біла атрофія
C4c	Corona phlebectatica
C5	Виразка, що загоїлася
C6	Активна виразка
C6r	Рецидивна виразка

VCSS (venous clinical severity score – шкала клінічної тяжкості венозної патології)*	
1) Біль:	6) Індурація:
0 балів – відсутність болю; 1 бал – епізодичний біль, що не обмежує активність, прийом медичних знеболювальних засобів не потрібен; 2 бали – біль виникає щоденно, знижує активність, потребує епізодичного прийому анальгетиків; 3 бали – щоденний біль, що значно обмежує фізичну активність і потребує регулярного прийому знеболювальних засобів	0 балів – відсутня; 1 бал – локальна (менше 5 см); 2 бали – менше третини голілки; 3 бали – більше третини голілки
2) Набряк:	7) Кількість відкритих виразок:
0 балів – відсутній; 1 бал – вечірній набряк кісточок; 2 бали – денний набряк вище кісточок; 3 бали – ранковий, вище кісточок, потребує активних рухів та елевації хворої кінцівки	0 балів – виразки відсутні; 1 бал – одна; 2 бали – дві; 3 бали – більше двох
3) Варикозні вени:	8) Тривалість відкритих виразок:
0 балів – не відзначаються; 1 бал – одиничні, окремо розташовані варикозні притоки; 2 бали – множинні варикозні притоки, розширення стовбура ВПВ або МПВ на стегні чи голілки; 3 бали – виражений варикоз на стегні та голілки, розширення стовбурів ВПВ та МПВ	0 балів – виразки відсутні; 1 бал – менше 3 міс; 2 бали – від 3 міс до 1 року; 3 бали – не загоюються більше 1 року
4) Пігментація шкіри:	9) Розміри відкритих виразок:
0 балів – відсутність пігментації; 1 бал – обмежена, давня ділянка; 2 бали – давня, відзначається на нижній третині голілки; 3 бали – давня, більше третини голілки	0 балів – виразки відсутні; 1 бал – до 2 см у діаметрі; 2 бали – від 2 до 6 см у діаметрі; 3 бали – більше 6 см у діаметрі
5) Запальний процес:	10) Компресійна терапія:
0 балів – відсутній; 1 бал – на обмеженій ділянці; 2 бали – у межах голілково-стопного суглоба; 3 бали – поширений запальний процес	0 балів – не застосовується, 1 бал – застосовується періодично; 2 бали – протягом дня; 3 бали – цілодобово з елевацією кінцівки
* За клінічною шкалою VCSS оцінюється вираженість 10 симптомів ХЗВ нижніх кінцівок. Відсутність симптому позначається як 0 балів, максимальна вираженість – як 3 бали. Рахується сума балів.	

Опис об'єктивних ознак ХВН та супутньої патології + оцінка факторів ризику виникнення ВТЕ у пацієнта, якому планується виконання ендовенозних процедур		
Об'єктивне обстеження – симптоми	Так	Ні
Венозна патологія в малому тазу	☐	☐
Кістково-м'язові та неврологічні захворювання	☐	☐
Периферична пульсація	☐	☐
Набряк нижніх кінцівок	☐	☐
Варикозні вени	☐	☐
Corona phlebectatica	☐	☐
Телеангіоектазії	☐	☐
Трофічна виразка	☐	☐

Оцінка якості життя пацієнта із хронічною венозною недостатністю (CIVIQ-20 – Chronic Venous Insufficiency Questionnaire)*					
1) Чи відчували ви біль у ділянці кісточок і голілок протягом останніх 4 тижнів? Якщо так, то якої інтенсивності? Обведіть відповідну цифру:	Немає болю	Легкий біль	Помірний біль	Сильний біль	Дуже сильний біль
	1	2	3	4	5
2) Наскільки ваші проблеми з ногами турбували вас на роботі або в повсякденному житті протягом останніх 4 тижнів? Обведіть відповідну цифру:	Не турбували	Злегка турбували	Помірно турбували	Сильно турбували	Дуже сильно турбували
	1	2	3	4	5
3) Чи порушувався ваш сон через проблеми з ногами протягом останніх 4 тижнів і як часто? Обведіть відповідну цифру:	Ніколи	Рідко	Доволі часто	Дуже часто	Кожну ніч
	1	2	3	4	5
В якій мірі проблеми з ногами турбували вас при виконанні дій, перерахованих нижче, протягом останніх 4 тижнів? Для кожного визначення у списку нижче вкажіть міру занепокоєння, обвівши відповідну цифру:					
	Не турбували	Злегка турбували	Помірно турбували	Сильно турбували	Було неможливо виконати
4) Довго стояти	1	2	3	4	5
5) Підніматися на декілька сходових прольотів	1	2	3	4	5
6) Низько нагинатися, ставати на коліна	1	2	3	4	5
7) Швидко йти	1	2	3	4	5
8) Їхати у транспорті, автомобілі, літати на літаках	1	2	3	4	5
9) Виконувати хатню роботу (займатися справами на кухні, тримати дитину на руках, прасувати, мити підлогу, чистити меблі, робити щось своїми руками)	1	2	3	4	5
10) Ходити на прогулянки, вечірки, фуршети	1	2	3	4	5
11) Займатися спортом, виконувати фізичні вправи	1	2	3	4	5
Проблеми з ногами можуть також впливати на ваш настрій. У якій мірі наведені нижче фрази відповідають тому, як ви себе почували протягом останніх 4 тижнів? Для кожного визначення у списку нижче вкажіть міру занепокоєння, обвівши відповідну цифру:					
	Ніколи	Дуже рідко	Інколи	Дуже часто	Завжди
12) Я був (була) напружений(-а)	1	2	3	4	5
13) Я швидко втомлювався(-лась)	1	2	3	4	5
14) Я відчував(-ла), що обтяжую інших	1	2	3	4	5
15) Я завжди повинен був (повинна була) вдаватися до запобіжних засобів	1	2	3	4	5
16) Я соромився(-лась) показувати свої ноги	1	2	3	4	5
17) Я легко дратувався(-лась)	1	2	3	4	5
18) Я відчував(-а) себе непрацездатним(-ою)	1	2	3	4	5
19) Мені було важко починати рухатися вранці	1	2	3	4	5
20) У мене не було бажання виходити на вулицю	1	2	3	4	5
* Рахується сума балів.					

Фактори ризику	Так	Ні
Фактори ризику ВТЕ, які слід розглянути у пацієнта перед ендовенозними процедурами		
Тромбози глибоких вен або ТЕЛА у пацієнта чи членів родини в минулому	☐	☐
Онкопатологія в анамнезі	☐	☐
Знижена мобільність (парез) нижніх кінцівок (результат травми або інсульту)	☐	☐
Ожиріння (індекс маси тіла >30)	☐	☐
Гормональна контрацепція	☐	☐
Тромбофлебії в анамнезі	☐	☐
Відома клінічно значуща тромбофілія, особливо комбінована	☐	☐
Хронічні протромботичні захворювання (хвороби нирок, серцева недостатність, аутоімунні хвороби (СКВ) або запальні хвороби кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт)	☐	☐
COVID-19 за останні 3 місяці (особливо середньотяжка та тяжка клінічна форма)	☐	☐

Інтерпретація результатів	
0 факторів – Низький ризик	1 профілактична доза НОАК або НМГ перед процедурою
1-2 фактори – Середній ризик	1 профілактична доза НОАК або НМГ перед втручанням, 7-14 днів – профілактична доза НОАК після процедури
Більше 2 факторів – Високий ризик	1 профілактична доза НОАК або НМГ перед втручанням, 4-6 тижнів – профілактична доза НОАК після процедури

2 етап. Комплексне лікування захворювання

На цьому етапі важливим є повне залучення пацієнта до лікувального процесу та вибір оптимального комплексу лікувальних засобів, а саме:

- флеботропні препарати;
- сертифікований флебологічний трикотаж;
- ендовенозна лазерна коагуляція (EVLA, EVLT);
- радіохвильова облітерація (RFA, EVRF);
- адгезивна клейова облітерація (Vena-Block, VenaSeal);
- механохімічна облітерація (FleboGrif, ClariVein);
- склеротерапія (ехо- та транслюмінаційна).

Флеботропні препарати

Це клас препаратів, що представлений рослинними флавоноїдами, напівсинтетичними та синтетичними сполуками. Перевагу слід віддавати оригінальним препаратам діосмінового ряду. Вони мають значну доказову базу стосовно зменшення таких симптомів ХВН, як набряк кінцівки (клас С3), та пришвидшують час загоєння трофічних виразок (у випадку С6). Крім того, ця група препаратів виявляє більшу ефективність порівняно із плацебо щодо зменшення трофічних розладів (клас С4+) та таких суб'єктивних симптомів, як судороги, синдром неспокійних ніг та парестезії. Цей ефект пояснюється мультифункціональним

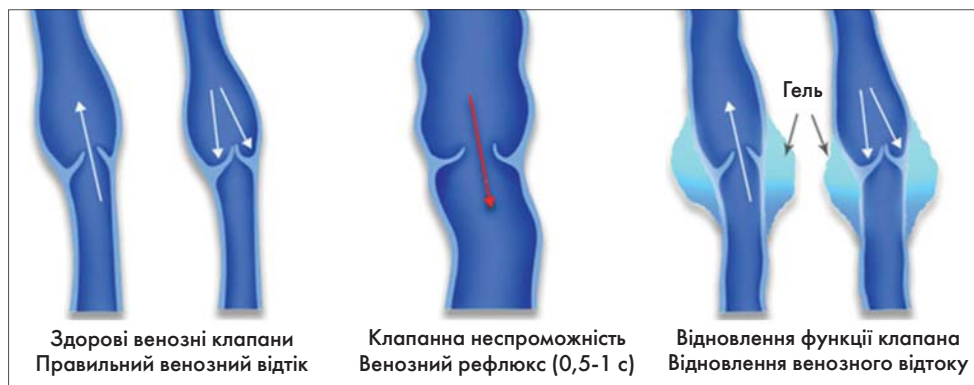


Рис. 4. Методика проведення ЧВГК

впливом на судинну стінку та клапанний апарат, головним чином зменшенням ролінгу лейкоцитів та активності запалення.

Сертифікований флебологічний трикотаж

Компресійна терапія залишається головним методом консервативного лікування пацієнтів із ХВН. Головними перевагами є зручність використання, неінвазивний характер та ефективність впливу на венозну гіпертензію як основний патофізіологічний механізм венозної недостатності.

Найпоширеніші форми терапевтичної компресії — це медичний трикотаж (панчохи, гольфи, колготи), нееластичні й еластичні бандажі та переривчасте пневматичне стиснення. Механізми дії включають тиск на глибокі вени і поліпшення функції м'язової помпи, що призводить до зменшення венозного тиску та набряків (Management

of Chronic Venous Disease Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery, 2015).

Згідно з рекомендаціями ESVS 2015 року, компресійна терапія рекомендована як ефективний метод зменшення симптомів та провів ХВН нижніх кінцівок. Рекомендоване використання тимчасової компресійної терапії у пацієнтів із ХВН, які очікують інвазивного лікування. Також цей метод використовується для лікування пацієнтів, яким недоцільно виконувати інвазивне лікування.

Після медичних втручань на венах кінцівок рекомендоване використання еластичної компресії.

Лікувальний алгоритм пацієнта з варикозною хворобою

Для вибору оптимального методу лікування пропонуємо наступний лікувальний алгоритм (рис. 4). При ХВН стадії C1 за CEAP

та відсутності рефлюксу у системі підшкірних вен — використання мікросклеротерапії (МКСТ) або кріосклеротерапії (CLACS), але якщо виявляється сафеновий рефлюкс тривалістю до 1 с, рекомендовано першим етапом провести черезшкірну вальвулопластику гіалуриновою кислотою (ЧВГК), а вже другим етапом — МКСТ або CLACS (рис. 4).

Використання ЧВГК при частковій клапанній неспроможності дозволяє достовірно покращити венозний відтік та зменшити ризик утворення гіперпигментацій після склеротерапії. За нашими даними, після проведення одного сеансу ЧВГК відновлена функція сафенового клапана зберігається протягом щонайменше одного року.

Якщо у пацієнта верифіковано неспроможність ВПВ або МПВ із тривалістю рефлюксу більше 1 с та ХВН стадії C0s-C6 за CEAP, при діаметрі ураженої вени <11 мм бажано використовувати нетермальну адгезивну облітерацію (НАО), або біоклей, або термічні методи облітерації: ендовенозну лазерну коагуляцію (ЕВЛК) чи радіохвильову облітерацію (РХО). При діаметрі вени >11 мм рекомендовано проведення ЕВЛК або РХО.

Якщо у пацієнта діагностовано ізольовану неспроможність перфорантних вен та варикозних притоків із довжиною рівного сегмента >10 см, бажано виконати термальну абляцію проксимальних сегментів із мікрофлебектомією уражених вариксів або провести етапну ехо-склеротерапію. Якщо довжина рівного сегмента варикозного витоку <10 см й уражені перфоранти Гунтера, Коккета, Т'єрі та інші, бажано проведення етапної ехо-склеротерапії або мікрофлебектомії уражених вен (рис. 5).

При виявленні вторинного варикозного захворювання підшкірних вен унаслідок ураження системи глибоких вен бажано проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної флебографії та подальше застосування мультидисциплінарного підходу до лікування.

Алгоритм лікування хворого при посттромботичному синдромі

Пацієнтам із ПТС, у яких при УЗДС реєструється рефлюкс у глибоких венах тривалістю >1 с, рекомендоване комплексне консервативне лікування, що включає в себе Сулодексид, флеботоніки та компресійну терапію. Сулодексид пригнічує Ха-фактор згортання крові та має ендотелій-протективні властивості. Контрольний огляд пацієнта призначається через 1 рік. Пацієнтам із рефлюксом по глибоких венах нижньої кінцівки тривалістю <1 с та варикозною трансформацією підшкірних вен рекомендоване виконання абляції магістральних поверхневих вен та притоків. Таким чином зменшується венозна гіпертензія та прояви ХВН.

Тактика лікування обструктивної форми ПТС залежить від розташування післятромботичної оклюзії (рис. 6). При супраінгвінальному розташуванні венозної оклюзії глибоких вен, клінічно значущому перебігу ХВН, а саме при С4+ за CEAP, та за відсутності ефекту від консервативного лікування, бажано розглянути можливість ендovasкулярної реканалізації та стентування здухвинного сегмента.

При обструкції нижче клубової зв'язки та при трофічних виразках рекомендовано виконання облітерації неспроможних перфорантних вен та варикозних притоків великої або малої підшкірної вени додатково до комплексної консервативної терапії.

При обговоренні з пацієнтом етапів лікування варикозної хвороби обов'язково слід розповісти, які варіанти лікування доступні, про переваги й ризики кожного з них. А також наголосити на тому, що у разі недотримання рекомендацій щодо профілактики нова варикозна трансформація може виникнути швидше. Як правило, для досягнення очікуваного функціонального та косметичного ефекту потрібно більше одного сеансу лікування. Частота виникнення рецидивів варикозного розширення вен після

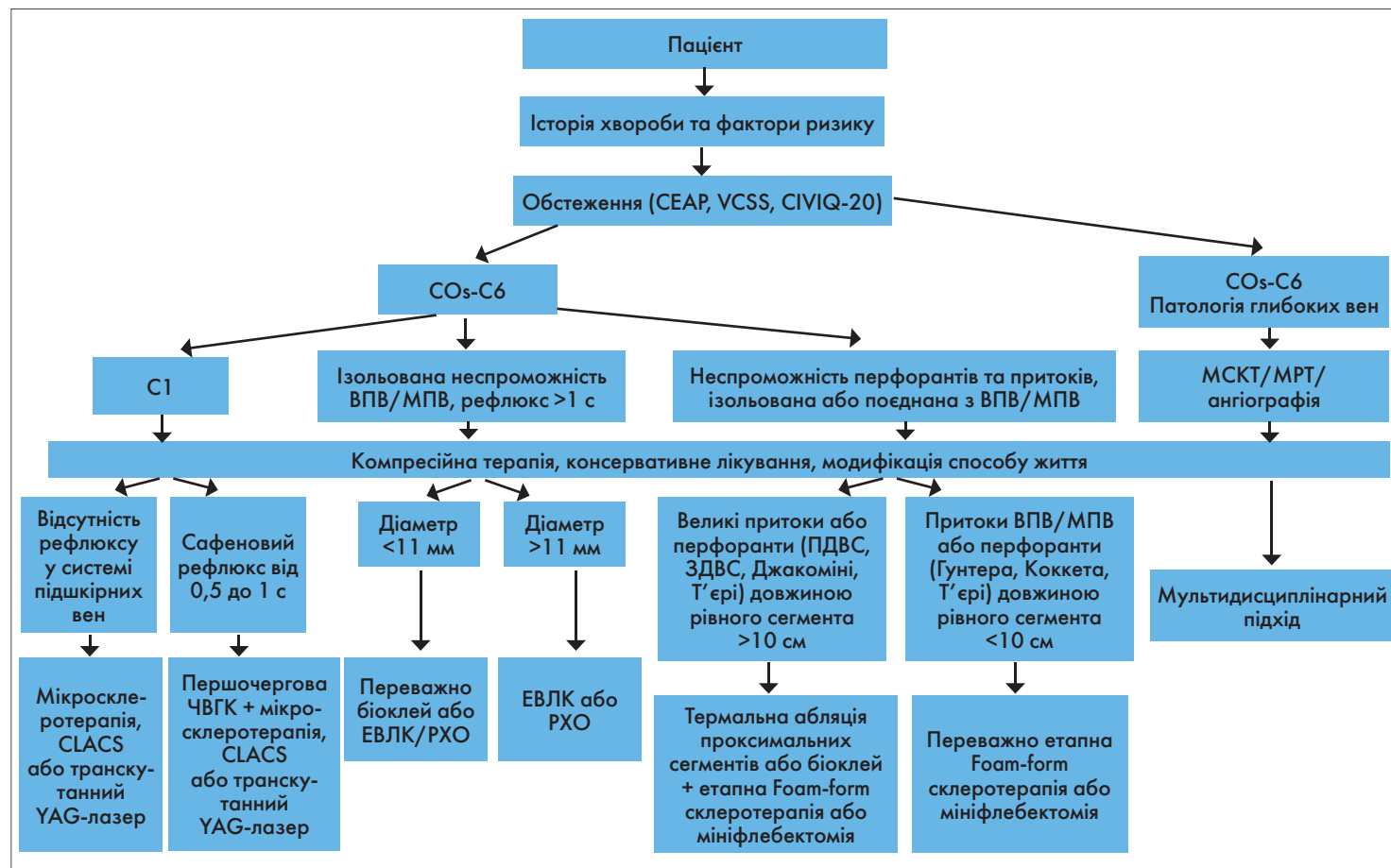


Рис. 5. Алгоритм лікування пацієнта з варикозною хворобою залежно від типу ураження поверхневих вен

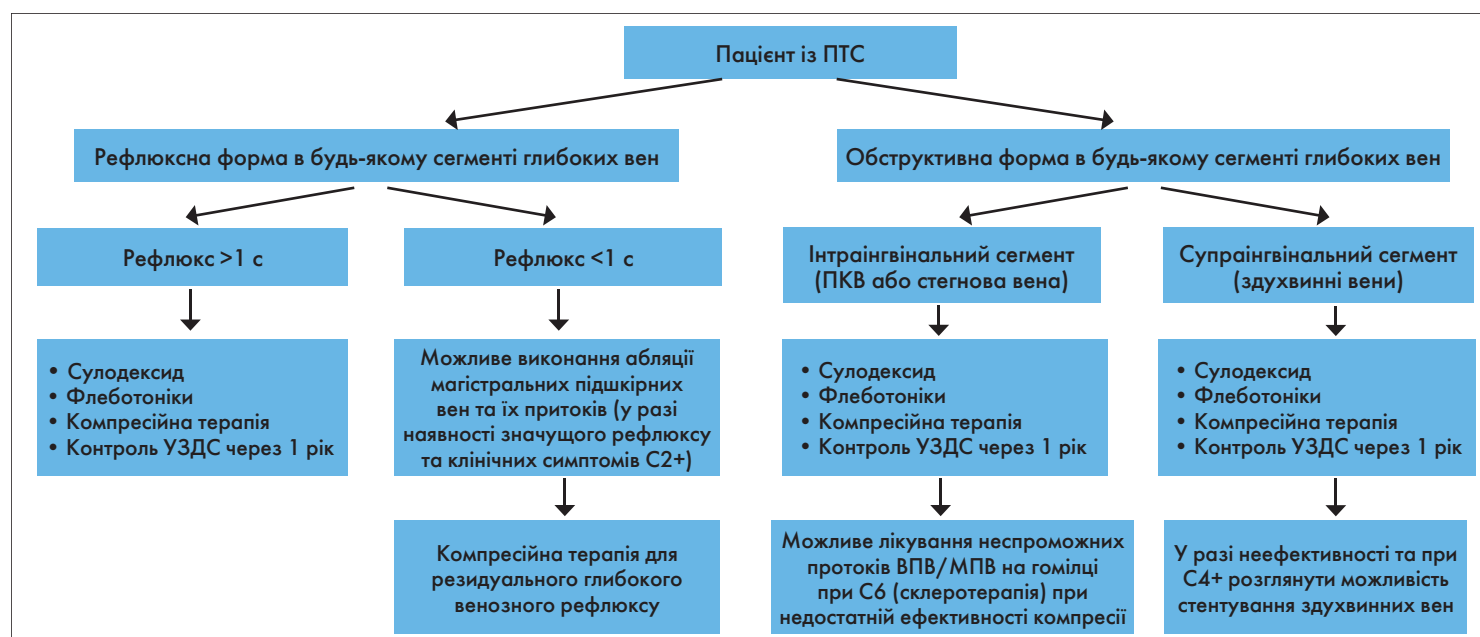


Рис. 6. Алгоритм лікування пацієнта із посттромботичним синдромом

Продовження на стор. 20.

Менеджмент пацієнтів із варикозною хворобою

Продовження. Початок на стор. 16.

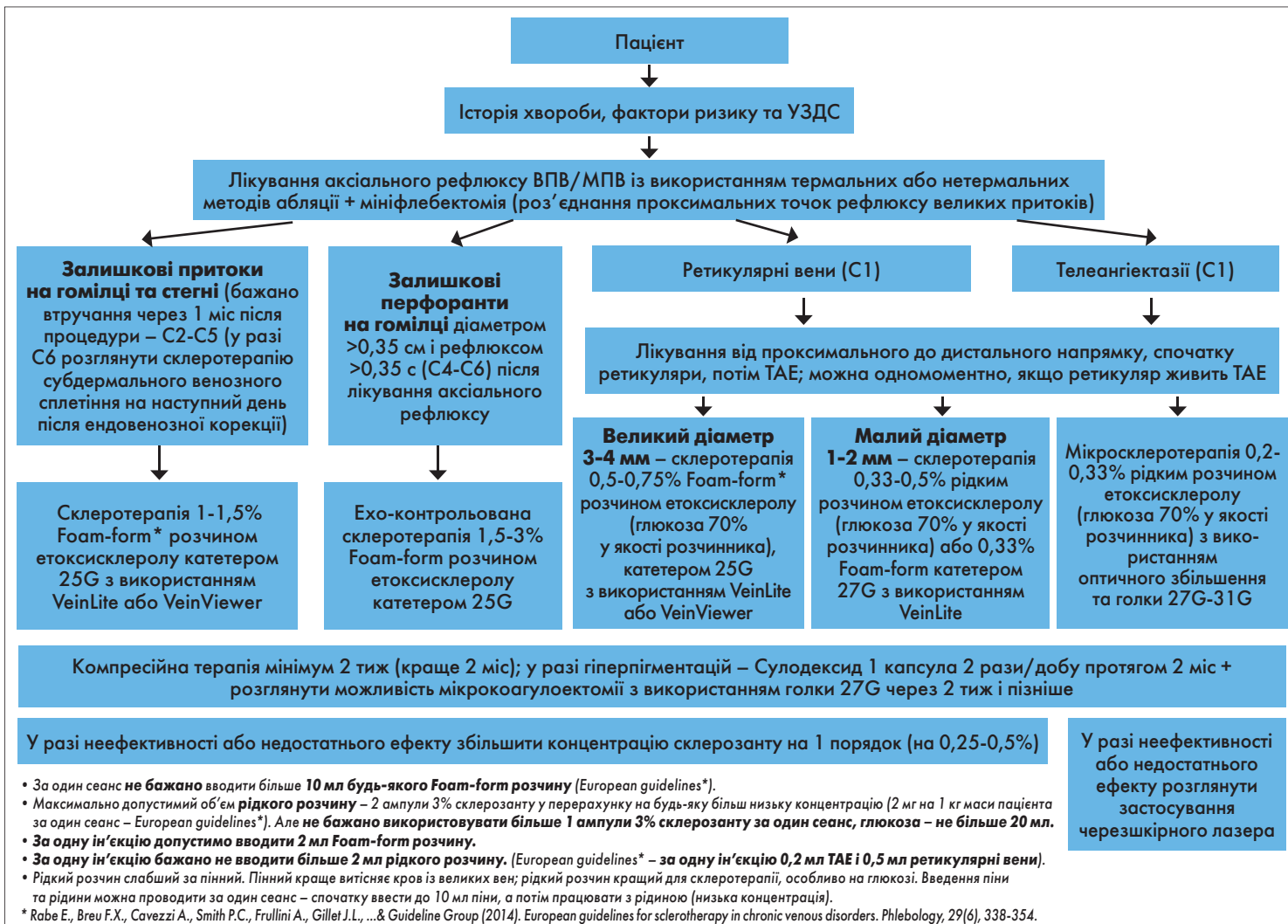


Рис. 7. Алгоритм проведення склеротерапії залежно від діаметра варикозних вен

повторного лікування є вищою, ніж при первинному зверненні пацієнта.

3 етап. «Естетичні штрихи»

Проводиться з метою досягнення задовільного косметичного ефекту лікування й включає наступні процедури:

- мікросклеротерапія (кріосклеротерапія);
- CLACS (кріолазер-кріосклеротерапія);
- транскутанний YAG-лазер;
- консервативне лікування.

Алгоритм проведення склеротерапії

Склеротерапія є незамінним методом у лікуванні пацієнтів із варикозною хворобою нижніх кінцівок. Адже, з одного боку, може використовуватися для лікування клапанної неспроможності підшкірних або перфорантних вен (особливо у хворих із рецидивами захворювання), а з іншого – дає можливість досягнути оптимальних косметичних результатів лікування при будь-якому варіанті клінічної форми (від C1 до C6). Водночас проведення процедури з помилками може відгукнутися дуже серйозними наслідками та тяжкими ускладненнями: від некрозів шкіри й м'яких тканин до тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії. Саме тому коректне технічне виконання процедури є запорукою прогнозованого результату з мінімальним ризиком побічної дії.

Перед використанням склеротерапії на першому етапі лікування обов'язково необхідно розглянути усунення аксіального рефлюксу (як описано вище). Foam-Form, або пінна склеротерапія, має розглядатися як методика вибору в етапному лікуванні притоків підшкірних вен після проведеного ендовенозного лікування. Мінімальний термін, який потрібно витримати після ендовенозного втручання, має становити 1 місяць, оскільки значна частина притоків значно зменшується після усунення джерела венозної гіпертензії.

Лише при стадії C6 можливо розглянути склеротерапію субдермального перивенозного сплетіння в більш ранні терміни, оскільки ця процедура може пришвидшити час загоєння виразки. Для лікування притоків необхідно використовувати Foam-Form 1-1,5% розчин Етоксисклеролу з використанням катетера з голкою 25G. Для лікування перфорантних вен можливо розглянути більш високу концентрацію розчину – до 3% та використання катетерів 23-25G.

Для лікування клінічної форми C1 обов'язково слід дотримуватися правила: рухатися від проксимального напрямку до дистального та першим етапом склеротувати ретикулярні вени (0,5-0,75% розчин Етоксисклеролу з використанням катетера з голкою 27G). Для лікування

телеангіктазій (ТЕА) краще використувати рідкий розчин Етоксисклеролу 0,25-0,33% з обов'язковим використанням оптичного збільшення та додаткового освітлення і працювати голкою 31-33G залежно від діаметра ТАЕ (рис. 7).

Компресійна терапія має бути застосована протягом мінімального терміну 2 тижні (краще – декілька місяців), оскільки вона покращує віддалені результати та зменшує частоту гіперпигментацій. У випадку розвитку останніх можливо розглянути використання Сулодексиду 250 МО 2 рази на добу протягом 2 місяців та мікроагулектомії (дренування постсклеротичних коагул) не раніше ніж через 2 тижні після проведеної процедури.

Якщо не вдалося досягнути технічного результату (закрити просвіт таргетної вени), необхідно розглянути підвищення концентрації розчину на 0,25-0,5% порівняно з останнім сеансом склеротерапії. При лікуванні телеангіктазій та залишкових гіперпигментацій можливе використання черешчирного лазера Nd YAG 1064 нм.

Важливо дотримуватися наступних правил:

- не використовувати більше 10 мл пінного розчину за один сеанс склеротерапії;
- за одну ін'єкцію не бажано вводити більше 2 мл пінного або рідкого розчину

(лікування притоків) та 0,5 мл (ретикулярні вени та телеангіктазії);

- 2 мг на 1 кг маси тіла є максимально допустимою дозою Етоксисклеролу, введеного за один сеанс лікування.

Виконання вищезазначених правил дозволяє мінімізувати ризик ускладнень та досягти хороших естетичних результатів лікування.

4 етап. Профілактика майбутніх рецидивів захворювання

Контроль ефективності лікування полягає в детальному поясненні пацієнту важливості профілактичних заходів, а саме:

- модифікації способу життя (правильний, здоровий «лайфстайл», регулярні фізичні вправи, здорове харчування);
- зниження факторів ризику (зменшення статичних навантажень, знерухомилення, гормональної терапії);

- контроль якості життя пацієнта після лікування з використанням опитувальника CIVIQ-20;

- регулярні профілактичні огляди та УЗДС-контроль судинної системи 1 раз на рік.

Модифікація способу життя для пацієнтів із ХВН, особливо з тяжкими формами ПТС, має значущий вплив на результат комплексного лікування. Дуже важливо пояснити пацієнту обмеження щодо ряду звичок, які негативно впливають на перебіг ХВН: зменшити статичні навантаження, не сидіти склавши ногу на ногу. При сидячій роботі щогодини здійснювати п'ятихвилинні розминки. Не носити вузьке взуття на високих підборах, перевзуватися на роботі у зручні туфлі з невеликим підйомом. Обов'язково слід відмовитися від паління, оскільки нікотин негативно впливає на ендотелій судин.

Одним із найважливіших клінічних завдань є об'єктивізація результатів лікування, головним чином, за рахунок поліпшення якості життя пацієнта із ХВН. Для цього через 6-12 міс після проведеного лікування необхідно провести контрольне опитування (наприклад, із використанням опитувальника CIVIQ-20, який є дуже дієвим інструментом для цієї задачі) та порівняти результати з вихідними, до початку терапії. Крім того, пацієнти в майбутньому обов'язково мають проходити регулярні профілактичні огляди (мінімум 1 раз на 12 міс), оновлювати компресійний трикотаж, дотримуватися правил модифікації способу життя. Контрольні УЗД-огляди дають змогу виявити прогресування захворювання та рецидиви на ранніх стадіях і відкривають вікно можливостей для малотравматичних втручань.

Висновки

Використання розробленого алгоритму дає змогу в повному обсязі спрогнозувати чітку програму діагностичних та лікувальних заходів у пацієнтів із варикозом. Дотримання всіх рекомендацій, зазначених у протоколі, дозволяє досягти задовільних функціональних і косметичних результатів лікування у пацієнтів із варикозною хворобою з мінімальним ризиком рецидиву.

Список літератури знаходиться в редакції.

Повну версію AngioLife Venous Protocol можна завантажити на сайті www.angiolife.com.ua у розділі «Для лікарів».



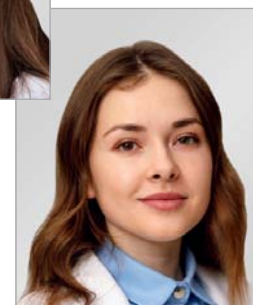
Флебодія 600 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Склад:** 1 таблетка містить діосмін, що відповідає 600 мг діосміну безводного чистого. **Фармакотерапевтична група.** Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТХ C05C A03. **Показання.** Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності: важкість у ногах, біль, трофічні розлади. Комплексне лікування функціональних станів, що супроводжуються підвищеною проникністю капілярів. Лікування функціональних симптомів гострого геморою. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (Е 124). Препарат не рекомендовано застосовувати у період годування груддю. **Побічні реакції.** Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. Поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів, які рідко призводять до припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лімфовенозна недостатність: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Середня тривалість лікування становить 2 місяці. Гострий геморой: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів. Якщо після лікування симптоми геморою не зникають, слід звернутися до лікаря для корекції лікування. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки). **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шузі, Франція / Innothera Chouzu, France. РП № UA/8590/01/01, Наказ МОЗ України № 1422 від 01.08.2018 р.

А.Г. Ігнат'єва, С.М. Юрчишин, Doctor Ignatyev International Clinic, м. Київ

Використання техніки репозиції хрящів горбинки носа для реконструкції внутрішнього хрящового скелета кінчика носа



А.Г. Ігнат'єва



С.М. Юрчишин

У статті описано клінічний випадок корекції порушення носового дихання на фоні відсутності хрящового каркаса лівої ніздрі з використанням техніки репозиції хрящів горбинки носа. Втручання передбачало реконструкцію внутрішнього хрящового скелета кінчика носа з досягненням естетичного результату.

Ключові слова: порушення носового дихання, хрящовий каркас, кінчик носа, горбинка носа, реконструктивна ринопластика, графт.

Порушення носового дихання зазвичай виникає внаслідок викривлення носової перетинки, гіперплазії носових раковин або розростання поліпів у порожнині носа. Однак відомі випадки, коли дихання погіршується на фоні ослаблення хрящового каркаса ніздрів. Представлений нижче клінічний випадок ведення пацієнтки з порушеним носовим диханням зліва (ускладнення після резекції латерального хряща кінчика носа в дитинстві) включає виконання реконструктивної ринопластики з репозицією хрящів горбинки носа.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 23 років, звернулася у клініку зі скаргами на горбинку носа та асиметрію кінчика носа, а також на порушення носового дихання зліва, особливо у положенні лежачи. В анамнезі, за словами пацієнтки, операцій не було. За результатами проведеної комп'ютерної томографії носа порушень з боку прохідності носових шляхів не виявлено. Запланований обсяг хірургічного втручання включав ринопластику із симетризацією хрящів кінчика носа та резекцію горбинки носа.

У ході операції було виявлено відсутність латеральних хрящів кінчика носа зліва та центральної частини хрящового скелета кінчика носа. У ході з'ясування причини відсутності хрящів носа в післяопераційному періоді було встановлено, що пацієнтка

в дитинстві зверталася до оториноларинголога зі скаргами на фурункул на слизовій лівої ніздрі. Під місцевою анестезією їй було виконано агресивну резекцію ділянки запалення із хрящами кінчика носа.

Інтраопераційна знахідка відсутності хрящового каркаса носа викликала необхідність проведення реконструктивної ринопластики. Горбинка носа у хрящовому відділі послугувала ауто-трансплантатом для реконструкції кінчика носа.

Репозиція латеральних хрящів спинки носа для відновлення хрящового каркаса кінчика забезпечила такі переваги над іншими варіантами ауто-трансплантатів:

- відсутність додаткової травми — необхідність у використанні вушного графта відпала;



Рис. 1. Зліва: вигляд носа до операції. Справа: вигляд носа через 1 місяць після реконструктивної ринопластики (зберігаються набряки)



Рис. 2. Результат вирівнювання асиметрії кінчика носа

- відновлення внутрішнього опору ніздрів при вдиханні повітря — хрящовий графт зі спинки носа порівняно з вушними хрящами відрізняється своєю більшою несучою силою за рахунок підвищеної щільності, меншої еластичності, більшої товщини, рівної форми. Цей графт у зоні ніздрів відтворив опір хрящового каркаса і забезпечив відновлення здатності ніздрів пропускати повітря;

- моделювання гострого кінчика носа (репозиція залишкового латерального хряща кінчика носа справа у центральну частину із формуванням кутів хряща, що імітують нормальну анатомію) забезпечило максимально природний результат ринопластики. Низька товщина та підвищена

еластичність хряща виступили сприятливими факторами при моделюванні форми кінчика носа;

- досягнення естетичної мети операції — корекція форми носа за рахунок зменшення горбинки шляхом репозиції хрящів, симетризація кінчика носа (рис. 1, 2).

Таким чином, було досягнуто естетичної корекції носа, усунення горбинки, відновлення внутрішнього каркаса носа і, відповідно, клапана лівої ніздрі, що покращило дихання. При цьому був застосований малотравматичний принцип пластики носа, і необхідність у додатковому втручанні для запозичення хрящів із інших анатомічних ділянок відпала. Пацієнтка результатом корекції задоволена.

Висновки

При діагностиці причин порушеного носового дихання необхідно обов'язково проводити комп'ютерну томографію носа. У випадку відсутності порушення з боку прохідності повітря у носовій порожнині слід запідозрити проблеми із клапанним апаратом хрящів носа.

Реконструкція хрящового каркаса кінчика носа шляхом репозиції верхніх відділів латеральних хрящів спинки носа за наявності горбинки носа може розглядатися як пріоритетний метод реконструктивної пластики кінчика носа, що має лікувальний та естетичний ефекти.

Технічні складності в акушерській анестезіології*

За матеріалами конференції



О.О. Волков

Збереження життя матері та дитини – основне й нагальне завдання інтенсивної терапії в акушерстві. Надання невідкладної допомоги, її своєчасність та адекватність є найголовнішою проблемою сучасної анестезіології, зокрема коли це стосується вагітних. Особливо небезпечною ситуація може бути за необхідності проведення ургентного кесаревого розтину за таких станів, як еклампсія, прееклампсія, кровотеча, потреба в забезпеченні центрального венозного доступу та проведення інтубації у вагітних. Саме ці актуальні питання були висвітлені в доповіді доцента кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО Дніпровського державного медичного університету, доктора медичних наук Олексія Олеговича Волкова «Технічні складності в акушерській анестезіології» у рамках практикуму для акушерів-гінекологів «Секрети майстерності від авторитетів та їх учнів». Ключові слова: анестезіологічне забезпечення, епідуральна аналгезія, нейроаксіальна анестезія, інтубація, загальна анестезія, кесарів розтин.

Серед основних станів, які значно ускладнюють надання анестезіологічної допомоги в акушерстві, виділяють:

- морбідне ожиріння;
- наявність кровотечі;
- складності встановлення венозного катетера;
- переповнення шлунка, що може призвести до аспірації;
- анатомічні особливості будови дихальних шляхів, що погіршують процес інтубації;
- прееклампсія/еклампсія;
- екстрагенітальна патологія у стані загострення під час вагітності.

Наявність морбідного ожиріння в акушерстві не впливає на інтенсивність больової реакції під час пологів, але може потребувати декількох спроб встановлення центрального катетера. Епідуральна аналгезія не позначається на результатах пологів, навіть у вагітних із вагою понад 136 кг, проте ризик виконання кесаревого розтину в даній категорії пацієнток значно вищий. Тож у цій клінічній ситуації рекомендоване проведення епідуральної аналгезії на початку пологів. При морбідному ожирінні, як правило, тривалість оперативного втручання збільшується, і, якщо вона перевищує тривалість спінальної аналгезії, анестезіолог може додатково провести загальне знеболення під час операції. У пацієнток із зайвою вагою відзначається підвищений ризик післяопераційних легеневих ускладнень (Young T.K., 2002).

Доповідач зауважив, що в осіб із морбідним ожирінням часто доводиться виконувати вертикальний розріз шкіри, що підвищує ризик післяопераційної гіпоксемії. Також пригнічення дихання після оперативного втручання внаслідок застосування опіоїдів може мати негативні наслідки у жінок із ожирінням. Натомість нейроаксіальна анестезія рекомендована при морбідному ожирінні в більшій мірі, ніж у пацієнток без зайвої ваги, при виконанні кесаревого розтину (Wong C., 2008).

Використання ультразвукового дослідження (УЗД) попереків відділу

хребта в повсякденній клінічній практиці може значно покращити виконання епідуральної анестезії та підвищити безпечність даної маніпуляції (Balki M., 2010). На сьогодні існують переконливі докази, що підтверджують роль УЗД у підвищенні точності й ефективності методів нейроаксіальної анестезії. Результати метааналізу A. Perlas et al. (2016) дозволяють припустити, що проведення УЗД знижує поріг травматичності процедури й, відповідно, може сприяти безпечному здійсненню нейроаксіальних блоkad.

Спікер звернув увагу на те, що у 2008 році Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (The UK National Institute for Health and Care Excellence, NICE) опублікував для Національної служби охорони здоров'я (National Health Service, NHS) протокол ультразвукової катетеризації епідурального простору (Ultrasound-guided catheterisation of the epidural space: interventional procedures guidance).

Не менш важливим питанням надання анестезіологічної допомоги в акушерстві є порушення згортання крові, а саме коагулопатія при прееклампсії та еклампсії. Як відомо, регіонарна анестезія протипоказана за наявності явної коагулопатії. Клінічне та фізикальне обстеження з метою виявлення підшкірних крововиливів, синців або точкових петехій у місцях венепункції можуть слугувати індикаторами ризику кровотечі. Проте у вагітних часто спостерігаються носові кровотечі та кровотечі з ясен за відсутності коагулопатії. Показанням для проведення нейроаксіальної анестезії при ризику кровотечі є кількість тромбоцитів $>100000/\text{мм}^3$; рівень тромбоцитів $<75000/\text{мм}^3$ є абсолютним нижнім порогом для нейроаксіальної анестезії. Ці параметри також стосуються видалення епідурального катетера, оскільки епідуральні гематоми можуть виникнути після видалення катетера у пацієнтів з коагулопатією. Перед проведенням анестезії та введенням останньої профілактичної

доза еноксапарину має пройти не менше 12 годин.

О.О. Волков також зазначив, що пацієнтки, яким виконується безперервна епідуральна аналгезія, через сенсорну блокаду можуть не відчувати симптомів прогресуючої спінальної/епідуральної гематоми (наростаючий біль у спині та ногах, затримка сечі та слабкість у нижніх кінцівках). Проте користь від проведення епідуральної/спінальної аналгезії може значно перевищувати ймовірність ускладнень у вагітних групи високого ризику при кесаревому розтині та при складній інтубації, наприклад при прееклампсії. Це пов'язано з тим, що у даному випадку ризики від складної інтубації значно вищі, ніж ризик розвитку спінальної/епідуральної гематоми. Використання епідуральної інфузії значно знижує моторну блокаду під час безперервної епідуральної аналгезії й може бути безпечним при кесаревому розтині, оскільки зменшує ризик маскування симптомів гематоми. Якщо прийнято рішення про застосування у пацієнтки нейроаксіальної анестезії/аналгезії під час і після нейроаксіальної блокади, необхідно проводити регулярні неврологічні огляди нижніх кінцівок.

Катетеризацію центральної вени рекомендовано проводити, використовуючи УЗД у режимі реального часу та методику для більш точного спрямування голки (Dr. Mohamed Samy Abdel Rahim. Ultrasound potential in obstetric anesthesia, 2018). Порівняно з анатомічним орієнтирним методом канюляції проведення двовимірного УЗД у реальному часі для катетеризації внутрішньої яремної вени у дорослих було пов'язано з більш низькою частотою невдалих спроб як у цілому, так і з першої маніпуляції (Hind D. et al., 2003). У пацієнтів з ускладненим доступом до периферичних вен УЗД збільшувало показники успішної катетеризації периферичних вен порівняно із традиційними методами. Однак ультразвукова навігація не впливала на тривалість успішної канюляції та кількість спроб, необхідних для її здійснення (Stolz L.A., 2015).

У своїй практиці акушерські анестезіологи стикаються з веденням пацієнток із коморбідною ендокринною

патологією. Відомо, що у невагітних пацієнток із цукровим діабетом та вегетативною нейропатією загальна анестезія пов'язана з більш частим застосуванням вазопресорів. У вагітних гастропарез як прояв вегетативної дисфункції може збільшити ризик легеневої аспірації. За наявності ендокринної патології в анамнезі існують ризик розвитку гіпердинамії серцево-судинної системи й вірогідність виникнення кардіоміопатії. При збільшенні щитоподібної залози можуть мати місце обструкція дихальних шляхів, слабкість дихальних м'язів та електролітні порушення. Пацієнтки з гіпертиреозом, які потребують невідкладної хірургічної допомоги, повинні отримувати пропілтіоурацил, йодид натрію, глюкокортикоїди та пропранолол. При плановому проведенні оперативного втручання необхідно досягти еутиреозу (Wong C., 2008).

До основних проявів гіпотиреозу, які мають важливе значення при наданні анестезіологічної допомоги, відносяться:

- дисфункція міокарда;
- ішемічна хвороба серця;
- дефекти збудження дихального центру;
- обструктивне апное сну;
- парестезії;
- гіпонатріємія;
- зниження запасів глюкокортикоїдів;
- анемія;
- аномальні показники факторів згортання крові та дисфункція тромбоцитів.

Вагітним із феохромоцитомою в анамнезі необхідно проводити резекцію пухлини на ранніх термінах гестації або після кесаревого розтину (Brunt L.M., 2001).

Доповідач акцентував увагу на даних П'ятого національного аудиту із загальної анестезії (The 5th National Audit Project, NAP5), які показали, що частота пробудження під час загальної анестезії у ході кесаревого розтину залишається досить високою: 1:670, або 0,15% (Pandit J.J. et al., 2014).

До факторів, що підвищують ризик пробудження під час загальної анестезії при проведенні кесаревого розтину, відносяться (Pandit J.J. et al., 2014):

- швидка послідовна індукція;
- відсутність застосування опіоїдів при індукції;
- використання низької дози тіопенталу натрію;
- призначення міорелаксантів;
- складна анатомічна будова дихальних шляхів;
- підвищений індекс маси тіла;

* «Медичні аспекти здоров'я жінки», № 2 (137), 2021.

- короткий період «індукція анестезії — початок операції»;
- ургентний кесарів розтин, що проводиться поза робочим часом і виконується менш кваліфікованим персоналом.

Більшість авторів рекомендують використовувати тіопентал натрію у разовій дозі 4-5 мг/кг в якості індукційного агента з досягненням глибини анестезії, яка є прийнятною для матері з обмеженою депресією новонароджених. У Великій Британії 90% респондентів-лікарів використовують тіопентал для індукції загального знеболення при проведенні кесаревого розтину, при цьому 58% підтримали б використання пропофолу (Murdoch H. et al., 2013). Пропофол у дозі 2,5 мг/кг викликає депресію новонароджених більше, ніж тіопентал, а також призводить до зниження артеріального тиску у вагітної. Порівняно з тіопенталом пропофол краще знижує серцево-судинну відповідь на проведення ларингоскопії та інтубації трахеї (Duggal K., 2003).

Щодо використання опіоїдів доповідач зазначив, що у жінок із преєклампсією та вагітних із групи високого ризику, які мають нестабільні гемодинамічні показники, рекомендовано застосування реміфентанілу. При цьому медична бригада, яка надає допомогу при кесаревому розтині, має бути готова до реанімації новонародженого. У здорових породіль рутинне використання реміфентанілу для індукції анестезії залишається спірним питанням.

Слід уникати застосування реміфентанілу у здорових жінок, якщо відсутня можливість проведення реанімації новонароджених (Devroe S. et al., 2015). Золотим стандартом контролю дихальних шляхів в акушерських пацієнток має залишатися інтубація трахеї з крикоїдним тиском. Однак використання гортанної дихальної маски (laryngeal mask airways, LMA) є цінною альтернативою у випадку складної інтубації трахеї, коли ризик для матері, пов'язаний із цією процедурою, залишається високим (наприклад, при гіпертонічній хворобі або в осіб із тяжкою кардіоміопатією) (Habib A.S., 2012).

Ультразвукова оцінка верхніх дихальних шляхів допомагає у таких маніпуляціях, як (Dr. Mohamed Ultrasound potential in obstetric anesthesia, 2013):

- розрахунок діаметра ендотрахеальної трубки (підглотковий поперечний діаметр корелює із зовнішнім діаметром ендотрахеальної трубки);
- прогнозування складної інтубації (неможливість візуалізації під'язикової кістки є предиктором утрудненої інтубації);
- підтвердження розташування ендотрахеальної трубки в дихальних шляхах (коли визначення рівня вуглекислого газу наприкінці видиху є ненадійним; ознака «подвійного просвіту»);
- оцінка глибини положення ендотрахеальної трубки в дихальних шляхах (за сумнівної аускультативної картини);

- черезшкірна крикотиротомія та дилатаційна трахеостомія.

Ключовими моментами інтенсивної терапії в акушерстві є виявлення жінок у критичному стані з оцінкою частоти дихання, об'єму крововтрати, зміщення матки, перебігу екстрагенітальної патології. Щодо зміщення матки, то дана маніпуляція часто не розглядається медичним персоналом або ініціюється із запізненням (поза акушерським стаціонаром використовується спорадично, необхідне навчання цій методиці персоналу швидкої допомоги). Слід документально фіксувати зміщення матки під час транспортування вагітної. При ургентному проведенні кесаревого розтину найбільш поширеним методом знеболення є доповнення існуючої епідуральної аналгезії. Пацієнткам, у яких розширення епідуральної аналгезії виконати неможливо, можна провести як нову нейроаксіальну блокаду, так і загальну анестезію.

У клінічному дослідженні факторів ризику негативних наслідків проведення епідуральної аналгезії під час ургентного кесаревого розтину (Bauer M.E. et al., 2012) автори відзначили наступні з них: велика кількість додаткових болюсів, високий ступінь ургентності кесаревого розтину, залучення лікаря-анестезіолога без досвіду акушерської практики. При цьому місцевий анестетик, який вводиться для додаткового знеболення, має відповідати таким критеріям, як безпечність, швидкий початок дії, її тривалість,

задовільна моторна блокада. Найбільш швидким ефектом знеболення при переході з епідуральної аналгезії пологів на епідуральну анестезію кесаревого розтину є застосування наступної комбінації: лідокаїн 2% із додаванням адреналіну та фентанілу (Hillyard S.G. et al., 2011). За неможливості трансформації аналгезії пологів в анестезію кесаревого розтину необхідно розглянути можливість проведення загальної анестезії, комбінованої спінально-епідуральної анестезії, однократного проведення спінальної анестезії або повторного проведення епідуральної анестезії.

Основними засадами невідкладної допомоги в акушерстві є наявність чітких протоколів та рекомендацій, добре навчена мультидисциплінарна команда у складі анестезіолога, лікаря інтенсивної терапії, кардіолога, акушера-гінеколога, неонатолога та сестринського персоналу. Маткові кровотечі під час вагітності, у пологах та ранньому післяпологовому періоді, труднощі проведення інтубації, загострення екстрагенітальної патології з порушенням гемодинаміки призводять до тяжких акушерських патологій, таких як геморагічний шок, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, сепсис тощо, а також є одними з найпоширеніших причин материнської смертності.

Підготувала Катерина Пашинська



Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Нам сайт
Наша сторінка Facebook

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

COVID-19 НОВИНИ СТАТІ МЕДИЧНА ГАЗЕТА ЖУРНАЛИ АКТУАЛЬНА ТЕМА ВІСНИК ВІДЕО КОНФЕРЕНЦІ

Четвер, Травень 14, 2020

Американські кардіологи попереджають про серйозні ускладнення коронавірусу COVID-19

Гипоталамическая и гипоталамическая терапия: почему пациенты набирают вес и меньше двигаются?

Диабетическое поражение легких: почему пациенты чаще задерживают дыхание

Психологічні наслідки перебування в умовах карантину та шляхи збереження психічного здоров'я

ВИБІР РЕДАКЦІЇ

COVID-19: відслідкуйте фактори британського товариства ревматологів на найчастіше

Новий коронавірус: структура геному, реплікація та патогенез

Терапія депресії у дорослих пацієнтів: у яких лікарів медичної допомоги

Трибуналі газів: чи варто респіраторна передня збудження: потенційні можливості значення

ПІДПИСУЙСЯ ДІЛИСЯ З КОЛЕГАМИ

СПЕЦПРОЕКТИ

Ініціатори МТОВ в лікарні: комплексний підхід до лікування

БХЗ на стороні здоров'я українських пацієнтів

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)

NOVINY

14:27 Комітет «Санофі» включила в гуманітарну програму 12-річну українку з рідкісною хворобою

14:17 Міжнародний конгрес в Лабораторній медицині 2020

12:32 Онлайн-пресбріфінг в Українському кризовому медіа центрі на тему: «Чому не можна згоряти»

18:12 Українське учение розробило метод лікування аутоімунних захворювань

17:41 Гипоталамическая и гипоталамическая терапия: почему пациенты набирают вес и меньше

Програма ERAS у хірургічній практиці

За матеріалами конференції

17-18 лютого відбулася II Українська міжнародна конференція «Програма ERAS у хірургічній практиці», на якій обговорювалися основні принципи ERAS (Enhanced Recovery After Surgery – прискорене відновлення після операції) у хірургії, а також особливості адекватного знеболення в онкохірургії та акушерстві.

Ключові слова: ERAS, анестезія, знеболення, аналгезія, онкохірургія, акушерство.



Член-кореспондент НАМН України, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (м. Київ), доктор медичних наук, професор Володимир Ілліч Черній представив доповідь «Що таке протокол ERAS і для чого

він потрібний?». Доповідач зазначив, що стрес і біль, які часто відчувають пацієнти у періопераційному періоді, викликають викид гормонів стресу (глюкокортикоїдів, катехоламінів), що веде до порушення клітинного імунітету, включаючи активність NK-клітин. Тому надзвичайно важливим у менеджменті гострого і хронічного болю є забезпечення адекватної мульти-модальної періопераційної аналгезії та запобігання післяопераційній гіпералгезії й хронізації гострого післяопераційного болю.

Опіїдні анальгетики залишаються основою післяопераційного знеболення в більшості країн Західної Європи та Північної Америки (їх отримують близько 95% пацієнтів), однак спричиняють серйозні побічні ефекти, один з яких — опіїд-індукована гіпералгезія. Вона визначається як стан ноцицептивної сенситизації, викликаной опіатами. Цей феномен вважається результатом нейропластичних змін периферичної та центральної нервової системи, що призводять до сенсibiлізації проноцицептивних шляхів.

Створення мультимодального анальгетичного протоколу ERAS має на меті мінімізацію періопераційного використання опіїдів. Типовий мультимодальний анальгетичний режим включає комбінацію парацетамолу та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Періопераційне використання регіонарної анестезії або опіїд-зберігаючого анестетика є найбільш прийнятним.

Сучасні стратегії зменшення та запобігання опіатній гіпералгезії включають раціоналізацію опіатної терапії, використання антагоністів NMDA-рецепторів, габапентиніоїдів, α -2-агоністів (клонідин, дексмедетомідин), системне застосування лідокаїну, регіонарні техніки анестезії та використання НПЗП.

Професор В.І. Черній наголосив, що неселективні НПЗП та коксиби — це неопіїдні анальгетики, які мають однакову ефективність у лікуванні гострого болю. Парацетамол є ефективним неопіїдним анальгетиком для лікування гострого болю з мінімальними побічними ефектами протягом тривалого часу. Він знижує потребу в опіатах і кількість їх побічних ефектів, що дозволяє скоротити період післяопераційної реабілітації. Доцільним є введення парацетамолу як препарату попереджувачої аналгезії за 20 хв до початку операції. Комбіноване використання парацетамолу та НПЗП забезпечує краще знеболення, ніж кожен препарат окремо, і є важливим компонентом мультимодальної аналгезії.

Серед НПЗП на особливу увагу заслуговує один із найпотужніших анальгетиків — декскетопрофен (Дексалгін®). Декскетопрофен пригнічує циклооксигеназу (ЦОГ) у 2 рази активніше, ніж кетопрофен, й у 100 разів активніше, ніж лівообертаючий ізомер кетопрофену.

Регіонарні техніки аналгезії дозволяють вплинути на процес трансмісії. Епідуральна анестезія

забезпечує переривання аферентного потоку ноцицептивних стимулів від периферичних нервових закінчень до задніх рогів спинного мозку. Вона має найбільш потужну доказову базу та відіграє ключову роль у регіонарних методиках післяопераційного знеболення. Епідуральна анестезія дає можливість знизити в післяопераційному періоді частоту серцево-судинних ускладнень, легеневої інфекції, тромбоемболії легеневої артерії, гострої ниркової недостатності, забезпечує раннє відновлення перистальтики кишечника та зниження інтраопераційної крововтрати.

TAP-блокада (Transversus Abdominis Plane Block) — метод регіонарної анестезії, що дозволяє пригнічувати аферентні ноцицептивні потоки від передньої черевної стінки. При виконанні даного виду блокади анатомічні орієнтири (зовнішній, внутрішній косий і поперечний м'язи живота) добре візуалізуються за допомогою ультразвуку. Місцевий анестетик вводиться між внутрішнім косим і поперечним м'язами живота, тобто у простір, де проходять передні гілки шести нижніх грудних нервів (T7-T12) і першого поперекового (L1) нерва, що іннервують шкіру, м'язи і парієтальну очеревию. QL-блокада (квадратна поперекова блокада) — ґрунтується на введенні місцевого анестетика в ділянку заднього або латерального краю квадратного м'яза живота. Поширення анестетика при цьому відбувається між листками тораколюмбальної фасції і паравертебрально. Кожна із цих методик має місце у структурі мультимодальної аналгезії і дозволяє зменшити частоту та тривалість застосування опіїдів.

У своїй другій доповіді «Анестезія і рак» професор В.І. Черній висвітлив проблему знеболення в онкохірургії, оскільки анестезія та інтенсивна терапія в онкології має свої особливості. Одна з них — це наявність в онкохворих преморбідних станів: хронічних обструктивних захворювань легень, емфіземи легень, дихальної недостатності, ішемічної хвороби серця, складних порушень ритму і провідності, дисфункції міокарда, хронічної серцевої недостатності, цукрового діабету, ожиріння або кахексії. До того ж доволі часто це хворі похилого віку — старше 70 років.

Другою проблемою ведення хворих цієї групи є вплив протипухлинного лікування. Зокрема, променева терапія призводить до тяжкого післяпроменевого фіброзу, а системні побічні ефекти хіміотерапії включають пневмоніт, фіброзуючий альвеоліт при використанні метотрексату, циклофосфаміду або блеоміцину. Антрацикліни (доксорубіцин) та трастузумаб часто викликають прямий кардіотоксичний ефект, дозозалежну кардіоміопатію та серцеву недостатність. Також в онкохворих доволі часто зустрічається нутритивна недостатність, що також впливає на тактику та результат лікування.

Через ці фактори періопераційний анестезіологічний менеджмент в онкохірургії має бути максимально безпечним та персоналізованим. Сучасна тактика прогнозування й мінімізації ризику ймовірних ускладнень періопераційного періоду передбачає наступне:

- передопераційний огляд та підготовка пацієнта;
- визначення ризику періопераційного розвитку кардіологічних ускладнень;

- персоналізований вибір методу анестезії, складання плану анестезії та післяопераційної аналгезії;
- імплементація списку «Безпека пацієнта в операційній» для контролю ситуації.

Відомо, що ключову роль у захисті від раку відіграє імунна система (NK-клітини, або природні кілери, Т-клітини, макрофаги, цитокіни). Вісь «гіпоталамус — гіпофіз — наднирники» (ГГН) і симпатична нервова система стимулюються онкологічною хірургією і анестезією. Вісь ГГН пригнічує імунну відповідь господаря за рахунок вивільнення катехоламінів, простагландину E2, цитокінів і кортизолу, а також фактора росту ендотелію судин, інтерлейкіну 6 (IL-6) і IL-8 та матриксних металопротеїназ, які відіграють важливу роль у регуляції росту пухлини й ангиогенезу, викликаючи можливу повторну активацію мікрометастазів, поширених під час операції. Також порушується клітинно-опосередкований імунітет, і пухлинні клітини з первинних осередків вивільняються у системний кровоток, вторинно по відношенню до хірургічних маніпуляцій.

Таким чином, введення опіїдів пригнічує клітинний і гуморальний імунітет внаслідок придушення проліферації та диференціювання Т-лімфоцитів, а також їх апоптозу. Серед опіїдів морфін має найвищий імуносупресивний потенціал, фентаніл — середній, а бупренорфін і трамадол — найнижчий або нульовий.

Що стосується внутрішньовенних анестетиків, то тіопентал і кетамін, але не пропофол, значно збільшують метастазування пухлинних клітин через зниження активності NK-клітин. Як тіопентал, так і кетамін пригнічують імунну систему: тіопентал — за рахунок придушення активації ядерного чинника каппа В (NF- κ B) і пригнічення функції нейтрофілів; кетамін — за рахунок зниження рівнів IL-6 і фактора некрозу пухлини α (TNF- α), які є прозапальними цитокінами.

Леткі анестетики ізофлуран і десфлуран можуть стимулювати проонкогенну поведінку залишкових клітин, а отже, сприяти рецидиву пухлини. Галотан здатен прискорювати прогресування метастазів карциноми легень або меланоми, а також може викликати появу метастазів у печінці. Ізофлуран і севофлуран, але не десфлуран, викликають апоптоз Т-лімфоцитів за рахунок підвищеної активації каспази 3 і збільшення проникності мітохондріальної мембрани.

Натомість місцеві анестетики чинять пряму протипухлинну дію на ракові клітини. При деяких видах раку, таких як рак товстої кишки, молочної залози і легень, спостерігається сильна експресія потенціалкероаних натрієвих каналів (VGSC), а введення місцевих анестетиків їх блокує, потенційно пригнічуючи ріст пухлини. Ці препарати ефективно блокують передачу нервового сигналу, забезпечуючи ефективну інтраопераційну анестезію та післяопераційну аналгезію. Головними перевагами місцевих анестетиків є ослаблення реакції на стрес, обмеження імуносупресії і збереження вродженої імунної відповіді, а також зменшення потреби в опіїдах і летких анестетиках.

Згідно із сучасними даними, регіонарна анестезія не дає ніяких переваг із точки зору виживаності пацієнтів, проте в деяких окремих дослідженнях повідомляється про її переваги з точки зору меншої вірогідності рецидиву раку. Інтраопераційна анестезія і післяопераційна анальгетична стратегія можуть відігравати ключову роль у поширенні або усуненні мікрометастазів та залишкових пухлинних клітин після онкологічної операції. Комбінації різних методів знеболення, включаючи регіонарні техніки в поєднанні з анальгетиками різного механізму дії, покращують ефект аналгезії і зменшують споживання наркотичних засобів.

Також професор І.В. Черній навів результати дослідження впливу мультимодальної анестезії при хірургічному лікуванні колоректального раку (Горкавий Г.А., 2020). У ході випробування було виявлено, що загальна інгаляційна анестезія севораном у поєднанні з епідуральною аналгезією сумішшю ропівакаїну із фентанілом і фентанілом внутрішньовенно є ефективним методом захисту пацієнта від хірургічного стресу при оперативному втручанні з приводу раку прямої кишки. Водночас внутрішньовенна анестезія пропофолом із епідуральною аналгезією ропівакаїном є альтернативним за ефективністю й безпечним методом знеболення при хірургічному лікуванні колоректального раку. Також дослідження показало, що епідуральна аналгезія за допомогою еластичної інфузійної помпи сумішшю ропівакаїну, фентанілу й адреналіну в поєднанні з парентеральним введенням декскетпрофену і парацетамолу є ефективним та безпечним методом післяопераційного знеболення порівняно з парентеральним введенням омнопону. Так само і контрольована пацієнтом аналгезія фентанілом у поєднанні з епідуральною аналгезією за допомогою еластичної інфузійної помпи з ропівакаїном у поєднанні з парентеральним введенням декскетпрофену (Дексалгін®) і парацетамолу більш ефективно усувала гострий післяопераційний біль порівняно з рутинним застосуванням омнопону.

Таким чином, численні дослідження демонструють значні переваги застосування мультимодальної аналгезії у пацієнтів як загальної, так і онкологічної хірургії.



Завідувач відділу анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку МОЗ України, президент Української Асоціації ERAS, доктор медичних наук Іван Іванович Лісний виступив із доповіддю на тему «Опіїдна епідемія: немає лиха без добра». Він зазначив, що безпрецедентна опіїдна криза глибоко вразила

ряд західних держав, включаючи США, Канаду та Австралію. Захворюваність і смертність від опіїдів у США прирівнюється до епідемії: лише у 2015 році було встановлено понад 33 тис. летальних випадків, пов'язаних із передозуванням опіатами.

Опіатна криза бере свій початок із затвердження Монреальської декларації першого міжнародного саміту з болю (2010), у якій визначалося, що доступ до знеболення є фундаментальним правом людини. Цей документ зобов'язав медиків лікувати біль і полегшувати страждання будь-якою ціною. Другою причиною стало поширення судових позовів щодо лікарень через олігоаналгезію, тобто неадекватне післяопераційне знеболення. Свій внесок у збільшення вживання опіїдів зробила й фармацевтична промисловість, яка активно просуvala ці препарати як засоби для лікування болю у неракових хворих. Виробником оксикотину Purdue Pharma тільки 2001 року було витрачено 200 млн доларів на маркетинг препарату, що призвело до майже десятикратного збільшення випадків прописування його пацієнтам (майже 6,2 млн рецептів) у 2002 році.

Доповідач зазначив, що чим довше пацієнти приймають опіїди після хірургічного втручання, тим вища ймовірність постійного їх вживання та розвитку залежності. Більшість людей, які отримують довгострокову опіїдну терапію, стають опіїд-залежними, а при різкому припиненні прийому препаратів стикаються з ознаками і симптомами абстиненції. Ідеальна безопіїдна анестезія для всіх операцій сьогодні здається нереалістичною без наявності альтернативних анальгетиків, ефективних у лікуванні сильного болю. Тому важливо знайти розумний баланс, аби мінімізувати ризики, пов'язані із вживанням опіїдів.

Фактори ризику, пов'язані з постійним вживанням опіїдів після операції, включають погано контрольований біль, використання більш високих доз опіїдів під час операції та прийом цих препаратів протягом тривалого часу після операції. Забезпечення адекватного знеболення з використанням найменших доз опіїдів протягом короткого часу дозволяє скоротити тривалість вживання опіїдів.

Мультимодальні схеми із включенням якомога більшої кількості неопіїдних анальгетиків (включаючи регіонарну анестезію) зменшують частоту використання опіїдів та час, протягом якого пацієнти їх отримують.

Слід розуміти, що один препарат не замінить дію опіїдів. На сьогодні НПЗП у поєднанні з парацетамолом є базисом післяопераційного знеболення. Однак не варто забувати про побічні ефекти НПЗП і застосовувати препарати з найкращим профілем безпеки, такі як декскетпрофен (Дексалгін®), який до того ж забезпечує більш швидку дію порівняно з кетопрофеном.

Сучасні стратегії періопераційного знеболення, що виникли в результаті опіїдної кризи, включають мультимодальну аналгезію, Fast track surgery (хірргію швидкої реабілітації), ERAS, PROSPECT (процедур-специфічне управління післяопераційним болем) та Opioid free analgesia (безопіїдна аналгезія). Головним завданням усіх цих стратегій є не категорична відмова від інтраопераційного використання опіїдів, а зниження їх дози без погіршення якості аналгезії та максимальне використання можливостей опіїдзберігаючих технологій.



Президент Асоціації акушерських анестезіологів України, професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, заслужений лікар України, головний позаштатний спеціаліст із питань акушерської реанімації ДООЗ м. Києва, доктор медичних наук Руслан

Опанасович Ткаченко представив доповідь «Адекватна аналгезія в періопераційному періоді неможлива без опіїдів». Спікер зауважив, що погано лікований гострий біль є головним стримуючим фактором раннього одужання пацієнта після операції. Інститут медицини США повідомляє, що частота недолікованого гострого післяопераційного болю сягає 80%. Гострий післяопераційний біль перешкоджає ранньому одужанню пацієнтів і збільшує ризик розвитку післяопераційних легеневих ускладнень. Крім того, недолікований гострий післяопераційний біль може також асоціюватися з розвитком синдрому персистуючого (хронічного) післяопераційного болю у 10-50% пацієнтів.

Доповідач зазначив, що адекватне мультимодальне інтраопераційне знеболення є запорукою якісної післяопераційної аналгезії. Мультимодальна аналгезія в рамках ERAS для гінекологічної хірургії продемонструвала зниження споживання опіїдів, зменшення частоти післяопераційної нудоти та блювання, а також скорочення терміну перебування у стаціонарі, що скорочує економічні витрати. Широке використання принципів прискореної реабілітації пацієнтів у лапароскопічній хірургії не передбачає періопераційного застосування високих доз опіїдних анальгетиків, а також подовженої епідуральної аналгезії.

У настановах PROSPECT 2018 року для знеболення лапароскопічної гістеректомії рекомендована комбінація парацетамолу та НПЗП/селективного інгібітора ЦОГ-2. Опіїди рекомендуються як невідкладне знеболення післяопераційно. Епідуральна аналгезія забезпечує полегшення болю у пацієнтів, які перенесли лапароскопічну гістеректомію, але її слід розглядати як резервне втручання.

Парацетамол і НПЗП є дійсно є найкращим варіантом для адекватної післяопераційної аналгезії. Обираючи НПЗП, варто звертати увагу на його ефективність та профіль безпеки. Так, декскетпрофен (Дексалгін®) взаємодіє із ЦОГ у 5 разів активніше, ніж рацемічний кетопрофен, й у 100 разів активніше, ніж його лівообертаючий ізомер, і має найбільший антипіретичний ефект. Він є препаратом номер один у комбінації з парацетамолом. Перші дні після операції рекомендується парентеральне введення декскетпрофену з наступним переходом на таблетовану форму.

Через побічні ефекти опіїдів, які спричиняють міоз, закріп, брадикардію, зупинку дихання,

малоопіїдна або безопіїдна аналгезія у постопераційному періоді набуває дедалі більшої популярності. До того ж за останні 15 років було виявлено й доведено цілу низку нових побічних ефектів наркотичних анальгетиків, а саме:

- опіїд-індукована післяопераційна гіпералгезія (один із значущих чинників ризику формування хронічного післяопераційного больового синдрому);
- опіїд-індукована післяопераційна імуносупресія (підвищення ризику метастазів і ризиків рецидивів пухлин на фоні післяопераційного знеболення опіїдами, особливо морфіном);
- індуковане опіїдами зниження потужності місцевих анестетиків.

Безопіїдна аналгезія ґрунтується на концепції мультимодального підходу й потребує використання препаратів, які впливають на різні ланки ноцицептивного процесу. Встановлено, що застосування безопіїдної аналгезії з використанням НПЗП, дексаметазону, лідокаїну та кетаміну або зменшує, або виключає інтра- й післяопераційне вживання опіїдів у пацієнток після лапароскопічних гінекологічних операцій.

Мультимодальна аналгезія веде до зниження дози кожного анальгетика, покращення знеболення через синергічні адитивні ефекти, зниження побічних ефектів кожного препарату. Застосування безопіїдної мультимодальної анестезії забезпечує стрес-протекцію у ранньому післяопераційному періоді, однак під час травматичного етапу операції (гістеректомії) рівень стрес-захисту є недостатнім, що супроводжується підвищенням рівнів кортизолу й адреналіну на цьому етапі. Проведення загальноприйнятої анестезії забезпечує адекватний інтраопераційний захист, однак супроводжується неадекватним післяопераційним знеболенням. Натомість найбільш адекватний періопераційний захист досягається малоопіїдною анестезією, що супроводжується меншим викидом стрес-гормонів під час гістеректомії та у післяопераційному періоді.

У своїй другій доповіді «ERAS в акушерстві» професор Р.О. Ткаченко зупинився на особливостях анестезії при виконанні кесаревого розтину. Ця операція є найбільш частим хірургічним втручанням у всьому світі. Протокол ERAS в акушерстві можна позначити як ERACS (Enhance recovery after cesarian section) – швидке відновлення після кесаревого розтину. Він поєднує доказові періопераційні стратегії, які працюють синергічно для помітного поліпшення швидкості та якості відновлення після операції.

У рекомендаціях PROSPECT 2019 року для анестезії кесаревого розтину рекомендована комбінована спінально-епідуральна анестезія або спінальна анестезія, а також інтратекальне введення морфіну у дозі 100 мкг. Загальна анестезія також може використовуватися, але у тих випадках, коли існує загроза життю пацієнтки та плода. Епідуральне введення опіїдів рекомендоване у випадках, коли використовувалося епідуральне знеболення в пологах і встановлено відповідний катетер.

Важливе значення має вибір голок для спінальної анестезії. Використання спінальних голок pencil-point (25-26G) мінімізує ризик постпункційного головного болю. Для комбінованої спінально-епідуральної анестезії рекомендовано використовувати такі комплекти, як ESPOCAN, що дозволяють знизити ризик ушкодження твердої мозкової оболонки.

У схемі знеболення після кесаревого розтину, так само як і при інших хірургічних втручаннях, перше місце займають парацетамол у комбінації із НПЗП, наприклад Дексалгіном внутрішньовенно. Додатково можуть бути виконані двосторонні TAP-блокади або проведена інфільтрація рани місцевими анестетиками.

Програма ERAS, в основі якої лежить мультимодальна аналгезія, виходить на перший план і в загальній хірургії, і в онкохірургії, і в акушерстві, оскільки дозволяє не лише зменшити біль без використання опіїдів, а й прискорити відновлення пацієнта за мінімальної кількості побічних ефектів.

Підготувала **Анастасія Романова**

Діагностика коми та інших розладів свідомості*

Лікування пацієнтів із набутим пошкодженням мозку та гострими або тривалими розладами свідомості (РС) на сьогодні є складною задачею, а доказова база діагностичних рішень щодо коми та інших РС – обмеженою. У статті представлено огляд рекомендацій, створених групою експертів із питань коми та хронічних РС Європейської академії неврології (EAN), щодо найсучасніших методів діагностики РС. Зокрема, було узагальнено дані, отримані за методами обстеження хворого біля ліжка, функціональної нейровізуалізації та електроенцефалографії.

Визначення свідомості у пацієнтів, що не реагують, за допомогою клінічного обстеження є важким завданням. Хворі повинні бути у стані неспання, виявляти усвідомлені мотиви до мобілізації рухової функції, яка має бути збережена до ступеня, що можна чітко виміряти. До того ж усі ці вимоги слід виконувати під час обстеження [1–4].

Ще більше ускладнює процес те, що походження багатьох клінічних ознак у пацієнтів із РС не зовсім зрозуміле, а їхнє значення стосовно оцінки наявності свідомості у хворого є ще менш чітким [2, 5, 6]. Окрім того, наявність свідомості може посилюватись і слабшати як у короткостроковій (секунди – години), так і тривалій (дні) перспективі. Наприклад, хоча візуальне відслідковування передбачає стан мінімальної свідомості (СМС), він інколи хаотично виникає протягом дня і може бути спричинений лише деякими помітними подразниками (як-от власне обличчя пацієнта, відбите у дзеркалі) або конкретними ситуаціями (наприклад, посилення збудження у присутності родичів) [3, 4, 7–14]. Незалежно від цього стан свідомості часто поліпшується протягом місяців, а іноді навіть років після травми мозку [3, 15–18].

Таким чином, не дивно, що до 40% осіб із РС, з якими немає комунікації, можуть бути помилково класифіковані як такі, що перебувають у вегетативному стані/стані синдрому неспання без сприйнятливості (VS/UWS) [5, 6, 19, 20]. Це спричиняє значні етичні та практичні ускладнення для пацієнтів і доглядальників, що стосуються прогнозу, лікування, розподілу ресурсів та рішення про від'єднання хворого від апарата життєзабезпечення [21–30].

Обмежені знання щодо РС посилюють цю дилему. Неврологам добре відомий класичний синдром «замкненої всередині людини» (псевдокома), за якого частково збережені рухи очей дозволяють комунікувати з когнітивно інтактними, але паралізованими пацієнтами [31]. Однак набагато менш відомий факт, що інші хворі можуть бути нездатними взаємодіяти із зовнішнім світом через повний руховий параліч або порушення мови, хоча й перебувають у свідомості.

Вперше цей стан прихованої свідомості був задокументований 2006 р. у знаковій роботі А.М. Owen et al. [32]. Автори показали, що жертва дорожньо-транспортної пригоди молодого віку, яка відповідала клінічним критеріям VS/UWS, могла виконувати команди, лише модулюючи метаболічну активність свого мозку, виміряну за допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії (фМРТ) [32].

Саме тому протягом останніх двох десятиліть були розроблені парадигми виявлення свідомості за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), фМРТ та електроенцефалографії (ЕЕГ) для доповнення клінічної оцінки РС (останні огляди див. за посиланнями [1, 33, 34]). Вони включають:

- активні парадигми, згідно з якими пацієнтів просять виконувати різні когнітивні завдання [20, 35–39];
- пасивні парадигми, що спираються на оцінку функціональної зв'язності у відповідь на зовнішні подразники [40];
- оцінку спонтанної мозкової діяльності під час відпочинку [20, 41–45].

Певні дослідження в межах активної парадигми показали, що хоча особи з тяжкою травмою мозку можуть не виявляти жодних ознак свідомості за результатами обстеження біля ліжка, деякі з них усвідомлено модулюють свою мозкову діяльність за командою, навіть зрідка відповідаючи на запитання «так/ні» та виконуючи завдання на відтворення психічних образів [36]. Дійсно, близько 15% пацієнтів, що згідно з поведінковими ознаками перебувають у стані VS/UWS, здатні реагувати на команди, змінюючи свою мозкову активність при застосуванні парадигми активної свідомості на основі даних ЕЕГ та/або фМРТ. Це дозволяє припускати наявність у них прихованих когнітивних можливостей [1].

Хоча залишається багато проблем, зокрема щодо діагностичних визначень РС та чутливості й специфіки парадигм свідомості, ці дані відкрили шлях для кращого розуміння РС [1, 46]. Відповідно, з'явилися нові концепції, які кидають виклик усталеній неврологічній практиці, зокрема щодо когнітивної рухової дисоціації (реагування на команди під час проведення фМРТ і ЕЕГ незважаючи на відсутність реакції при обстеженні біля ліжка пацієнта) та рухової дисоціації ділянок кори головного мозку, які відповідають за активність вищого порядку (свідчення фМРТ та ЕЕГ про асоціацію активності кори у відповідь на пасивні стимули в осіб із клінічно низькою реакцією або без неї) [47, 48].

Таким чином, мультимодальна оцінка за допомогою ПЕТ, фМРТ та ЕЕГ разом зі стандартизованими клінічними

шкалами поведінки забезпечують надійніший аналіз стану свідомості та функцій кори головного мозку вищого порядку, ніж звичайне обстеження біля ліжка пацієнта. Проте ці знання поки що широко не застосовується у клінічній практиці. Тому вичерпні рекомендації щодо діагностики коми та інших РС, засновані на найкращих доступних наукових та клінічних даних, є вельми корисними для клініцистів.

Методи

Мета створення настанови – розробити рекомендації, що ґрунтуються на наявних доказах стосовно діагностики та класифікації коми й інших РС. Зокрема, експертна група висвітлює інструменти клінічного обстеження біля ліжка пацієнта та лабораторні дослідження методами функціональної нейровізуалізації (ПЕТ, фМРТ) і ЕЕГ, включно із транскраніальною магнітною стимуляцією (ТМС) та реєстрацією викликаних потенціалів.

Визначення

Термін «розлади свідомості» охоплює стан пацієнтів у комі, VS/UWS та СМС. Кому може бути визначено як стан глибокої несвідомості, від якого пацієнта неможливо збудити. Принципово важливо, що очі закриті й відсутній нормальний цикл сну/неспання. Зазвичай це триває лише кілька днів або тижнів після гострої черепно-мозкової травми [49].

Термін «вегетативний стан/стан синдрому неспання без сприйнятливості» (VS/UWS) позначає стан неспання без (клінічних ознак) свідомості [19]. Такі пацієнти можуть відкривати очі, але виявляють лише рефлексорну (тобто мимовільну) поведінку, і тому вважається, що вони не усвідомлюють себе та оточення.

На відміну від цього у пацієнтів із СМС виявляються односторонні ознаки нерелекторної кортикально-опосередкованої поведінки, що виникає непослідовно, але відтворюється у відповідь на подразники оточення [7, 50]. Хоча деякі пацієнти із СМС здатні певною мірою виконувати команди, функціональний зв'язок із ними неможливий. Диференціація між VS/UWS та СМС є, ймовірно, поступовою (тривалою), а не бінарною («все або нічого»), і стан деяких пацієнтів із VS/UWS, що вижили, може відновитися до СМС або кращого навіть через роки після травми мозку [3, 15–18, 51].

Наразі визначення неоднорідність СМС, а отже, стан пацієнтів може бути класифікований відповідно до ступеня поведінкової реакції при СМС на «СМС плюс» (якщо вони здатні виконувати команди, вимовляти зрозумілі слова та/або демонструвати довільне спілкування) чи «СМС мінус» (якщо вони виявляють лише довільні ознаки свідомості, такі як реакція на локалізацію болю або візуальне слідування, але відсутня поведінка, що наводить на думку про розуміння мови) [52]. Хворі, в яких відновлюється функціональне спілкування або використання функціональних об'єктів, вважаються такими, що «вийшли із СМС» [7].

Порушення свідомості необхідно диференціювати від умов, що імітують несприйнятливості, але за яких свідомість є інтактною. Як зазначалося вище, при синдромі «замкненої всередині людини» пацієнт усвідомлює мову і, незважаючи на анартрію та тетраплегію, здатний спілкуватися за допомогою частково збережених рухів очима [31].

Важливо, що хворі, які не виконують команди під час обстеження біля ліжка, але здатні реагувати на них змінами мозкової активності при застосуванні парадигми активної свідомості на основі фМРТ та ЕЕГ, вважаються такими, що перебувають у стані когнітивної моторної дисоціації [47]. Останній також відомий як поведінковий СМС, функціональний синдром «замкненої всередині людини» або «прихованої свідомості» [16, 20, 53–55].

Методологія

Мета співпраці членів робочої групи EAN із питань коми та хронічних розладів свідомості з 10 європейських країн полягала у виявленні клінічних та наукових досліджень із використанням підходу PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome – пацієнт, втручання, об'єкт порівняння, результат втручання) відповідно до певних питань [57]. Вони були згруповані за трьома темами:

- клінічне обстеження;
- функціональна нейровізуалізація;
- методи ЕЕГ, включно із застосуванням викликаних потенціалів та ТМС.

Через відсутність золотого стандарту клінічна оцінка наявності ознак свідомості біля ліжка пацієнта за допомогою стандартизованих інструментів, зокрема переглянутої шкали

відновлення після коми (CRS-R), розглядалася як еталонна методика [1, 58]. У науковій базі даних PubMed, згідно зі стандартними методами, був проведений пошук відповідної літератури, опублікованої за період з 1 січня 2002 по 31 грудня 2018 р.

Початком обрали січень 2002 р., оскільки саме тоді в медичну літературу було введено термін «стан мінімальної свідомості» [7]. Пошук був обмежений публікаціями англійською мовою та результатами, отриманими для дорослих пацієнтів із гострим/хронічним і травматичним/нетравматичним пошкодженням мозку. Дані обробляли та інтерпретували за допомогою системи розробки й оцінки рекомендацій (GRADE) [59]. Якість доказів оцінювали як високу, помірну, низьку або дуже низьку; рекомендації були класифіковані як сильні або слабкі [59].

Результати

Рекомендації щодо клінічного обстеження

Рекомендація 1. Незважаючи на брак результатів якісних досліджень, для оцінки ознак довільних рухів очей вкрай важливо пасивно відкривати їх пацієнтам без мимовільного або викликаного стимуляцією відкривання очей (*дуже низький рівень доказовості, сильна рекомендація*).

Як показує досвід членів робочої групи, ігнорування цієї простої поради є однією із причин, через яку може бути пропущений синдром «замкненої всередині людини». Перш ніж оцінювати ознаки свідомості, хворого слід правильним чином розбудити. Обстежувач має пам'ятати, що важливо відстежувати як вертикальні, так і горизонтальні рухи очей, оскільки в осіб із класичним синдромом «замкненої всередині людини» зберігаються лише вертикальні [31, 66]. Якщо пацієнт не виявляє рухів очей за командою, потрібно спостерігати за візуальним відстеженням (за допомогою дзеркала; див. Рекомендацію 2).

Відкривання повік дозволяє діагностувати синдром «замкненої всередині людини», СМС та пацієнтів у свідомості із порушеннями рухів повік (наприклад, птозом) [67]. Спротив пасивному відкриванню очей може бути ознакою збереженої свідомості [68].

Рекомендація 2. Беручи до уваги те, що дзеркало є зручним приліжковим інструментом, рекомендовано завжди використовувати його у пацієнтів із РС для діагностики візуального відстеження (*низький рівень доказовості, сильна рекомендація*).

Під час оцінки візуального відстеження необхідно виключити кортикальну сліпоту, ушкодження зорових нервових структур та центральний або периферичний окороховий параліч [69]. Регулярне повторне оцінювання є важливим, оскільки рівні свідомості інколи швидко змінюються [3]. Якщо дзеркало не викликає відповіді, можуть бути використані інші подразники, зокрема фотографії пацієнта чи родичів або особисті предмети.

Рекомендація 3. Незважаючи на брак відповідних результатів досліджень, мимовільна рухова поведінка та автоматичні рухові реакції, як-от висмикування трубки, подряпування носа, хапання простиратла, схрещування ніг та «локалізувальна поведінка», можуть спостерігатися та документуватися в медичних картках пацієнтів, оскільки відображають вищий рівень залишкової свідомості (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*) [70].

Дійсно, деякі спонтанні прояви поведінки пропонуються вважати такими, що вказують на кортикально опосередковані здатності, такі як автоматичні рухові реакції (оцінка за CRS-R) або психомоторне збудження [58, 71]. Спостереження за спонтанною руховою поведінкою, що може бути навмисною або ненавмисною, здатне допомогти діагностувати «приховану свідомість», наприклад за допомогою таких аналітичних підходів, як переглянутий інструмент оцінки рухової поведінки, або суб'єктивних, що засновані на колективному досвіді доглядальників (наприклад, «відчуття РС») [28, 70, 72]. Експерт повинен пам'ятати про такі обтяжувальні фактори, як паралічі черепних нервів, центральні й периферичні причини квадриплегії, тяжка спастичність, гіпокінезія, брадикінезія та гіпертонус/гіпотонус [69].

Рекомендація 4. Оскільки CRS-R є у вільному доступі, доцільно використовувати CRS-R для класифікації рівня свідомості (*помірний рівень доказовості, сильна рекомендація*). Це стосується як хворих із підгострим РС у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) за умови припинення (або зведення до мінімуму) седатії, так і хронічних пацієнтів у реабілітаційних установах та закладах тривалого догляду.

Робоча група визнає, що застосування CRS-R може спричиняти логістичні проблеми, потребує багато часу (15–60 хв) і наявності досвідченого персоналу. За умов обмеження в часі для контролю стану пацієнта як альтернативу використовують й інші методи, однак слід пам'ятати про їхню знижену чутливість до виявлення СМС (див. Рекомендацію 6). Дослідник повинен повідомити про показники за підшкалами CRS-R або застосовувати для діагностики модифікований показник, оскільки застосування загального бала обмежує диференціювання VS/UWS від СМС [76, 77].

* Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія», № 4 (55), 2020.

Слід враховувати такі модифікувальні фактори, як рухові, зорові, слухові та/або когнітивні порушення (мови, пам'яті, гнучкості мислення, уваги), інтубація, седація та оточення (наявність/відсутність родичів) [13, 14, 69, 78]. Дані одного дослідження дозволяють припустити, що присутність членів сім'ї може збільшити шанси виявити зорові реакції [13].

Рекомендація 5. Класифікацію рівнів свідомості ніколи не слід здійснювати на основі ізольованих оцінок (*низький рівень доказовості, сильна рекомендація*).

Рекомендація 6. Робоча група рекомендує використовувати шкалу детальної оцінки стану ареаактивних пацієнтів (FOUR) для оцінки рівня свідомості в осіб із РС у ВІТ замість шкали ком Глазго (GCS) (*помірний рівень доказовості, сильна рекомендація*).

FOUR менш чутлива, ніж CRS-R, проте є зручнішою для частого оцінювання клініцистами та медсестрами у ВІТ за умов, коли час нерідко обмежений, а пацієнти інтубовані [61, 63]. На відміну від GCS, FOUR включає оцінку рухів очей, що зменшує ймовірність неправильної діагностики синдрому «замкненої всередині людини» та СМС і дозволяє точніше розрізнити пацієнтів у комі й тих, що виходять із цього стану [61-63, 67].

Рекомендація 7. Пропонується розглядати можливість застосовувати переглянута шкалу коми й ноцицепції (NCS-R) для регулярного моніторингу ознак дискомфорту (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Лікарі та медперсонал повинні проводити скринінг на наявність ознак дискомфорту як під час маніпуляцій/щоденного догляду, так і коли хворий перебуває у стані спокою [84, 88]. Однак слід мати на увазі, що використання NCS-R значною мірою залежить від рухових можливостей, збереженої сенсорної функції та того, чи інтубований пацієнт [86].

Рекомендація 8. Недоцільно застосовувати метод оцінки сплутаності свідомості у пацієнтів, які перебувають у ВІТ (CAM-ICU) (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Вважається, що в осіб із тяжким пошкодженням мозку, що класифіковане як делірій, кориснішим буде детальне неврологічне обстеження із застосуванням CRS-R. Важливо пам'ятати про можливість спрощення (наприклад, категоризацію всіх хворих як таких, що перебувають у стані свідомості, делірію чи коми).

Дослідження із застосуванням функціональної нейровізуалізації

Рекомендації 1-3 співвідносяться із застосуванням ПЕТ та фМРТ у стані спокою, рекомендації 4-6 стосуються пасивних та активних парадигм фМРТ. Для остаточного аналізу було включено 44 публікації [20, 36, 40-42, 48, 54, 93-128].

Рекомендація 1. ПЕТ із застосуванням фтордезоксиглюкози у стані спокою може розглядатися як частина мультимодальної оцінки стану пацієнтів у непритомному стані (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*). Сучасні дані свідчать, що ПЕТ у стані спокою має високу чутливість та специфічність для диференціації між VS/UWS та СМС [20, 41, 54, 93, 94]. Необхідно забезпечити високі технічні стандарти, виключити модифікувальні фактори (наприклад, цукровий діабет, епілепсію) та забезпечити достатню активізацію хворого під час ін'єкції індикатора.

Рекомендація 2. Якщо показано стандартну клінічну (структурну) МРТ, пропонується додати послідовне проведення фМРТ у стані спокою як частину мультимодальної оцінки (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Виконання фМРТ у стані спокою також може надати цінну інформацію щодо пацієнтів під дією седативних препаратів, але артефакти седації та руху можуть впливати на результати [129].

Рекомендація 3. Як зазначено у Рекомендації 2, слід додавати послідовне проведення фМРТ у стані спокою до мультимодальної оцінки, коли показане проведення стандартної (структурної) МРТ. Однак мережа пасивного режиму роботи мозку — це лише одна з кількох мереж для проведення фМРТ у стані спокою, які можуть бути використані для доповнення поведінкової оцінки в осіб із РС (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Інші мережі, які слід брати до уваги, включають слухову, видільну, виконавчу та лобово-тім'яну.

Рекомендація 4. Враховуючи незначний ефект та гетерогенність підходів, пропонується використовувати лише методи фМРТ у пасивному режимі роботи мозку у протоколах досліджень (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Рекомендація 5. Пропонується розглядати методи фМРТ в активному режимі роботи мозку як частину мультимодальної оцінки стану пацієнтів, які не реагують на команди, що віддають під час огляду біля ліжка (*помірний рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Методи проведення фМРТ у режимі активної роботи мозку дозволяють ідентифікувати конкретну і важливу групу пацієнтів, які можуть виконувати команди незважаючи на те, що зовсім не реагують на них при обстеженні біля ліжка (когнітивно-рухова дисоціація). Слід пам'ятати, що седативний ефект та когнітивні порушення, такі як розлади мови, можуть спотворювати результати, і, що важливо, відсутність реагування на команди не є доказом відсутності свідомості.

Із цього випливає, що фМРТ у режимі активної роботи мозку має високу специфічність, але дуже низьку чутливість для виявлення «прихованої свідомості».

Рекомендація 6. Пропонується використовувати виразні подразники для обстеження пацієнтів із РС за допомогою фМРТ (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Методи на основі ЕЕГ, включно із ТМС-ЕЕГ та застосуванням викликаних потенціалів

Рекомендації 1-3 стосуються стандартної ЕЕГ (стан спокою), 4-6 — підходів до оцінки свідомості, зокрема ЕЕГ високої щільності, ТМС-ЕЕГ та застосування викликаних потенціалів. До остаточного аналізу було включено 30 публікацій [37-39, 41, 43, 54, 119, 127, 130-151].

Рекомендація 1. Візуальний аналіз результатів клінічної стандартної ЕЕГ, імовірно, дозволяє з високою специфічністю, але низькою чутливістю виявляти осіб зі збереженою свідомістю (*низький рівень доказовості, сильна рекомендація*) [119, 130].

Стандартна ЕЕГ доповнює поведінкову та нейровізуальну оцінку РС. Дуже важливо виключити безсудомний епілептичний статус. Слід зробити акцент на аналізі фоновой активності ЕЕГ та реакції ЕЕГ на зовнішні подразники. Реактивний задній α -ритм під час неспання, найімовірніше, виключає VS/UWS і асоційований зі сприятливим наслідком [152]. Результат у вигляді ізолінії за достатнього технічного стандарту ЕЕГ у неседованого пацієнта не сумісний зі збереженою свідомістю.

Рекомендація 2. Невізуальний (тобто числовий) аналіз стандартної ЕЕГ поки недоцільно застосовувати для диференціації між VS/UWS та СМС (*дуже низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Однак нещодавнє дослідження з використанням методів комп'ютерного осмислення показало, що подібне представлення діагнозу може бути здійснене за умови зменшення кількості датчиків ЕЕГ від високої (256 електродів) до низької (16 електродів) щільності [45].

Рекомендація 3. Пропонується використовувати ЕЕГ під час сну для диференціації між VS/UWS та СМС як частину мультимодальної оцінки (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Наявність фази повільного сну (без швидких рухів очей — поп-REM, 3-ї стадії; відносний ризик [BP] 5,90; 95% довірчий інтервал [ДИ] 2,32-15,01) або фази швидкого сну (BP 4,34; 95% ДІ 2,11-8,90), можливо, сприяє більш точній диференціації між VS/UWS та СМС, ніж «сонні веретена» (BP 1,78; 95% ДІ 1,33-2,39). Аналіз даних ЕЕГ сну за допомогою методів комп'ютерного осмислення може забезпечити додаткову діагностичну точність [154].

Рекомендація 4. Можливо розглянути застосування кількісного аналізу ЕЕГ високої щільності для диференціації між VS/UWS та СМС як частину мультимодальної оцінки (*помірний рівень доказовості, слабка рекомендація*).

ЕЕГ високої щільності, імовірно, відіграватиме у майбутньому важливішу роль для диференціації між VS/UWS та СМС. Комп'ютерне осмислення і подібні алгоритми аналізу видаються перспективними [155, 156]. Застосування активної парадигми з ЕЕГ високої щільності дозволяють визначити конкретну групу пацієнтів, які можуть реагувати на команди, хоча при обстеженні біля ліжка реакція в них відсутня (тобто за когнітивно-рухової дисоціації) [38, 48].

Парадигми ЕЕГ високої щільності мають високу специфічність, але дуже низьку чутливість для виявлення прихованої свідомості. Однак статистичний аналіз є складним завданням, а докази валідності — визначальними [157, 158]. Для майбутніх досліджень ЕЕГ високої щільності рекомендовано вдосконалювати парадигми свідомості та методи аналізу, включно з оптимізацією статистичного аналізу, а не збільшенням кількості електродів ЕЕГ.

Рекомендація 5. Когнітивні викликані потенціали для диференціації між VS/UWS та СМС можна розглядати як частину мультимодальної оцінки (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Викликані потенціали P300, імовірно, дозволяють краще розрізнити VS/UWS та СМС, ніж негативна неузгодженість. Чутливість до всіх когнітивних викликаних потенціалів є низькою навіть у здорових суб'єктів [37, 39, 136-145, 158, 159]. На додаток до візуального аналізу, оцінка цих потенціалів повинна включати статистичний аналіз, а можливо, й комп'ютерне осмислення та подібні алгоритми.

Рекомендація 6. Пропонується розглянути застосування ТМС-ЕЕГ для диференціації між VS/UWS та СМС як частину мультимодальної оцінки (*низький рівень доказовості, слабка рекомендація*).

Сучасні дані свідчать, що ТМС-ЕЕГ має високу чутливість і специфічність для диференціації між VS/UWS і СМС та, імовірно, відіграватиме важливішу роль у майбутньому [54, 147-151].

Обговорення

Докази на підтвердження класифікації коми та тривалих РС є поки що досить обмеженими, але їхня кількість зростає. Важливо зазначити, що недорогі та прості у застосуванні методи обстеження біля ліжка пацієнта можуть чинити негайний клінічний вплив. Деякі з них були висвітлені, включно

з важливістю відстеження довільних рухів очей за допомогою дзеркала (за потреби після пасивного відкривання очей екзаматором). Слід покладатися на багаторазові, а не поодинокі клінічні оцінки (переважно за допомогою CRS-R), надавати перевагу шкалі FOUR перед GCS за гострих станів, застосовувати візуальний аналіз стандартної ЕЕГ, зокрема пошук швидких та повільних хвиль сну.

Є безліч інших клінічних маркерів обстеження біля ліжка, які не були розглянуті через брак достатньої кількості даних, але видаються перспективними [12, 28, 68, 70, 162-167]:

- дослідження спротиву відкриванню очей;
- реагування на команди після автоматизованої папілометрії;
- кількісна оцінка візуального відстеження;
- стандартизований рейтинг спонтанної рухової поведінки;
- можливість перорального годування;
- свідчення щодо циркадних ритмів;
- використання вегетативних реакцій, таких як посилене слиновиділення з помітними подразниками, модуляція серцевого циклу;
- свідчення про спостереження, зроблені молодшим медперсоналом.

На відміну від методів клінічного обстеження біля ліжка пацієнта, парадигми оцінки свідомості, що включають ЕЕГ високої щільності, ПЕТ та фМРТ, є складними з точки зору логіки й потребують значної технологічної та обчислювальної експертизи. Однак вони дозволяють уточнити оцінку свідомості та кортикальної функції вищого порядку. Тому мультимодальне оцінювання на основі методів ЕЕГ (зокрема, ТМС-ЕЕГ) і нейровізуалізації корисне для виявлення «прихованої свідомості» за її наявності та уникнення помилкового діагностування у хворих без реакцій на команди чи інших ознак свідомості при обстеженні біля ліжка. Проте майже всі дані надходять з обсерваційних одноцентрових досліджень із добре відомими помилками оцінювання, зумовленими суб'єктивними факторами, як-от слабка потужність, випадковість вибірки та участь пацієнтів у кількох дослідженнях.

Тому необхідна співпраця між центрами, і ключовим питанням є зовнішнє підтвердження парадигм свідомості, отриманих з одноцентрових досліджень із застосуванням фМРТ, ПЕТ та ЕЕГ [42, 44, 45]. За відсутності золотого стандарту класифікації свідомості точні оцінки чутливості та специфічності активних, пасивних і спокійних парадигм на основі ЕЕГ та нейровізуалізації неможливі. Це невід'ємна проблема дослідження свідомості. Наприклад, пацієнта, який клінічно не реагує, але здатний виконувати команди під час проведення фМРТ, слід вважати таким, що є у свідомості, а не «помилково позитивним». Серійні оцінки можуть збільшити діагностичну значимість та виявлення ознак свідомості за використання фМРТ/ПЕТ та ЕЕГ у хворих, у яких спочатку не було таких ознак [138, 146, 149].

Нещодавні рекомендації Американської академії неврології (AAN) 2018 р. щодо РС були зосереджені на діагностиці, природному анамнезі, прогнозі та лікуванні тривалого РС (тобто принаймні 28 днів після травми головного мозку) [168]. У настанові наголошено на необхідності ретельних і багаторазових мультимодальних оцінок для підтвердження збереженої свідомості у пацієнтів із РС. Окрім того, до них включені рекомендації щодо коми та гострого РС (тобто <28 днів після травми головного мозку), а за свідченням інтернаціональної робочої групи (яка представляє 10 європейських країн), діагностичні процедури та наукові стандарти у різних країнах суттєво різняться [169]. Однак слід мати на увазі, що наукова література з питань РС зазвичай базується на результатах дуже обмеженої кількості клінічних груп, тому перекривання даних пацієнтів, залучених до різних досліджень, часто не вдається уникнути.

Безумовно, необхідні додаткові, незалежні та методологічно надійні багатоцентрові дослідження. Автори сподіваються, що дані рекомендації можуть послужити відправною точкою для вдосконалення та обміну діагностичними методологіями і практичним досвідом серед європейських країн. Варто зазначити, що важливо заохочувати мережеву співпрацю для підтримки та поширення застосування тривалих технологій (наприклад, централізованого аналізу даних ЕЕГ, фМРТ та ПЕТ) як для клінічних, так і для дослідницьких цілей.

Висновки

Насамкінець автори зазначають, що стандартизовані клінічні шкали оцінювання, такі як CRS-R і FOUR, які включають ретельну перевірку довільних рухів очей, методики на основі ЕЕГ та функціональну нейровізуалізацію (фМРТ, ПЕТ), мають бути інтегровані до комплексного еталонного стандарту. Це означає, що в кожного конкретного пацієнта потрібно визначити рівень свідомості, що є найвищим при виявленні будь-яким із трьох підходів — клінічним, ЕЕГ, нейровізуалізацією.

Підготував **Роман Долинський**

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті www.ean.org.

Школа лабораторної діагностики критичних станів

За матеріалами конференції

15-19 березня на базі міжнародної медичної освітньої платформи Medvoice відбувся вебінар «Школа лабораторної діагностики критичних станів», у ході якого прозвучали доповіді вітчизняних і зарубіжних фахівців, присвячені актуальним питанням діагностики та лікування сепсису, особливостям надання респіраторної підтримки, оцінки системи гемостазу та кислотно-лужного балансу пацієнтів у критичних станах. Крім того, учасники вебінару детально розглянули сучасні протоколи ведення хворих на COVID-19.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, септичний шок, сепсис, діагностика сепсису, біомаркери сепсису, прокальцитонін, С-реактивний білок, лактат, гепарин-зв'язувальний білок.

Діагностика та лікування пацієнтів у критичних станах — це завжди непросто, оскільки діагностика та оцінка тяжкості стану ускладнюється вкрай мінливими і неспецифічними ознаками й симптомами.



Біомаркери відіграють важливу роль у діагностиці та лікуванні сепсису. Вони є індикаторами розвитку сепсису, допомагають у диференціальній діагностиці бактеріальної та вірусної інфекції, дозволяють прогнозувати погіршення стану пацієнта та оцінювати відповідь організму на проведену терапію. У своїй доповіді «**Біомаркери у діагностиці та лікуванні сепсису. Стан проблеми**» голова Миського центру з лікування тяжкого сепсису ДБУ «Санкт-Петербурзький науково-дослідний інститут ім. І.І. Джанелідзе», завідувач кафедри хірургічних інфекцій СЗГМУ ім. І.І. Мечникова, доктор медичних наук, професор **Сергій Олексійович Шляпніков** висвітлив найбільш надійні біомаркери сепсису та нові перспективні підходи до діагностики цього стану.

Спікер насамперед зазначив, що рання діагностика і стратифікація пацієнтів за тяжкістю стану дуже важлива для підвищення можливості почати своєчасну і специфічну (цілеспрямовану) терапію в повному обсязі в найбільш ранні терміни від моменту розвитку сепсису. Протягом останніх 20 років кількість біомаркерів сепсису значно зросла, але тепер фокус уваги змістився не на пошук нових, а на переосмислення застосування вже існуючих, доступних у широкій практиці біомаркерів. Сьогодні досі зберігаються проблеми діагностики сепсису, оскільки наявні біомаркери не є достатньо чутливими й специфічними. Сучасний підхід до діагностики полягає в сукупній оцінці клініко-лабораторних даних, в якій доцільно використовувати відразу кілька клінічних критеріїв і біологічних маркерів.

Додаткові труднощі в ранній діагностиці сепсису пов'язані з мікробіологічними дослідженнями. Культуральний метод не лише потребує часу, а й є недостатньо достовірним. Це пов'язано із тим, що більшість пацієнтів надходять із уже призначеною на амбулаторному етапі або під час попередньої госпіталізації антибактеріальною терапією, що унеможливорює ріст бактеріальної культури. Для підвищення точності діагностики рекомендовано паралельно проводити і культуральне дослідження, і полімеразну ланцюгову реакцію, аби мати можливість звірити результати та отримати більш точні дані.

Для діагностики запальної реакції при сепсисі використовуються, у тому числі, класичні маркери запалення, такі як швидкість осідання еритроцитів, кількість лейкоцитів, наявність гіпертермії, однак їх чутливість та специфічність вкрай низькі — 40-60 та 30-50% відповідно.

С-реактивний білок (СРБ) — неспецифічний біомаркер запалення, який найбільш часто використовують у клінічній практиці. Його рівень може підвищуватися після хірургічних втручань, опіків, травм, інфаркту і т.д. Чутливість і специфічність СРБ як маркера бактеріальних інфекцій становлять 68-92 і 40-67% відповідно. Його низька специфічність і неможливість за його допомогою диференціювати запалення інфекційної та неінфекційної етіології обмежують діагностичну цінність СРБ. Однак, згідно із сучасними даними, швидке зниження СРБ асоціюється із хорошою відповіддю на антибактеріальну терапію у пацієнтів із сепсисом, що робить його корисним біомаркером для моніторингу відповіді на лікування.

Прокальцитонін — попередник кальцитоніну — гормон, що регулює обмін кальцієм в організмі й у здорових людей секретується щитоподібною залозою. При інфекційних захворюваннях під дією бактеріальних екзотоксинів прокальцитонін вивільняється майже з усіх тканин, включаючи легені, печінку, нирки, підшлункову залозу, селезінку, товсту кишку і жирову тканину.

У 2008 році Американська колегія медицини критичних станів (American College of Chest Physicians, ACCP) і Американське товариство фахівців з інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America, IDSA) запропонували використовувати прокальцитонін як додатковий діагностичний маркер для диференціювання гострої бактеріальної інфекції від інших запальних процесів. Прокальцитонін також дає можливість не лише диференціювати бактеріальну інфекцію, а й оцінити її тяжкість, динаміку захворювання та ефективність лікування. Оскільки прокальцитонін більш точний біомаркер сепсису, саме при його елевачії приймається рішення про антибактеріальну терапію, а не при підвищенні рівня СРБ.

У нових рекомендаціях дедалі частіше можна побачити **сироватковий лактат** у якості біомаркера сепсису. При тяжкому сепсисі та септичному шоці рівень лактату в сироватці крові може відображати гіперперфузію тканин й анаеробний метаболізм. Таким чином, збільшення рівня лактату показує зменшення мікроциркуляції. У кількох дослідженнях відзначено, що підвищений рівень лактату корелює із частотою летальних випадків при сепсисі. Навпаки, раннє зниження рівня лактату було пов'язано із кращим прогнозом у пацієнтів із тяжким сепсисом та септичним шоком. Таким чином, хороший кліренс лактату в динаміці є детермінантою виживання при сепсисі.

Серед нових перспективних біомаркерів сепсису можна виділити **пресепсин** — білок, що є N-кінцевим фрагментом рецептора макрофагів CD14. Показано, що його рівень підвищується у зв'язку з інфекцією і специфічно підвищується при сепсисі, викликаному грамнегативними і грампозитивними бактеріями та грибами. При вірусних інфекціях продукції цього біомаркера не відбувається, що робить його достатньо точним методом диференціальної діагностики вірусних та бактеріальних інфекцій. Однак літературні дані щодо використання пресепсину все ще є суперечливими.

Гепарин-зв'язувальний білок міститься у секреторних гранулах нейтрофілів і вивільняється при адгезії поліморфно-ядерних лімфоцитів до ендотелію і в результаті дії бактеріальних структур. Цей білок є предиктором прогресування органної дисфункції.

Існує багато інших біомаркерів сепсису, але вони не доступні у широкій клінічній практиці або є малоінформативними. На сьогодні прокальцитонін є найбільш ефективним і достовірним маркером бактеріальної інфекції. Провідним біомаркером порушення мікроциркуляції при сепсисі є рівень лактату в сироватці. Професор С.О. Шляпніков наголосив, що діагностична роль біомаркерів є допоміжною, а головною у діагностиці сепсису є клінічна картина. Саме тому обробка великих даних за допомогою потужностей штучного інтелекту з метою ідентифікації патофізіологічних патернів реакції організму та виділення специфічних фенотипів і генотипів є надзвичайно перспективним медичним напрямком, який у майбутньому, можливо, полегшить діагностику та лікування сепсису.



Останнім часом ще одне захворювання стає частою причиною госпіталізації пацієнтів у відділення інтенсивної терапії — **COVID-19**. І хоча ця інфекція зараз постійно знаходиться у фокусі уваги, багато питань стосовно її діагностики та лікування все ще залишаються нез'ясованими. У своїй першій доповіді «**Сучасні можливості діагностики та лікування клінічних синдромів COVID-19**» завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії **Донецького національного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор Олексій Миколайович Нестеренко** зауважив, що вірус

SARS-CoV-2 розповсюджується повітряно-крапельним шляхом через вдихання аерозолі, який є дисперсією, що містить вірус, а також контактно-побутовим — через потрапляння вірусу на об'єкти передачі: продукти харчування, воду, меблі та поверхні, які можуть бути контаміновані. Цей вірус проникає через рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) в ендотелій судин легень, слизової оболонки рота та носоглотки, ентероцити тонкого кишечника. Реплікація вірусу призводить до загибелі клітин і вивільнення агресивних прозапальних факторів, які активують моноцити, макрофаги, дендритні клітини та каскад комплементу крові з наступним розвитком «цитокінового шторму» (Moore J.B. et al., 2020).

Симптоми коронавірусної хвороби можна поділити на декілька груп (Häggsström M., 2019):

- найбільш характерні (за частотою розповсюдження):
 - лихоманка (83-99%);
 - кашель (59-82%);
 - втрата смаку (40-84%);
 - стомлюваність (44-70%);
 - задишка (31-40%);
 - аносмія (15-30%);
 - міалгія (11-35%);
- клінічні симптоми та синдроми, притаманні тяжкому ступеню захворювання:

- ціаноз обличчя та рук;
- кровохаркання;
- біль у грудній клітці;
- лейкопенія;
- ниркова недостатність.

Першим органом-мішенню є легені — єдиний орган, який отримує весь об'єм серцевого викиду правого шлуночка. Саме в легенях сконцентрована найбільш значна частина ендотеліальних клітин судин (у перерахунок на площу органа), тому легені відіграють ключову роль у каскаді поліорганных порушень, які ведуть до летальних наслідків. Клінічні прояви коронавірусної хвороби по мірі зростання ступеня тяжкості відповідають критеріям гострого респіраторного дистрес-синдрому. У патогенезі захворювання необхідно відокремити два провідних механізми, які взаємно обтяжують його перебіг:

- пряме вірусне ушкодження альвеолоцитів із розвитком імунзапального синдрому;
- мікро- та макротромбоз судин легень із виникненням обструктивного тромбоза запального синдрому.

Саме із цих причин коронавірусна хвороба отримала назву мікроциркуляторного COVID-асоційованого обструктивного тромбоза запального синдрому судин легень (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thrombotic inflammatory syndrome, MicroCLOTS).

До позалегеневих проявів коронавірусної хвороби відносять: тромбоемболічні ускладнення (глибоких вен, легеневи судин, катетер-асоційовані тромбози), кардіологічні прояви (кардіоміопатія такоцубо, токсичний міокардит, аритмії), ендокринологічні розлади (гіперглікемія та кетоацидотичні стани в осіб, які не мали порушень вуглеводного обміну), неврологічні синдроми (головний біль, синдром Гієна — Барре, міалгія, інсульт), ураження нирок за типом гострого пошкодження нирок, протеїн- або гематурія (Gupta A. et al., 2020).

Згідно з наказом МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)», за неефективності амбулаторного лікування пацієнт із підтвердженим діагнозом коронавірусної хвороби методом полімеразної ланцюгової реакції підлягає госпіталізації. У стаціонарі проводиться обстеження з метою оцінки тяжкості стану хворого і визначення можливості застосування лікарських засобів, які зазначені в настановах, враховуючи наявні показання та протипоказання. При госпіталізації перелік досліджень має включати: загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та гематокристу, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові (з обов'язковим визначенням рівнів АсАТ, АлАТ), вимірювання рівня глюкози крові, рентгенографію та електрокардіографію.

Комп'ютерна томографія досить часто використовується для діагностики стану легень і може бути виконана

як у «легеневому» режимі, так і у режимі вивчення органів середостіння. У «легеневому» режимі на томограмах чітко візуалізується розміщення міждольових щілин та міжсегментарних перегородок, стан головних, дольових та сегментарних бронхів, легневих судин різного калібру. У свою чергу, магнітно-резонансна томографія (МРТ) не чинить променевого навантаження на організм, тому може бути виконана в якості динамічного спостереження за ходом лікування. Цей метод обстеження дозволяє точно встановити діагноз при таких неспецифічних симптомах, як кашель та задишка, уточнити характер та розміри патологічних вогнищ легеневої тканини, а також є цінним діагностичним інструментом для виявлення вроджених вад розвитку легень. За наявності інфекційної патології легень проведення МРТ дозволяє вчасно виявити ознаки інфекційної деструкції (абсцес), паразитарні кісти, легеневі прояви дифузних захворювань сполучної тканини.

Високий ризик тяжкого перебігу коронавірусної хвороби мають наступні категорії пацієнтів:

- вік >65 років;
- декомпенсований цукровий діабет;
- ураження органів дихання;
- імуносупресія;
- ниркова недостатність.

При COVID-19 об'єктивно сформувалася необхідність у впровадженні інноваційних технологій діагностики тяжких вірусно-бактеріальних уражень легень. З метою диференціальної діагностики необхідно використовувати оцінку рівня прокальцитоніну у сироватці крові. Відомо, що підвищення рівня прокальцитоніну >1,0 нг/мл асоціюється з летальністю >10% і високим ризиком розвитку септичного шоку (Correa R. de A. et al., 2018).

Пацієнти з більш ніж одним із наступних симптомів потребують кисневої підтримки:

- частота дихання >30 вдихів/хв;
- насичення крові киснем $SpO_2 = 92\%$;
- індекс оксигенації $PaO_2/FiO_2 < 300$.

Найбільш оптимальним методом оксигенотерапії є отримання кисню із системи централізованої подачі кисню або через кисневий концентратор (наказ МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722).

Способи подачі кисню:

- носовий катетер: задовільна адаптація пацієнта, нетоксичність відсотка фракції кисню, сухість слизової оболонки носоглотки;
- лицева маска: дозволяє створювати високу (60-70%) фракцію O_2 , проте спричиняє дискомфорт для пацієнта, зниження FiO_2 при рості хвилинної вентиляції легень;
- маска із клапаном Вентурі: дозволяє створювати високу (60-70%) фракцію O_2 , унеможливує дискомфорт пацієнта та зниження FiO_2 при зростанні хвилинної вентиляції легень;
- інсуфляція трахеального газу шляхом використання катетера, трахеостомічної трубки (канюлі), ендотрахеальної трубки: знижується об'єм «мертвого простору», створюється висока (100%) фракція O_2 ;
- апноетична оксигенація (трахеальна газова інсуфляція на фоні апноє): створює високу (до 100%) фракцію O_2 , відсутні волюмо- й ателектотравми при гострому респіраторному дистрес-синдромі.

Стандартна лицева маска — ефективний метод кисневої терапії, який забезпечує фракцію кисню на вдиху (FiO_2) на рівні 35-55% при потоці кисню 6-10 л/хв. Цей механізм подачі кисню рекомендований у пацієнтів, які можуть самостійно дихати або мають підвищену чутливість слизової оболонки носоглотки.

Протокол ведення хворих на коронавірусну хворобу, які отримують кисневу терапію, передбачає призначення системних глюкокортикоїдів пероральним або парентеральним шляхом. У якості протизапальних засобів можуть бути використані дексаметазон, гідрокортизон або метилпреднізолон. Із точки зору глюкокортикоїдного ефекту доза дексаметазону 6 мг/добу є еквівалентною 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 год або 16 мг кожні 12 год) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 год). Тривалість лікування становить до 7-10 днів або до моменту виписки із лікувального закладу. При цьому важливо контролювати рівень глюкози незалежно від обтяженого анамнезу із приводу цукрового діабету.

Призначення низькомолекулярних гепаринів є обов'язковим, якщо не існує протипоказань. У якості додаткової терапії призначають ремдесивір (під контролем швидкості клубочкової фільтрації) особам, які відносяться до групи ризику прогресування захворювання. На даний час альтернативою ремдесивіру є фавіпіравір.

При тяжкому перебігу коронавірусної хвороби необхідно розглянути застосування 10% імуноглобуліну людини у складі комплексної терапії пацієнтів із наростанням симптомів інтоксикаційного синдрому і дихальної недостатності (наказ МОЗ України від 2.04.2020 р. № 762 «Про затвердження протоколу “Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)”»).

Респіраторна підтримка пацієнтів має включати цільовий орієнтир $SpO_2 > 90\%$, що відповідає 60 мм рт. ст. парціального тиску кисню в артеріальній крові. Для вагітних цей показник має складати 92%. Режим вентиляції легень CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) забезпечує постійний позитивний тиск у дихальних шляхах із метою покращення оксигенації. Принцип його дії полягає в покращенні подачі кисню за рахунок:

- зменшення роботи дихальних м'язів завдяки підвищенню інспіраторного газового потоку, який полегшує вдих;
- зниження колабування дрібних дихальних шляхів завдяки постійному позитивному тиску в дихальних шляхах;
- розкриття ателектатичних зон легень;
- зниження внутрішньоклітинного шунтування справа наліво;
- покращення співвідношення «вентиляція/перфузія».

На сьогодні режим CPAP високо цінується лікарями за можливість утримувати альвеоли у розправленому вигляді й запобігати формуванню ателектазів (Mehta S., Hill N.S., 2001).

Схема протимікробної терапії пацієнтів із коронавірусною хворобою залежить від наявної в них супутньої бактеріальної флори. З огляду на те що результати культурального дослідження зазвичай отримують через декілька днів, антибактеріальні засоби призначаються емпірично. Прямими показаннями до антибіотикотерапії є приєднання бактеріальної ко-інфекції (бактеріальна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів).

Особливого підходу (госпіталізації) потребує група пацієнтів віком >60 років із коронавірусною хворобою, які відносяться до категорії високого ризику ускладнень у зв'язку з імунodefіцитом та наявністю супутніх захворювань. Для цієї категорії пацієнтів характерна асоціація збудників, 3/4 яких представлені поєднанням грампозитивної та грамнегативної флори. Спектр мікробної флори включає: *Streptococcus pneumoniae* (*Pneumococcus*), *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Haemophilus influenzae*, грамнегативні ентеробактерії, *Staphylococcus aureus* і рідко *Mycoplasma pneumoniae*. Тому при виборі антибактеріальної терапії у хворих старшого віку необхідно орієнтуватися на антибіотики, що є ефективними при пневмококовій інфекції, гемофільній паличці, а також при внутрішньоклітинних збудниках: *Chlamydomphila/Ch. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *M. pneumoniae*.

Рациональна стартова антибактеріальна терапія у пацієнтів із тяжкою вірусно-бактеріальною пневмонією внаслідок коронавірусної хвороби потребує дотримання певних вимог, принципово важливих в умовах глобального росту антибіотикорезистентності. Тому при тяжкій позагоспітальній пневмонії фторхінолони мають значні переваги над макролідами та тетрациклінами (Cillóniz C. et al., 2018).

Серед фторхінолонів показаний левофлоксацин, який характеризується максимальною біодоступністю і внутрішньоклітинною проникністю за рахунок зв'язування з білками крові, що забезпечує високий рівень безпечності і мінімальний ризик побічних ефектів. Левофлоксацин у вигляді монотерапії показаний пацієнтам із тяжкою позагоспітальною пневмонією у наступних випадках: приналежність до групи високого ризику; наявність інфекції, викликані резистентним пневмококом; вік >65 років; попереднє лікування β-лактамами антибіотиками протягом останніх 3 міс; імуносупресивні стани, пов'язані із прийомом глюкокортикоїдів; тяжкі супутні патології; онкологічні захворювання; цукровий діабет; хронічні захворювання печінки.

Особам із високим ризиком інфікування *Pseudomonas aeruginosa* необхідно призначити комбіновану антибактеріальну терапію: антипсевдомонадні цефалоспорины III-IV покоління (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам). Серед даних антибактеріальних препаратів активно використовується цефоперазон/сульбактам у поєднанні з аміноглікозидами, ципрофлоксацином або левофлоксацином. Цефоперазон — цефалоспорин III покоління, що діє проти чутливих мікроорганізмів у стадії активної мультиплікації шляхом пригнічення

біосинтезу мукопептиду бактеріальної клітинної стінки. У якості альтернативи в пацієнтів із надтяжким перебігом необхідно застосовувати карбапенеми у поєднанні з аміноглікозидами (тобраміцин) або фторхінолонами (левофлоксацин).

Показаннями для проведення комбінованої антимікробної терапії є: тяжкі госпітальні інфекції, сепсис, тяжкі інфекції на фоні нейтропенії, виділення полірезистентних збудників, висока вірогідність приєднання анаеробів, метицилін-резистентного золотистого стафілокока, ентерококів, грибової флори, виникнення вторинних вогнищ інфекції, які пов'язані з внутрішньогоспітальним інфікуванням. У разі виявлення метицилін-резистентних штамів високо ефективним є застосування лінезоліду, який призначається по 600 мг внутрішньовенно кожні 12 год 2 рази на добу протягом 3 днів. Лінезолід також показаний пацієнтам із поліорганною недостатністю, токсичною нефропатією, яка супроводжується підвищеною концентрацією продуктів азотного обміну, на противагу нефротоксичному глікопептиду ванкоміцину.

При виявленні в бактеріологічних посівах госпітальних штамів неферментуючих бактерій (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) або їх асоціацій, у т.ч. із *Klebsiella pneumoniae*, за результатами антибіотикочутливості штамів при збереженій функції нирок призначаються карбапенеми в поєднанні з тобраміцином в однократній дозі 1 мг/кг маси тіла в розведенні на 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози кожні 8 год протягом 30-60 хв під контролем показників азотного обміну та темпу діурезу (мл/кг/год).

Варто також враховувати існування високого ризику приєднання грибової флори, який має місце в таких клінічних ситуаціях, як:

- застосування антибіотиків широкого спектра дії >7 діб;
- отримання парентерального харчування;
- проведення інвазивних методів дослідження чи лікування;
- позитивна культура на наявність *Candida* у зразках, отриманих із двох чи більше частин тіла;
- значно підвищені показники G-тесту.

За високого ризику приєднання грибової флори, а також при розвитку стійкості до флуконазолу, проявах інвазивного мікозу (легеневого аспергілозу) показано призначення вориконазолу (Blaize M. et al., 2020). Останній демонструє високу клінічну ефективність по відношенню до різних представників *Aspergillus spp.* (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*) і *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*). Пацієнтам із прогресуючим інвазивним мікотичним життєзагрозливим ураженням вориконазол необхідно призначати у якості стартової терапії.

Таким чином, менеджмент пацієнтів із тяжкою вірусно-бактеріальною пневмонією при COVID-19 потребує патогенетично обґрунтованого підходу до невідкладної синдромної терапії та етіотропного лікування — рациональної антибіотикотерапії із чітким дотриманням принципів вибору антимікробних препаратів як одного із ключових компонентів комплексної програми лікування осіб із тяжким перебігом COVID-19. Ранній початок емпіричної антимікробної терапії, використання методик пролонгованої інфузії, оксигенотерапії за необхідності дозволяють підвищити ефективність лікування в умовах пандемії COVID-19.

Професор О.М. Нестеренко презентував ще одну доповідь — «Особливості діагностики та лікування сепсису в умовах пандемії COVID-19», у якій навів сучасні вимоги до менеджменту пацієнтів із септичним шоком, спричиненим вірусом SARS-CoV-2.

На сьогодні не існує країни, яка б не перенесла значних людських втрат внаслідок коронавірусної хвороби. Сепсис та септичний шок у період пандемії COVID-19 можуть ускладнювати як перебіг самого COVID-19, так і бути наслідком патологій хірургічного профілю.

Спікер зауважив, що по мірі дослідження механізмів антиінфекційного захисту й накопичення нових даних про взаємодію інфекційного агента та макроорганізму відбувається поступова трансформація розуміння поняття «сепсис» як патологічного процесу. Запропонована Р.К. Боуном теорія синдрому системної запальної відповіді (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) дозволила впорядкувати уявлення про роль вродженого імунітету у формуванні реакції організму на гіперреактивну агресію по відношенню до макроорганізму.

Продовження на стор. 30.

Школа лабораторної діагностики критичних станів

За матеріалами конференції

Продовження. Початок на стор. 28.

Сепсис — це патологічний процес, в основі якого лежить реакція організму у вигляді генералізованої системної запальної відповіді на інфекційний агент будь-якої природи. Саме неконтрольований викид ендогенних медіаторів запалення і недостатність механізмів, які обмежують їх дію, є причиною органно-системного розладу. У Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду мультисистемному запальному синдрому, який спричинений COVID-19, присвоєно власний код — RA03.

Тяжка гостра респіраторна інфекція, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV), є небезпечним захворюванням як із легким, так і з тяжким перебігом, що призводить до розвитку сепсису та септичного шоку. Найбільш частим ускладненням COVID-19 є вірусна пневмонія, яка спричиняє гострий респіраторний дистрес-синдром, що потребує кисневої терапії та респіраторної підтримки. Вірус SARS-CoV-2 проникає через рецептори АПФ2, викликаючи ураження ендотелію судин легень, слизової оболонки ротової порожнини, носоглотки, ентероцитів кишечника та інших органів. Реплікація вірусу призводить до масового ураження клітин із вивільненням агресивних прозапальних факторів (Gupta A. et al., 2020).

Моноцити є ключовими клітинами патогенезу сепсису та септичного шоку, «цитокінового шторму» при коронавірусній хворобі (Moore J.B. et al., 2020).

Після зв'язування з рецепторами АПФ2 віруси потрапляють у кров'яне русло, активують макрофаги, які продукують запальні цитокіни. У свою чергу, ці прозапальні медіатори активують нейтрофіли. Активовані нейтрофіли прикріплюються до ендотелію, продукуючи медіатори — нейтрофільні позаклітинні пастки (neutrophil extracellular traps, NET), які є волокнами ДНК, винесеними за межі нейтрофілів, а також гістоци — антимікробні протеїни та еластази, яка пошкоджує ендотелій. Крім того, у структуру NET включені тромбоцити та густа фібринова сітка, яка обволікає патогени (Fernando O. et al., 2020).

Загалом при тяжкому перебігу коронавірусної хвороби вірус запускає лавиноподібний викид моноцитами, макрофагами, нейтрофілами прозапальних цитокінів із розвитком «цитокінового шторму», що є основою гіперзапальної реакції організму й стрімкого універсального ушкодження ендотелію судин із розвитком тромбоза запального синдрому (Varga Z. et al., 2020).

Професор О.М. Нестеренко наголосив, що не скоригований протягом доби мікроциркуляторний дистрес є єдиним незалежним фактором несприятливого наслідку у пацієнтів із тяжким сепсисом та септичним шоком (Sakr Y. et al., 2004).

Основним органом, який отримує максимальне навантаження деструктивної дії вірусу на клітини ендотелію судин, є легені. Цей орган надзвичайно інтенсивно васкуляризований у зв'язку з обмінною газовою функцією. Тому лавиноподібне ураження судин спричиняє надзвичайно швидку дихальну дисфункцію. Патогенез ураження легень базується на двох основних процесах: пряма деструктивна дія вірусу та мікротромбоз судин із подальшим дифузним альвеолярним ураженням. Завдяки широкому розповсюдженню в організмі рецепторів АПФ2 при коронавірусній хворобі спостерігається синдром поліорганного ураження, що потребує невідкладної допомоги (Ciceri F. et al., 2020).

Лікування та попередження поліорганної недостатності при розвитку «цитокінового шторму» включає наступні положення:

- використання λ -інтерферону (інтерферону III типу) з метою активації вродженого імунітету;
- застосування імуномодуляторів для відновлення імунного балансу (глюкокортикоїди та імуноглобуліни для внутрішньовенного введення);
- видалення циркулюючих цитокінів шляхом використання плазмаферезу, гемосорбції, гемоперфузії, фільтрації крові/плазми (на даному етапі технологія штучної печінки аналогічна за ефективністю ранній замісній нирковій терапії);
- інгібування продукції цитокінів за допомогою імунобіологічних препаратів: тоцилізамабу, блокаторів фактора некрозу пухлини, блокатора рецепторів

інтерлейкіну 1 β анакінри. Безперервна внутрішньовенна інфузія препарату анакінра може бути використана для ослаблення «цитокінового шторму» у групі пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби (Ye Q. et al., 2020).

Клініко-лабораторна діагностика COVID-19 включає аналіз наступних показників: підвищення рівня С-реактивного білка, наростання лейкоцитозу/лейкопенії, лімфопенії, підвищення співвідношення нейтрофіли/лімфоцити. Крім того, для коронавірусної хвороби характерні певні особливості клініко-лабораторних показників: ріст активності печінкових ферментів АлАт, АсАт, креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази, підвищення рівня білірубину та креатиніну як маркерів органної дисфункції у рамках системної запальної відповіді при сепсисі. Доповідач зауважив, що ряд дослідників вважають підвищення рівня D-димеру у крові прогностичним маркером тяжкого перебігу захворювання та летального наслідку у пацієнтів із COVID-19 (Yao Y. et al., 2020). Натомість інші дослідники (Lippi G. et al., 2020) рекомендують контролювати рівень тропоніну I у крові як маркера вірусного міокардиту (ушкодження міокарда компонентами «цитокінового шторму») і прогностичного фактора несприятливого перебігу коронавірусної хвороби.

Лікування сепсису потребує виявлення та санації вогнища інфекції з усуненням етіологічного фактора шляхом протимікробної терапії, а також стабілізації гемодинаміки та регуляції.

Сучасний протокол менеджменту сепсису відображає консервативний підхід до проведення інфузійної терапії розчинами кристаліодів, на відміну від попередніх рекомендацій, згідно з якими стартовий об'єм розпочинався із розрахунку 30 мл/кг маси тіла. Натомість при коронавірусній хворобі необхідно орієнтуватись на гемодинамічні показники. У пацієнтів із септичним шоком, які потребують вазопресорної підтримки, рекомендовано підтримувати цільовий середній артеріальний тиск на рівні не нижче 65 мм рт. ст. У дослідженні раціонального підходу до інфузійної терапії сепсису (Marik P., Bellomo R., 2016) автори виявили негативні наслідки надмірної інфузійної терапії, яка може призвести до розвитку полікомпаратмент-синдрому. Вчені також стверджують, що раннє використання норадреналіну може покращити результати перебігу захворювання в майбутньому. Тому в якості допоміжної терапії з метою стабілізації гемодинаміки рекомендовано застосування норадреналіну. Добутамін показаний хворим із видимими ознаками стійкої гіпоперфузії, незважаючи на інфузійне навантаження та використання вазопресорів (слабка рекомендація). Хоча досі триває пошук альтернативних препаратів, норадреналін залишається кращим вазопресором для корекції гемодинамічних порушень при септичному шоці (Belletti A. et al., 2017). Однак варто пам'ятати, що норадреналін збільшує переднавантаження серця, системний судинний опір і серцевий викид, тому необхідний ранній ехокардіографічний контроль в осіб із септичним шоком (Marik P., Bellomo R., 2016).

За неможливості стабілізації гемодинаміки застосовують кортикостероїди в дозі <200 мг/добу у перерахунку на гідрокортизон (Alhazzani W. et al., 2020).

Невід'ємною складовою лікування септичного шоку є проведення антибактеріальної терапії. Емпірична антибактеріальна терапія розпочинається з використання одного чи двох антибіотиків широкого спектра дії протягом першої години у пацієнтів із проявами сепсису або септичного шоку. Відомо, що кожна година затримки з призначенням антибактеріальної терапії знижує шанси хворого на подальше виживання на 7,6% (Kumar A. et al., 2006).

Представник фторхінолонів левофлоксацин у дозі 750 мг забезпечує високу пікову концентрацію антибіотика з високим бактерицидним ефектом, оскільки бактерицидна активність залежить від співвідношення максимальної концентрації у сироватці крові та мінімальної інгібуючої концентрації. Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику в діапазоні доз від 50 до 1000 мг (Кулабухов В.В. і соавт., 2011).

При тяжкому сепсисі, септичному шоці показана комбінована терапія. Найчастіше застосовується поєднання карбапенемів із полімікситом або аміноглікозидами, серед яких одними з найкращих показників переносимості та безпечності характеризується тобраміцин. При внутрішньом'язовому введенні цього препарату в дозі 1 мг/кг маси тіла C_{max} у плазмі крові становить 3-7 мг/л. Терапевтична концентрація тобраміцину зберігається протягом 8 год. По відношенню до грампозитивної флори комбінація карбапенемів із лінезолідом може значно покращити динаміку захворювання. У разі приєднання синьогнійної палички рекомендовано призначення цефоперазону/сульбактаму в комбінації з аміноглікозидами, ципрофлоксацином або левофлоксацином. Як альтернатива у категорії пацієнтів із надтяжким перебігом захворювання необхідне застосування карбапенемів у поєднанні з аміноглікозидами (тобраміцин) або фторхінолонами (левофлоксацин).

Для β -лактамних антибіотиків, цефалоспоринов, у т.ч. захищених, таких як цефоперазон/сульбактам, найважливішим є проміжок часу, протягом якого концентрація антибіотиків буде перевищувати мінімальну інгібуючу концентрацію. Цього можна досягти шляхом збільшення часу введення препарату (пролонговані внутрішньовенні введення). Причому максимальний бактерицидний ефект настає, якщо концентрація антибіотика перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію протягом 40% тривалості інтервалу між уведеннями (Кулабухов В.В. і соавт., 2011).

У пацієнтів із коронавірусною хворобою необхідно постійно проводити мікробіологічні дослідження крові, секрету дихальних шляхів чи рідини, яку отримують при бронхоальвеолярному лаважі, особливо за тяжкого перебігу хвороби (Нестеренко О.М., 2020).

У якості антибактеріальної терапії при діагностуванні контамінації метицилін-резистентними штамми показано призначення лінезоліду в дозі 600 мг внутрішньовенно кожні 12 год двічі на добу протягом 3 днів. При асоціаціях *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, у т.ч. з *K. pneumoniae*, рекомендовано призначення тобраміцину в однократній дозі 1 мг/кг маси тіла у розведенні на 100 мл 0,9% розчину хлориду натрію або 5% розчину глюкози кожні 8 год протягом 30-60 хв під контролем діурезу та біохімічних показників роботи нирок.

Доповідач зауважив, що у пацієнтів із коронавірусною хворобою, які перебувають у критичному стані, на фоні імуносупресії може розвиватися системний, дисемінований кандидоз та інші форми інвазивних кандидозних інфекцій.

Одним із найбільш тяжких проявів імуносупресії є розвиток такого інвазивного мікозу, як легеневий аспергільоз, особливо якщо хворі отримують тривале лікування глюкокортикостероїдами або імунотерапію моноклональними антитілами до рецепторів інтерлейкіну 6. У випадку легеневого аспергільозу необхідно застосовувати потужні антимікотичні препарати, зокрема вориконазол, який демонструє широку антимікотичну активність по відношенню до резистентних штамів роду *Aspergillus* та *Candida* (Blaize M. et al., 2020). В осіб із надтяжким перебігом коронавірусної хвороби необхідно розглянути призначення 10% імуноглобуліну людини для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг маси тіла однократно протягом двох діб (наказ МОЗ України від 2.04.2020 р. № 762).

До критеріїв відміни антибактеріальних засобів відносять наступні:

- стійке зниження температури тіла (максимальна — 38,0 °C);
- позитивна динаміка основних симптомів інфекції;
- відсутність ознак системної запальної реакції;
- нормалізація функції шлунково-кишкового тракту;
- негативні результати посіву гемокультури;
- нормальна концентрація С-реактивного білка та прокальцитоніну.

Підсумовуючи свій виступ, О.М. Нестеренко зазначив, що спектр мікроорганізмів при сепсисі та септичному шоці відіграє основну роль у виборі антибактеріальної терапії. До варіантів оптимізації протимікробної терапії відносять ранній початок призначення антибіотиків, використання методик комбінованої та пролонгованої інфузії антибактеріальних засобів. Спікер наголосив, що в умовах пандемії COVID-19 принципово важливо слідувати основним підходам до діагностики та лікування тяжких інфекцій, сепсису та септичного шоку з позиції тактики «золотої години».

Підготували Катерина Пашинська, Анастасія Романова



Д.В. Соколов, кафедра анестезиологии и реаниматологии научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Современные возможности лабораторной диагностики при остром повреждении почек

Medvoice.

По материалам конференции

В марте этого года на базе международной медицинской образовательной платформы Medvoice состоялась очередная междисциплинарная конференция «Школа лабораторной диагностики критических состояний», собравшая множество врачей разных специальностей. Так, темой одного из докладов стало раннее определение острого повреждения почек, которую широко представил ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Дмитрий Васильевич Соколов.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, липокалин.



Д.В. Соколов

В 2005 году Рабочая группа международного консорциума AKIN (Acute Kidney Injury Network) предложила использовать термин «острое повреждение почек» вместо термина «острая почечная недостаточность» с целью отображения полного спектра острой почечной дисфункции. Острое повреждение почек (ОПП) — синдром внезапной потери почечной функции, обычно сопровождающийся олигурией/анурией и ассоциируемый с высоким риском ранней и отдаленной летальности.

Согласно определению FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), биомаркер — это объективно измеряемая характеристика, оцениваемая в качестве индикатора нормального биологического либо патогенетического процесса или фармакологического ответа на терапию. Что касается почечной недостаточности, то одним из первых биомаркеров, внедренных в клиническую практику, была мочевины. Интеграция знаний и сопоставление уровня мочевины со степенью нарастания уремической комы позволили врачам искать технические возможности решения проблемы данного состояния. Это привело к тому, что в 1924 году Г. Хаас и Р. Франк выполнили первый гемодиализ. Докладчик подчеркнул, что уровень мочевины указывал в данном случае на критическое состояние функции почек (Levington A.J., 2013).

Действительно, уровень мочевины использовался для клинической оценки состояния пациента, но ее концентрация в крови очень вариативна, значение достаточно сильно колеблется в течение дня, зависит от пищевых привычек пациента, уровня мышечной массы. Это привело к тому, что мочевины не могла быть точным индикатором функционального состояния почек. Поэтому еще в 1926 году достаточно серьезный переворот в медицине произвела работа П. Реберга, в которой было показано, что постоянная концентрация креатинина в крови мало зависит от введения и выведения данного биомаркера. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что не обязательно для оценки состояния почек применять инфузии креатинина и что его эндогенная продукция мышцами позволяет провести оценку выделительной функции по биохимическому анализу крови (Rehberg P.B. et al., 1926).

Докладчик отметил, что креатинин отображает именно функциональную составляющую нефрона, поскольку он поддается фильтрации. Таким образом, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая описана по элиминации креатинина, позволяет оценить взаимосвязь между гломерулярными сосудами и структурой нефрона. Необходимо также помнить, что на процесс фильтрации влияют множество факторов, включая состояние капилляров почек, давление в приносящих и выносящих сосудах (Abuelo J.G., 2007). Учитывая то, что креатинин стал биомаркером, который более точно отображал состояние почек, Международное общество изучения заболеваний почек (IRIS) разработало рекомендации по ведению данной группы пациентов (KDIGO). Важно отметить, что в данных рекомендациях особую роль играет темп диуреза. На сегодняшний день разработаны специальные шкалы оценки стадии повреждения почек (RIFLE и AKIN), которые базируются на изменении уровня креатинина в сыворотке крови, в т.ч. в стадию заболевания включен темп диуреза.

Д.В. Соколов обратил внимание на важность клиренса креатинина в клинической практике. Благодаря данному показателю диагностика такого опасного состояния, как ОПП, стала более доступной. Это не могло не отразиться на статистике данной патологии. В исследовании J.R. Brown et al. (2016), которое изучало госпитальную смертность как следствие ОПП, было показано, что частота данной патологии в 2001 году составила 1300 случаев на 1 млн населения, а в 2011 году — 21 тыс. на 1 млн. Не менее важным было исследование «Эпидемиология острого повреждения почек у пациентов отделения интенсивной терапии и реанимации» (Intensive Care Med, 2015), результаты которого перевернули представления о ведении данной категории

пациентов. Было показано, что биохимические признаки ОПП встречаются у почти 57,3% пациентов. Среди патологий, которые угнетают работу почек, авторы работы выделяют следующие:

- сепсис — 40,7%;
- гиповолемия — 34,1%;
- медикаментозно-индуцированное повреждение почек — 14,4%;
- кардиогенный шок — 13,2%;
- гепаторенальный синдром — 3,2%;
- обструкция мочевыводящих путей — 1,4%.

Один из самых фундаментальных метаанализов показал, что пациенты с повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови на фоне ОПП имеют высокий риск необходимости проведения заместительной терапии. В три раза чаще по сравнению с популяционными данными в указанной группе пациентов развивается хроническая почечная недостаточность V стадии с необходимостью трехкратного получения программного гемодиализа. В этом случае речь идет о процессах снижения функциональных возможностей и резервов организма, об инвалидизации пациента. Также было доказано, что пациенты с высоким уровнем креатинина на фоне острой почечной недостаточности имеют более чем в 10 раз повышенный риск хронизации процесса, что также в будущем приближает этих больных к получению заместительной терапии (Coca S.G. et al., 2012).

Вышеуказанные причины ОПП, а также дальнейший процесс хронизации ведут к тому, что с каждым годом регистрируется все больше пациентов с заболеваниями мочевыделительной системы, которые становятся претендентами на проведение гемодиализа (US Renal Data System, 2019). Нельзя также не брать во внимание экономический аспект данной патологии: в США на лечение одного случая острой почечной недостаточности выделяется более 42 тыс. долларов (Silver S.A. et al., 2017). Учитывая как экономические, так и медицинские последствия острых и хронических заболеваний почек, врачебное вмешательство и медикаментозная терапия на ранних этапах повышения уровня креатинина может улучшить дальнейший прогноз для пациента и максимально минимизировать потерю функции почек (Lewington A.J.P., 2013).

Спикер акцентировал внимание на том, что повышение уровня креатинина в сыворотке крови на фоне ОПП происходит, когда не функционирует более 50% нефронов (Sharma, Aashish et al., 2014). Важно учитывать и другие риски поражения почек (инфекционные заболевания, патология сердечно-сосудистой системы), так как каждое новое повреждение почек значительно снижает их функциональный резерв. Это явление связано с тем, что в норме в выделительной функции задействовано только 50% нефронов и при каждом повреждении их запас для дальнейшего восстановления снижается. При выписке из медицинского учреждения пациенты после ОПП могут иметь нормальный уровень креатинина, но это обусловлено работой нефронов «резерва» (Gocze I. et al., 2017).

Дальнейшая хронизация процесса с развитием фиброзных изменений как главных последствий ОПП изучена в исследовании, в котором на основе компьютерной томографии и гистологических образцов было показано, что и в гломерулярных, и в интерстициальных структурах прогрессируют склеротические изменения (Castellano G. et al., 2014).

С точки зрения оценки динамики уровня креатинина, терапевтическое окно восстановления функции почек после острого повреждения составляет 7 дней. Нефрологи также выделяют промежуток 90 дней после ОПП, на протяжении которого возможно проведение активного восстановления функционального запаса нефронов. В таком случае данный период называется не острым повреждением, а острой болезнью почек (Chalwa I., 2017).

Д.В. Соколов отметил, что креатинин сыворотки крови является функциональным биомаркером и при его повышении клиницист наблюдает лишь процесс снижения СКФ. Морфологические изменения, которые происходят

в поврежденных высокоспециализированных нефронах, идут по малоадаптивному пути репарации, что и приводит к развитию фиброзирующего паттерна (Ferenbach D.A., 2015). Это является главным несоответствием показателей уровня креатинина и количества нефронов, которые подверглись повреждению.

Подытоживая вышесказанное, докладчик отметил следующие недостатки креатинина как биомаркера состояния почек:

- служит маркером гломерулярной фильтрации, но не повреждения;
- эндогенный синтез варьируется в зависимости от пола, возраста, диеты и мышечной массы пациента;
- от 10 до 40% креатинина выводится путем тубулярной секреции;
- прием некоторых лекарственных препаратов может снижать показатели СКФ (триметоприм и др.);
- уровень креатинина повышается при нефункционировании >50% нефронов;
- определяемый уровень не отражает действительную СКФ, что может повлиять на прогноз лечения.

В исследовании, которое касалось долгосрочного прогноза после ОПП, для оценки функции почек использовали цитостатин С, так как он в меньшей степени секретируется тубулярными структурами и показал высокую эффективность в прогнозировании долгосрочной восстановительной терапии. Однако структурные изменения, которые в дальнейшем приведут к снижению СКФ, не могут быть оценены с помощью цитостатина С (Yang T., 2017).

Современные методы диагностики и открытие новых биомаркеров работы нефронов позволяют определить степень повреждения почек и вовремя начать восстановительную терапию, в частности многие исследования показывают прогностически важные аспекты протеинурии и морфологических изменений структуры почек. В исследовании по изучению протеинурии как фактора риска развития почечной недостаточности было продемонстрировано, что протеинурия, сохраняющаяся на протяжении месяца после ОПП, в значительной мере коррелирует с процессом хронизации заболевания (Parr S.K., 2018).

Докладчик отметил, что в отделении интенсивной терапии и реанимации врач в большей степени имеет дело с тубулярным повреждением почек, а именно с процессом острого канальцевого некроза. Проксимальный извитой каналец одним из первых реагирует на повреждение, в т.ч. при расстройствах гемодинамики, а при более длительном воздействии происходят более глубокие изменения структуры нефрона (Abuelo J.G., 2007).

В исследовании по изучению субклинического течения ОПП было показано, что даже при отсутствии повышения уровня креатинина, но при повышенном уровне липокалина пациенты имели худший прогноз в будущем относительно развития почечной недостаточности (Haese M. et al., 2012). По данным изучения пациентов, которые были выписаны из отделения интенсивной терапии с нормальным уровнем креатинина, но повышенными уровнями липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, цитостатина А, проэнкефалина А, имели более высокие показатели годичной смертности (Legrand M., 2019). Также при ОПП одним из наиболее точных показателей дисфункции нефронов в кратковременном прогнозе, при нормальном уровне креатинина, является экспрессия мочевого биомаркера CCL14 (Hoste E. et al., 2020).

Введение в клиническую практику термина «острое повреждение почек» позволило дать универсальное определение данному состоянию и унифицировать критерии диагностики и стратификации тяжести острой почечной дисфункции. Применение прогнозируемых биомаркеров наряду со стандартной диагностикой позволяет улучшить исходы у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Подготовила Екатерина Пашинская

Сучасна колопроктологія через призму місяця боротьби з колоректальним раком*

За матеріалами конференції

Березень – місяць боротьби з колоректальним раком (КРР), який традиційно відзначають кожного року. У цей період активно проводять просвітницькі заходи для населення з метою зосередження уваги на проблемах, пов'язаних із КРР, провідних факторах ризику розвитку захворювання та на значенні скринінгових програм у ранній діагностиці онкопатології, що визначатиме тактику лікування й прогноз для пацієнтів. У фаховій спільноті організовують науково-практичні конференції, на яких провідні спеціалісти представляють оновлені дані доказової медицини, що стосуються ведення пацієнтів з КРР, діляться власним досвідом лікування таких хворих. З метою підвищення настороженості населення і лікарів різних спеціальностей щодо КРР за ініціативи Української спілки клінічних онкологів та OncoHub 25-26 березня пройшла науково-практична конференція «Колоректальний рак». Провідні українські фахівці представили найновіші досягнення сучасної колопроктології, а також поділилися з учасниками заходу власним досвідом застосування новітніх методик. Перший день конференції був присвячений темі діагностики та медикаментозного лікування КРР, а другий – хірургічній тактиці ведення пацієнтів із цим захворюванням. На завершення заходу відбулася панельна дискусія за участю провідних вітчизняних хірургів-онкологів і спеціаліста з хіміотерапії щодо мультидисциплінарного підходу у лікуванні пацієнтів з метастатичним КРР.



З вітальним словом виступив головний лікар, онкохірург відділення онкоколопроктології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Андрій Петрович Безносенко, який коротко повідомив програму конференції та побажав її учасникам плідної роботи та жвавих дискусій.

Згодом А.П. Безносенко розповів про тонкощі застосування стратегії watch and wait у лікуванні хворих на рак прямої кишки (РПК).

– Актуальність теми вивчення РПК зумовлена тим, що серед 1,4 млн нових випадків КРР у світі 30-40% припадає на РПК, який в Україні у 25% пацієнтів вперше діагностують на IV стадії. Стандартом лікування РПК є комбінована терапія: хіміо- та променева терапія (ПТ) у поєднанні з хірургічним втручанням. Застосування неoad'ювантної променевої терапії (НПТ) великими фракціями (5x5 Гр) у поєднанні з хірургічним лікуванням у наступні 48-72 год не зумовлює регресування пухлини, тоді як дрібнофракційна НПТ у разовій дозі 1,8 Гр (сумарна вогнищева доза 50,4 Гр) сприяє регресуванню злоякісного новоутворення. Післяопераційну ПТ сьогодні не включено у стандартні алгоритми лікування (E. Castaldo, 2009; Y. Nishizawa, 2011; V. Valentini, 2014). Важливо досягти достатнього регресування пухлини після НПТ для подальшої можливості виконання сфінктерозберігаючої операції, що впливатиме на виживаність і якість життя пацієнтів.

Останнім часом науковці багато уваги приділяють стратегії watch and wait, яка була розроблена професором A. Habr-Gama та співавт. (2004). Вони опублікували дані про те, що у 29% пацієнтів, яким була проведена НПТ у сумарній вогнищевій дозі 50,4 Гр із подальшим тотальним мезоректальним висіченням (total mesorectal excision, TME) через 6-8 тижнів, спостерігалось повне патоморфологічне регресування (pathological complete regression, pCR) новоутворення. Крім того, авторка ставила запитання, чи може повна клінічна відповідь (clinical complete response, cCR) пухлини після НПТ бути контрольованою та безпечною для пацієнтів, проте остаточної відповіді на це питання сьогодні немає. J. Garcia-Aguilar та співавт. (2003) також наводять дані про те, що у пацієнтів, яким було призначено пролонгований курс НПТ із подальшою тотальною мезоректомією, не відмічалось жодного випадку смерті у віддалений період спостереження.

Згодом науковці почали аналізувати результати впливу ПТ на pCR та виживаність. За відповіддю на ПТ було виділено три основні групи пацієнтів: 1) хворі із pCR; 2) пацієнти із частковою клінічною відповіддю та наявністю залишкової пухлинної тканини після операції та 3) хворі, в яких не спостерігалось відповіді на терапію. A. Sercek та співавт. (2018) у 25% пацієнтів відмічали cCR після тотальної НПТ. Проте варто оцінювати cCR через 8-12 тижнів після останнього опромінення через те, що раніше повністю не реалізується ефект від ПТ. Для визначення cCR можна використовувати трансректальне ультразвукове дослідження (УЗД), інформативність якого складає 48-72% та залежить від досвіду лікаря, комп'ютерну томографію (КТ), що є неспецифічним методом оцінювання локального статусу та поширення РПК, позитронно-емісійну КТ і ректальну магнітно-резонансну томографію (МРТ), інформативність якої є найвищою та сягає >70%.

У 2015 р. M. Maas та співавт. опублікували дані про те, що для підтвердження cCR слід проводити пальцеве дослідження прямої кишки (ПК), ендоскопічне дослідження з біопсією (навіть з незміненої ділянки слизової оболонки ПК) та МРТ у T2-зваженому (T2 weighted, T2W) та дифузно-зваженому (diffusion-weighted, DW) режимах. Проте абсолютно валідованих методів підтвердження cCR чи pCR з вірогідністю більше ніж 95% немає.

Стратегія watch and wait викликає велику зацікавленість у клініцистів, проте слід пам'ятати, що нині немає чіткого протоколу спостереження за пацієнтами із cCR. Крім того, при веденні таких хворих за цією стратегією більшу увагу приділяють оцінюванню локального статусу, ніж лімфатичним вузлам і дистанційному метастазуванню. При виборі тактики watch and wait варто пам'ятати й про те, що рецидив пухлини після cCR може унеможливити радикальну резекцію пухлини чи збереження анального сфінктера, а це негативно впливатиме на виживаність пацієнтів. Крім того, клінічно окультні пухлинні клітини у цих хворих можуть стати джерелом розвитку метастазів.

Частота метастатичних резидуальних уражень лімфатичних вузлів після досягнення pCR у пацієнтів із РПК становить 2-9%. Таким чином, варто пам'ятати про те, що у пацієнтів, які пройшли НПТ та в яких немає пухлини в ПК, може бути резидуальна пухлина в лімфатичних вузлах, що у кожного п'ятого пацієнта через кожні 5 років призводить до локального рецидиву, який потребує лікування та зменшує загальну виживаність (C.J. Smith et al., 2018). Проведення оперативного втручання можливе тільки у 31% хворих із рецидивами порівняно з групою пацієнтів після НПТ (A. Habr-Gama et al., 2014), тобто після прогресування захворювання залишається група пацієнтів, які будуть отримувати хіміотерапію чи паліативну терапію без можливості застосування радикальних методів.

У 2021 р. Національна онкологічна мережа США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) вперше ввела стратегію watch and wait у стандарти лікування як альтернативу оперативному втручання за умови її впровадження у клініках із достатнім рівнем підготовки мультидисциплінарної команди за участю хірурга, радіолога, спеціаліста з МРТ, ендоскопіста, морфолога, онколога. Слід також обговорити застосування цієї стратегії з пацієнтом та його родичами для зваження всіх ризиків консервативного ведення хворих. Пацієнти повинні отримати повну неoad'ювантну терапію (ПТ та хіміотерапію). Через 8-12 тижнів після останньої дози опромінення оцінюють регресування пухлини за допомогою МРТ, ендоскопії та пальцевого дослідження. Згідно з цією стратегією, пацієнт має чітко дотримуватися протоколу спостереження, при цьому йому не слід пропускати плановий візит для обстеження, оскільки це може призвести до подальшого виявлення локального нерезектабельного рецидиву чи дистанційного метастазування, коли оперативні методи лікування будуть малоефективними.

Таким чином, стратегія watch and wait у майбутньому може бути впроваджена і в Україні, але не зараз, оскільки вона потребує залучення мультидисциплінарної команди спеціалістів, що не завжди можливо в умовах лікувального закладу. Цей метод є альтернативою хірургічному втручання у пацієнтів із високим хірургічним ризиком, метастазами та cCR. Тобто сьогодні пацієнти з cCR можуть відмовитися від хірургічного лікування тільки за умови участі у проспективних дослідженнях з вивчення стратегії watch and wait.



З доповіддю «Сучасні стандарти та методи підвищення якості дослідження у пацієнтів із підозрою на новоутворення товстої кишки» виступив завідувач ендоскопічного відділення Гастроцентру Olymed Сергій Петрович Полішук.

– Згідно з настановами Європейської асоціації гастроінтестинальної ендоскопії (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE, 2017), виділено перелік ключових індикаторів якості проведення колоноскопії. Повноцінна підготовка пацієнта до скринінгового обстеження впливає на якість колоноскопії та можливість виконання тотальної колоноскопії, а неякісна – подовжує тривалість дослідження на 25%. При цьому кількість виявлених поліпів знижується на 50%, а 96% пацієнтів потребують повторного обстеження наступного року (S.B. Menees et al., 2013).

На якість підготовки пацієнта можуть вплинути такі фактори, як наявність хронічного закреп, цукрового діабету, ожиріння, попередні оперативні втручання на органах черевної порожнини, неналежна попередня підготовка до колоноскопії, використання проносних засобів і низька медична обізнаність та мотивація у хворого. У рекомендаціях ESGE (2019) прописано, що за 1 день до дослідження пацієнт має дотримуватися спеціальної дієти. Хворому рекомендують прийом симетикону та процедуру підготовки у два етапи (застосування діагностичного препарату ввечері й уранці перед дослідженням). Колоноскопію слід проводити не раніше ніж за 2 год і не пізніше ніж за 5 год після останнього прийому лікарського засобу.

Для обстеження товстої кишки можна використовувати як препарати на основі велико- чи малооб'ємних розчинів поліетиленгліколю (ПЕГ), так і інші не-ПЕГ засоби. Процедура має тривати мінімум 30 хв, а у пацієнта з позитивним результатом тесту на приховану кров – 45 хв. Показник якості проведення колоноскопії включає частоту інтубації купола сліпої кишки, яка повинна сягати ≥95%.

При заповненні протоколу ендоскопічного дослідження потрібно вказувати виробника та модель колоноскопа, показання до ендоскопії, якість підготовки до процедури, рівень інтубації товстої кишки (у разі недосягнення купола сліпої кишки слід вказати причину), час виведення колоноскопа із купола сліпої кишки, локалізацію та розміри новоутворення, опис морфологічної будови (за Паризькою класифікацією), опис ямкового малюнка (за класифікацією S. Kudo), ендоскопічний діагноз кожного новоутворення та дії, застосовані щодо кожного з них, успіх та ускладнення після видалення новоутворення.

Для підвищення якості ендоскопічного дослідження варто постійно аналізувати показник виявлених аденом (adenoma detection rate, ADR) у всіх пацієнтів віком старше 50 років, направлених на колоноскопію. Якщо ADR складає ≥25%, то це означає, що дослідження проводиться якісно, а ризик інтервального раку в цьому випадку мінімальний. На жаль, в Україні тільки окремі спеціалісти використовують цей показник. З метою підвищення рівня ADR слід покращити якість підготовки пацієнта, постійно вдосконалювати свої навички шляхом проходження додаткового навчання, за можливості використовувати додаткові девайси та ендоскоп із високою роздільною здатністю.

Іншим індикатором якості ендоскопічного дослідження є застосування відповідної техніки поліпектомії,

* Тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія», № 2 (69), 2021.

враховуючи розміри новоутворення. Якщо величина поліпа до 3 мм, можна застосовувати холодні біопсійні щипці, ≤5 чи 6-9 мм — холодну петльову поліпектомію, 10-19 мм — гарячу петльову поліпектомію у поєднанні з ін'єкцією чи без, а якщо розмір новоутворення >20 мм — ендоскопічну резекцію. При ідентифікації новоутворення невеликих розмірів з інвазивним ростом за ямковим чи судинним малюнком рекомендовано провести тільки біопсію та колоноскопічне татуювання для полегшення лікарям-хірургам виявлення місця новоутворення під час подальшого оперативного втручання. Кількість зразків біопсійного матеріалу з пухлини має складати не менше 6.

Про якість колоноскопії також свідчить і частота ускладнень — не більше 0,5% у 7-денний термін після процедури. Варто також проводити опитування пацієнтів після процедури та надавати відповідні рекомендації щодо потреби у проведенні наступної колоноскопії.

Спільну доповідь, присвячену МРТ як золотому стандарту доопераційного обстеження пацієнта з новоутвореннями ПК, представили лікар-радіолог відділу променевої діагностики Національного інституту раку (м. Київ) Олександр Володимирович Ганіч та лікар-рентгенолог медичного центру «Омега-Київ» Наталія Володимирівна Дереш.



О.В. Ганіч зробив акцент на стадіюванні та рестадіюванні РПК.

— Згідно з останніми настановами NCCN (2021), для діагностики новоутворень у ділянці ПК слід надавати перевагу МРТ малого таза з внутрішньовенним контрастуванням або без нього. Ендопротектальне УЗД потрібно проводити за наявності протипоказань до МРТ чи виявленні поверхневих новоутворень нижньоампулярного відділу ПК.

Кожен із пунктів стандартизованого протоколу опису МРТ важливий, оскільки є прогностичним фактором перебігу захворювання в цілому. Перший пункт — місце локалізації пухлини — нижній, середній чи верхньоампулярний відділ ПК. Варто зазначити відстань від нижнього краю пухлини до аноректального згину та зовнішнього анального отвору. Слід вказати категорію Т за класифікацією TNM (на МРТ чітко візуалізуються всі шари стінки кишки, мезоректальна жирова клітковина та мезоректальна фасція). При інвазії мезоректальної жирової клітковини на глибину ≥5 мм прогноз гірший, що свідчить про потребу інтенсивнішого лікування у передопераційному періоді.

У протоколі варто зазначити залучення мезоректальної фасції, яка в нижньоампулярному відділі ПК циркулярно охоплює мезоректальну жирову клітковину, на рівні середньо- та верхньоампулярного відділів ПК — передній і передньобічний контури ПК. Часто радіологи плутають вісцеральну очеревину кишки з мезоректальною фасцією, що може призвести до помилок у лікуванні.

Потрібно вказати у протоколі про залучення в процес дублікації очеревини та провести N-стадіювання,

для якого використовують критерії розміру та морфологічні критерії. Проте, згідно з даними J. Brown (2018), при застосуванні тільки критерію розміру гіпердіагностика становить 37%, тоді як при використанні морфологічних критеріїв оцінка є точнішою.

В. Markl та співавт. (2012) наводять дані про те, що збільшення лімфатичних вузлів та їх кількості є позитивним прогностичним фактором, оскільки свідчить про захист організму від поширення процесу. При встановленні інвазії мезоректальних вен пацієнта слід вести як хворого з IV стадією, призначаючи агресивну неоад'ювантну терапію (ПТ + хіміотерапія). Лікаря-радіологу потрібно також чітко диференціювати екстра-нодальні пухлинні депозити від лімфатичних вузлів мезоректуму, які можуть стати причиною рецидиву захворювання. Варто також вказати й ураження пухлиною сфінктерного апарату (залучення внутрішнього, зовнішнього сфінктерів, леваторів).



Н.В. Дереш зосередила увагу на пункті 12 стандартизованого протоколу опису МРТ — оцінюванні ефекту неоад'ювантної терапії.

— Після первинної МРТ слід виділити групи пацієнтів, яких необхідно направити на оперативне втручання або на неоад'ювантну терапію. Наступну МРТ слід провести через 4-6 тижнів, а при проходженні пацієнтом ПТ — до 12 тижнів для виключення хибних інтерпретацій ПТ. Якщо у пацієнта спостерігається добра відповідь на ПТ, йому виконують оперативне втручання зі збереженням сфінктерного апарату чи застосовують стратегію watch and wait або призначають подальше специфічне лікування.

Сьогодні регресування пухлини оцінюють з використанням модифікованої 5-бальної шкали (Magnetic resonance tumor regression grade, MR-TRG), де 1 бал — наявність повної радіологічної відповіді, а 5 — її відсутність у базовій T2W-послідовності. Для оцінювання відповіді на лікування слід проводити МРТ до його початку та після терапії. Проте при аналізі за шкалою MR-TGR, яка ґрунтується тільки на T2W-зображеннях, виникають труднощі щодо диференційної діагностики променевого фіброзу від залишкової життєздатної пухлини та десмопластичної реакції від фіброзної тракції, що може виникати у процесі лікування.

Для оцінювання життєздатності пухлини, рецидиву у рубцях і зонах операції використовують DWI-послідовність, високий сигнал якої відображає високу клітинність пухлини, що характерна для злоякісних новоутворень. Тому сьогодні рекомендують включати не тільки T2W, але й DWI-послідовність, що дає змогу точніше оцінити результати лікування. Слід пам'ятати й про артефакти сприйнятливості, які виникають на DWI-зображеннях через наявність газу в кишці, що залежить від попередньої підготовки пацієнта.

Виникають також труднощі оцінювання муцинозної пухлини, оскільки не завжди можна відрізнити колоїдну дегенерацію в немучинозній пухлині та первинно

муцинозну пухлину. У цьому випадку шкалу MR-TGR не використовують. Сьогодні рекомендують застосовувати модифіковані шкали з визначенням площі муцинозних озерець і в деяких випадках контрастне підсилення для покращення якості діагностики.



Про значення трансректальних ендоскопічних хірургічних втручань у ректальній хірургії розповів заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук **Анатолій Анатолійович Шудрак**.

— Основними показаннями до проведення трансректальних ендоскопічних втручань у пацієнтів з новоутворенням ПК є наявність доброякісного новоутворення у ПК чи ранній РПК. Головним завданням хірургічного втручання у цій ситуації є видалення єдиним блоком у межах підслизового шару доброякісного новоутворення зі збереженням його цілості, не виходячи за межі стінки ПК. Перед початком дисекції новоутворення необхідно провести маркування здорових тканин і гідропрепарування для зменшення притоку крові в новоутворення та ймовірності виникнення кровотечі. Під час хірургічного втручання слід додатково застосовувати УЗД-дисектор, оскільки наявність фіброзних змін підслизового шару часто ускладнює процедуру дисекції.

Згідно з визначенням EAES, ранній РПК — прогностично сприятлива форма РПК, яка може бути безпечно видалена за допомогою трансанальних втручань (трансанальної ендоскопічної мікрохірургії (transanal endoscopic microsurgery, TEM), трансанальної малоінвазивної хірургії (transanal minimally invasive surgery), трансанальної ендоскопічної операції (transanal endoscopic operations) зі збереженням органа та обмеженим ризиком рецидиву після локального висічення.

За даними NCCN (2021), оперативне втручання TEM є стандартом при новоутвореннях cT1cN0. Після видалення пухлини через задній прохід і підтвердження T1 подальші дії лікаря зводяться до оцінювання ступеня ризику (високого чи низького). Факторами низького ризику є глибина інвазії пухлини не більше pT1sm2, ступінь диференціації G1-G2, латеральний край резекції >1 см. До факторів високого ризику належать позитивний край резекції, лімфоваскулярна інвазія, ступінь диференціації G3 та глибина інвазії pT1sm3 і більше. При пухлинах високого ризику T1 рекомендують оперативне втручання чи хіміопроменеву терапію.

Первинно трансанальна ендоскопічна операція завжди є діагностичною, проте при отриманні чітких даних про ранній РПК оперативне втручання стає лікувальним. Оптимальними кандидатами на процедуру є пацієнти, які пройшли ретельну клініко-радіологічну селекцію. Онкологічна тактика в Національному інституті раку при ранньому РПК полягає в проведенні радикального оперативного втручання при встановленні pT0, pTis, pTqsm1-2; G1-2; R0.

На завершення відбулася жвава дискусія на тему «Мультидисциплінарний підхід в лікуванні метастатичного КРР» за участю хірурга-онколога відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії Національного інституту раку **В'ячеслава Ігоревича Копецького**, провідного наукового співробітника відділення пухлин органів черевної порожнини Національного інституту раку,



доктора медичних наук **Костянтина Володимировича Копчака**, заступника головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку, доктора медичних наук **Анатолія Анатолійовича Шудрака** та завідувачки відділення онкології Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (м. Київ) **Юлії Ігорівни Зайвелевої**.

Дискусія розпочалася з визначення поняття «синхронні колоректальні метастази», оскільки окремі науковці їх трактують як метастази, виявлені раніше чи на момент діагностики первинної пухлини, а інші — як ті, що виникли протягом 3 міс після лікування первинної пухлини. **К.В. Копчак** та **А.А. Шудрак** зазначили, що метастази, виявлені через 3 міс після лікування, є синхронними, проте на момент діагностики первинної пухлини вони залишалися субклінічними, що в цілому не відобразилося б на тактиці лікування хворих.

У рамках дискусії проведено розбір клінічних сценаріїв для вибору оптимальної в плані прогнозу тактики лікування у кожному з випадків. Перший клінічний сценарій включав ведення пацієнта з безсимптомною пухлиною правої половини ободової кишки та солітарним вогнищем у печінці. **К.В. Копчак** зазначив, що у цьому випадку можна розглянути проведення правобічної геміколектомії з резекцією метастазів,



проте слід розбирати клінічну ситуацію у рамках мультидисциплінарного підходу. **Ю.І. Зайвелева** погодилася з такою думкою, а також порекомендувала одномоментне видалення первинного вогнища та віддалених метастазів без попередньої неоад'ювантної терапії.

Наступна клінічна ситуація стосувалася пацієнта з нерезектабельним КРР та наявністю безсимптомної первинної пухлини. **Ю.І. Зайвелева** наголосила на важливості уточнення даних про те, чи є ці метастази умовно резектабельними, чи в принципі нерезектабельними, оскільки у практиці були випадки переходу нерезектабельних метастазів у резектабельні після неоад'ювантної терапії, що дозволило згодом провести хірургічне втручання. У післяопераційний період слід віддати перевагу застосуванню таргетних препаратів.

Після цього експерти обговорювали вибір найбільш прогностично сприятливої тактики у пацієнта з резектабельною симптомною пухлиною та ендоскопічно підтвердженою кровотечею з неї і резектабельними метастазами. **А.А. Шудрак** наголосив на тому, що хірургічне втручання у такого хворого залежатиме від його загального стану та ступеня ураження печінки. **К.В. Копчак** додав, що у цьому випадку слід розглянути двоетапну резекцію.

Факівці одностайно підтвердили важливість використання мультидисциплінарного підходу у складних клінічних ситуаціях, що допоможе обрати оптимальну тактику лікування, яка вплине на тривалість та якість життя хворих на КРР.

Два насичені дні науково-практичного заходу, присвяченого підвищенню обізнаності щодо КРР, стали для його учасників джерелом професійного вдосконалення у складних питаннях діагностики та лікування КРР.

Підготувала **Ірина Неміш**



Огляд настанов Європейського товариства колопроктології щодо ведення гемороїдальної хвороби*

Гемороїдальна хвороба (ГХ) залишається одним із найчастіших аноректальних розладів, а її поширеність коливається від 4,4 до 45% (Lohsiriwat V., 2012; Riss S. et al., 2012; Haas P.A., Haas G.P., 1990). У 2020 р. за участю Європейського товариства колопроктології (European Society of Coloproctology, ESCP) опубліковано нові настанови, створені з метою формування міжнародних мультидисциплінарних рекомендацій високої якості для діагностики та лікування ГХ. Настанови містять 6 розділів з описом симптомів, діагностики, класифікації, базового лікування, амбулаторних процедур, хірургічних втручань та особливих ситуацій. Ключові вказівки щодо ведення пацієнтів із ГХ надано у вигляді 34 рекомендацій, із повною версією котрих можна ознайомитися за посиланням <https://www.escp.eu.com/images/guidelines/documents/ESCP-Guidelines-Haemorrhoidal-Disease-2019-02.pdf>.

I. Симптоми, діагностика та класифікація базуються здебільшого на думці експертів.

1. Попередній діагноз ГХ установлюється на підставі анамнезу та клінічних проявів за умови виключення інших захворювань, як-от рак прямої кишки й неспецифічні запальні хвороби кишечника (НЗХК).

2. Для виключення іншої аноректальної патології потрібно провести огляд і об'єктивне обстеження.

3. Діагностика, оцінка тяжкості ГХ і виключення іншої анальної патології потребують проведення візуалізаційних процедур із застосуванням жорсткого аноскопа, проктоскопа чи ректоскопа, що дають змогу оглянути весь анальний канал.

4. Якщо під час збору анамнезу чи об'єктивного обстеження виявлено найменші ознаки колоректального раку чи НЗХК, слід застосовувати відповідні (між)національні рекомендації щодо цих станів.

5. Об'єктивне обстеження проводять у лівому боковому положенні, що полегшує діагностику та створює комфорт для пацієнта. Альтернативами є літотомічне та колінно-лікткове положення.

6. Після встановлення попереднього діагнозу ГХ можна розпочати базове лікування. Пацієнтів із рефрактерними симптомами слід скерувати на подальше лікування.

7. Для документування та класифікації ГХ найчастіше застосовують класифікацію Goligher, яка використовується й для індивідуального вибору оптимального варіанта терапії.

Нещодавно запропоновано інші класифікації, зокрема PATE, Single Pile Haemorrhoid Classification (Gaj F., Trecca A., 2007; Elbetti C. et al., 2015), але вони менш придатні для клінічного використання порівняно з класифікацією Goligher. Доказів щодо переваг однієї класифікації над іншою не знайдено.

II. Базове лікування. На амбулаторному етапі в пацієнтів можуть бути такі аноректальні симптоми, як кровотеча, біль, пролапс, свербіж та/або забруднення. Після встановлення діагнозу геморою та виключення колоректального раку чи НЗХК пацієнта необхідно насамперед заспокоїти, а також слід зазначити, що хірургічне лікування не є обов'язковим. Першим кроком у веденні всіх класів ГХ є поради та базове лікування, котре полегшує симптоми й запобігає випаданню, що включають вправи в туалеті, модифікацію дієти (високий вміст клітковини, достатнє споживання води, здорове харчування), а також місцеві фармакологічні засоби (насамперед флеботоніки із групи флавоноїдів). Важливо також впливати на очікування пацієнтів щодо контролю симптомів. Невід'ємною частиною базового лікування є стимуляція фізичної активності.

8. Слід заохочувати пацієнта до здорового способу життя, зокрема достатнього споживання води, здорового харчування та фізичної активності (думка експертів).

9. Доцільно порадити вправи в туалеті, котрі передбачають правильне положення тіла під час дефекації, уникнення тривалих актів дефекації чи напруження під час випорожнення (думка експертів).

10. Для полегшення симптомів і зменшення кровотечі можна розглядати застосування проносних засобів (низький рівень доказів).

Лише 1 систематичний огляд оцінював використання проносних засобів, як-от дієта з високим вмістом клітковини, наповнювачі (висівки; ісфагула/псилюм – висівки подорожника блошиного); стимулювальні проносні (сенна, бісакодил) і пом'якшувальні засоби (рідкий парафін, олії насіння), осмотичні речовини (лактоза, гідроксид магнію, сорбіт, лактитол). Огляд містив 7 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), до котрих були залучені 378 пацієнтів (Alonso-Coello P. et al., 2005).

11. Флеботоніки сприяють зменшенню симптомів (низький рівень доказів).

Застосування флеботоніків аналізують 2 систематичні огляди: перший містить 14 РКД із залученням 1514 пацієнтів (Alonso-Coello P. et al., 2006), інший – 24 РКД, до котрих було залучено 2344 хворих (Perera N. et al., 2012).

12. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) і ненаркотичні анальгетики можна призначати для усунення болю (думка експертів).

Немає наукових даних, які оцінювали би НПЗЗ, кортизон і його похідні для лікування геморою.

III. Амбулаторні процедури. За відсутності бажаного зменшення симптомів від базового лікування слід розглянути подальші процедури, що можна провести в амбулаторних умовах, – перев'язування резиновою смужкою (RBL), ін'єкційна склеротерапія (SCL) або інфрачервона коагуляція (IRC). Вони менш інвазивні, швидші та дешевші, а також дають меншу кількість та/або менш серйозні ускладнення. Проте пацієнтам із ГХ 3-4 ступенів і циркулярним випадінням можна проводити первинні хірургічні втручання – гемороїдектомію, степлерну гемороїдопексію (SH) або перев'язування гемороїдальної артерії під контролем доплерографії (DG-HAL) у поєднанні з мукопексією. Виправданням для геморою 3 ступеня з випадінням вважається повторне RBL. Однак за відсутності покращення після RBL і за умови циркулярного пролапсу часто необхідне хірургічне лікування. Амбулаторні процедури можна також проводити пацієнтам із ГХ 3-4 ступенів, коли первинна операція протипоказана чи є небажаною для пацієнта.

13. Для обрання амбулаторної процедури (RBL, SCL та IRC) слід проінформувати хворого та спільно приймати рішення, враховуючи переваги пацієнта, доступність процедур і можливість подальших процедур (думка експертів).

14. Проведення RBL показане пацієнтам із ГХ 1-3 ступенів; за потреби – повторно (помірний рівень доказів).

Лише 1 метааналіз порівнював RBL, IRC і SCL: 3 обсерваційні дослідження (ОД) порівнювали RBL із хірургічною гемороїдектомією, 6 ОД – ручну дилатацію з хірургічною гемороїдектомією, 1 РКД і 1 ОД – SCL з IRC, 1 РКД і 3 ОД – SCL із RBL і 3 РКД – RBL з IRC (MacRae H., McLeod R., 1997). Інший метааналіз (3 РКД, n=216) порівнював RBL із гемороїдектомією (Shanmugam V. et al., 1997). Два РКД, що загалом включали 105 пацієнтів,

порівнювали RBL і SH (Shanmugam V. et al., 2010; Peng B. et al., 2003). 1 РКД за участю 372 пацієнтів порівнювало RBL і DG-HAL (Brown S. et al., 2016).

15. За кровоточивого геморою 1 ступеня доцільно використовувати IRC (низький рівень доказів).

П'ять РКД, що загалом включали 680 пацієнтів, порівнювали RBL та IRC (Ricci M. et al., 2008; Marques C. et al., 2006; Poen A. et al., 2000; Templeton J. et al., 1983; Ambrose N. et al., 1983).

16. Ін'єкційну SCL можна застосовувати для пацієнтів із ГХ 1-2 ступенів (низький рівень доказів).

Три РКД, які загалом включали 608 пацієнтів, порівнювали RBL і SCL (Kanellos I. et al., 2003; Gartell P. et al., 1985; Greca F. et al., 1981).

IV. Хірургічне лікування показане за відсутності ефекту від базової терапії та/або амбулаторних процедур, а також пацієнтам із ГХ 3-4 ступенів. До хірургічних методів відносять гемороїдектомію, SH та/або мукопексію з DG-HAL або без неї.

17. Для обрання хірургічного лікування необхідно проінформувати хворого та спільно приймати рішення, враховуючи переваги пацієнта, доступність процедур і можливість подальших процедур (думка експертів).

18. Застосування DG-HAL (у поєднанні з мукопексією) можливе в пацієнтів із ГХ 2-3 ступенів та/або за відсутності ефекту від амбулаторних процедур (низький рівень доказів). Оскільки ефективність використання доплерографії є сумнівною, можна розглянути лише мукопексію (дуже низький рівень доказів).

Два РКД оцінювали ефективність доплерографії в поєднанні з мукопексією та лікування під візуальним контролем із подальшою мукопексією (Aigner F. et al., 2016; Gupta P. et al., 2011). Два систематичні огляди порівнювали DG-HAL і SH: перший включав 28 досліджень, у т. ч. 6 РКД, і 2904 пацієнти (Pucheret P. et al., 2013), інший – 3 РКД і 150 хворих (Sajid M. et al., 2012). Мукопексію з DG-HAL і гемороїдектомію порівнював 1 метааналіз, який включав 4 РКД і 316 пацієнтів (Xu L. et al., 2016), та 1 РКД за участю 60 хворих (Bursics A. et al., 2004).

19. Застосування SH можливе в пацієнтів із ГХ 2-3 ступенів та/або за відсутності ефекту від амбулаторних процедур (низький рівень доказів).

20. Гемороїдектомію можна проводити пацієнтам із ГХ 2-3 ступенів або за відсутності покращення після амбулаторних процедур (помірний рівень доказів).

21. Гемороїдектомію можна проводити пацієнтам із ГХ 4 ступеня (помірний рівень доказів).

Гемороїдектомію та SH порівнювали в 3 метааналізах, 4 систематичних оглядах і 1 РКД (Nisar et al., 2004; Jayaraman et al., 2007, 2006; Tjandra, Chan, 2007; Burch et al., 2009; Giordano et al., 2009; Yang et al., 2013; Lee et al., 2013).

V. Особливі випадки.

Тромбований геморої. Аношкірне з'єднання містить зовнішнє гемороїдальне венозне сплетення, де можуть з'являтися періанальні тромбози чи гематоми, що супроводжуються сильним болем і набряком. У цих випадках тромбовані судини покриті шкірою та не супроводжуються випадінням слизової. Таке явище називають «періанальним тромбозом», що відрізняється від тромбованого геморою – іншого можливого ускладнення ГХ. Останнє з'являється на 2-4 стадіях. Ці настанови розглядають лише питання тромбованого геморою.

22. У разі тромбованого геморою після інформування хворого варто приймати спільне рішення на підставі переваг пацієнта, доступності процедур і можливості подальших процедур (думка експертів).

* «ЗУ», № 24 (493), 2020.

Дуже мало досліджень із високим рівнем доказовості вивчали цю проблему, не знайдено також жодного систематичного огляду, присвяченого такому ускладненню.

23. У пацієнтів із тромбованим гемороєм можна розглядати базову терапію – вправи, проносні засоби, НПЗЗ і ненаркотичні анальгетики (думка експертів). Можна також розглядати призначення флеботоніків (дуже низький рівень доказів). В окремих випадках можна пропонувати хірургічне лікування (дуже низький рівень доказів).

Немає наукових даних, які оцінювали би НПЗЗ у лікуванні тромбованого геморою. Для контролю больового синдрому можна призначати анальгетики. Лише 1 РКД за участю 134 пацієнтів оцінювало ефективність пероральних флавоноїдів при гострих гемороїдальних кризах порівняно із плацебо (Giannini I. et al., 2015).

24. Хірургічні процедури (SH, гемороїдектомія) можна розглядати для лікування пацієнтів із тромбованим гемороєм (дуже низький рівень доказів).

Три РКД порівнювали SH і гемороїдектомію: перше випробування відбувалося за участю 80 пацієнтів (Lai H. et al., 2007), друге – 35 хворих (Brown S. et al., 2001), третє – 41 пацієнта (Wong J. et al., 2008).

Імунодефіцит. Пацієнти з ослабленим імунітетом мають високий ризик аноректального сепсису та поганого загоєння тканин після будь-якого втручання. Саме тому слід уникати операції чи проводити її лише після ретельного розгляду (Morandi E. et al., 1999). Перед будь-яким втручанням варто проводити антибіотикопрофілактику.

25. Амбулаторні процедури (у т. ч. RBL і SCL) вважаються безпечними в імунокомпрометованих пацієнтів, але для остаточного висновку бракує доказів (дуже низький рівень доказів).

Лише окремі дослідження оцінювали безпечність проведення SCL у пацієнтів із синдромом набутого імунодефіциту та ВІЛ-інфікованих. Одне ОД включало 22 пацієнти з ВІЛ, яким проведено SCL (Morandi E. et al., 1999), інше – 76 хворих із гемороєм, серед яких 36 були ВІЛ-позитивними (Scaglia M. et al., 2014). Ще 1 ОД оцінювало те, чи є ця процедура безпечною в окремих ВІЛ-інфікованих пацієнтів (Moore B., Fleshner P., 2001).

Вагітність. Через підвищення тиску в порожнині малого таза геморої загалом і тромбований геморої досить часто трапляються у вагітних, хоча їх поширеність точно не встановлена. За даними одного з досліджень, тромбований геморої з'являється у 8% жінок під час останнього триместру вагітності й у 20% одразу після пологів (Abramowitz L., 2008). Опитування 165 акушерів доводить, що 42% скеровують таких жінок до спеціалістів (Gaj F., Trecca A., 2006). Здебільшого після пологів спостерігається спонтанне зникнення симптомів. Отже, основною метою терапії є усунення гострих симптомів шляхом модифікації харчування та способу життя (Abramowitz L., 2011).

26. У вагітних і породіль можна розглядати призначення базисного лікування: послаблювальних і місцевих засобів, флеботоніків й анальгетиків (думка експертів).

Лише 1 огляд, який включав 2 дослідження та 150 вагітних, вивчав ефективність орального застосування флавоноїдів гідроксietилрутозидів для покращення мікроциркуляції та венозної недостатності порівняно з плацебо (Quijano C., Abalos E., 2005). Два дослідження оцінювали ефективність комбінації кортикостероїда та місцевого анестетика Procto-foam-NC® у 292 вагітних (Ebrahimi N. et al., 2011; Vohra S. et al., 2009). Одне ОД за участю 495 вагітних порівнювало ефективність теплих сидячих ванн із додаванням 20 г комерційної солі 3 р./добу (n=284) з місцевим кремом, який містив анестетик та кортикостероїд і застосовувався 2 р./добу (Shirah B. et al., 2018).

27. Вагітним і породіль із тромбованим гемороєм, які не відповідають на базисну терапію, можна пропонувати хірургічні процедури (думка експертів).

Лише 1 когортне дослідження оцінювало ефективність гемороїдектомії у 25 вагітних із ГХ (Saleeby R. et al., 1991).

Запальні захворювання кишечника. Геморої нечасто трапляються в цій популяції пацієнтів (Lewis R., Maron D., 2010). Однак анальні проблеми можуть недооцінюватися через те, що основна увага зосереджена на інших проблемах, пов'язаних із цією патологією.

28. У пацієнтів із НЗХК можна розглядати амбулаторні процедури та/або хірургічне лікування за відсутності ознак активної хвороби (думка експертів).

Одне проспективне дослідження за участю 86 пацієнтів із хворобою Крона порівнювало амбулаторні та хірургічні втручання (D'Ugo S. et al., 2013). Інше ретроспективне дослідження (Crasso N., Zinicola R., 2014) включало 11 ретроспективних випробувань за участю 135 пацієнтів із НЗХК.

Опромінення. Променева терапія має важливу роль у лікуванні злоякісних пухлин, які з'являються в порожнині малого таза, а саме карциноми передміхурової залози, сечового міхура, прямої кишки та гінекологічних злоякісних пухлин.

29. Амбулаторні та/або хірургічні процедури загалом не можна розглядати в пацієнтів, які пройшли променеву терапію в ділянці таза (думка експертів).

У сучасній літературі немає доказів щодо наслідків лікування геморою в пацієнтів, які пройшли курси променевої терапії. Проте в окремих статтях зазначається, що хірургічне лікування в таких хворих може мати катастрофічні наслідки. Понад 3/4 пацієнтів, які отримували променеву терапію тазової ділянки, мають гострі аноректальні симптоми та майже 20% страждають від радіаційного проктиту в пізній фазі (Hayne D. et al., 2001).

Порушення згортання крові. Основним методом лікування пацієнтів із порушеннями системи згортання крові є консервативні заходи.

30. У разі планування амбулаторної чи хірургічної процедури необхідно дотримуватися адекватних термінів відміни антикоагулянтів відповідно до національних настанов (дуже низький рівень доказів).

Один ретроспективний огляд ідентифікував 364 пацієнтів, яким на тлі антитромботичної терапії (АТ) проведено RBL (Nelson R., Thorson A., 2009). Одне контрольоване дослідження за участю 37 осіб із ГХ порівнювало результати SCL у пацієнтів на тлі АТ з тими, котрі не отримували АТ (Yano T. et al., 2013). Інше ретроспективне когортне дослідження порівнювало пацієнтів із симптоматичним гемороєм з АТ і без неї (n=36 і n=70 відповідно), котрим проводили DG-HAL (Atallah S. et al., 2016).

VI. Інші хірургічні втручання (закрита/відкрита гемороїдектомія, LigaSure® тощо).

31. Можна проводити як закриту, так і відкриту гемороїдектомію без застосування енергетичних пристроїв. Закрита гемороїдектомія супроводжується менш вираженими болями і кровотечею (низький рівень доказів).

Метааналіз, який включав 5 РКД і 318 пацієнтів, порівнював LigaSure® із закритою гемороїдектомією за Ferguson (Xu L. et al., 2015).

32. Хірургічні енергетичні пристрої (LigaSure® і Harmonic scalpel®) можна використовувати для гемороїдектомії (низький рівень доказів).

Один метааналіз, який включав 8 досліджень і 468 пацієнтів, порівнював гемороїдектомію з і без застосування Harmonic scalpel® (Mushaya C. et al., 2014).

33. Інші процедури (із застосуванням лазерної та радіочастотної абляції) можна використовувати чи розглядати (низький рівень доказів).

Три РКД, які загалом включали 160 пацієнтів, порівнювали наслідки інтрагемороїдальної коагуляції з використанням діодного лазера 980 нм із гемороїдектомією (Naderan M. et al., 2017; Maloku H. et al., 2014; Giamundo P. et al., 2011).

34. Ректальну резекцію з використанням степлерного пристрою (у т. ч. із трансанальною степлерною ректальною резекцією, STARR) не слід застосовувати для лікування геморою (низький рівень доказів, знижений експертами).

Три РКД, які загалом включали 691 пацієнта, порівнювали SH із процедурою STARR (Corsale I. et al., 2014; Zanella S. et al., 2014; Voccasanta P. et al., 2007). Одне РКД, яке включало 425 пацієнтів, порівнювало клінічні та функціональні результати STARR, що проводилося двома степлерами (Renzi A. et al., 2011).

Обговорення. Для геморою 1-2 ступенів методом вибору є RBL, оскільки після такого втручання спостерігається значно краща реакція порівняно з хворими, котрим проводили SCL та/або IRC. Окрім того, після застосування RBL спостерігається значно менша кількість рецидивів, аніж після SCL або IRC. Натомість IRC може бути процедурою першого вибору при лікуванні кровоточивого геморою 1 ступеня, оскільки супроводжується меншим болем і зумовлює менше ускладнень (Ambrose N. et al., 1983). При порівнянні RBL, IRC і SCL відзначено однакову частоту ускладнень (Walker A. et al., 1990; Johanson J., Rimm A., 1992; Charua Guindic L. et al., 2005). При геморої 3-4 ступенів методом вибору залишається гемороїдектомія, оскільки забезпечує більшу ефективність, аніж SH, особливо в пацієнтів із ГХ 4 ступеня (Watson A. et al., 2016).

Процедуру DG-HAL із мукопексією можна розглядати в пацієнтів із ГХ 2-3 ступенів. Однак ця техніка потребує подальшого вивчення. На сучасному етапі додатковий ефект доплерометрії є сумнівним, оскільки 2 дослідження продемонстрували значно більшу кількість ускладнень і позапланових післяопераційних

подій у групі, де застосовувався такий метод, порівняно із групою, де проводили лише мукопексію (Aigner F. et al., 2016; Gupta P. et al., 2011).

На сьогодні опубліковано декілька національних настанов, включаючи рекомендації Американського хірургічного товариства колопроктології (Davis B. et al., 2018), а також італійські (Altomare D. et al., 2006) та французькі (Higuero T. et al., 2016) рекомендації щодо ведення ГХ, але загальна методологічна якість цих рекомендацій не є оптимальною. У більшості настанов не повідомляється про оглядові питання та методи формування рекомендацій. З ініціативи AGREE Enterprise вперше розроблено інструмент, який зменшує мінливість якості практичних настанов (Dans A., Dans L., 2010; Burls A., 2010; Brouwers M. et al., 2010). Саме такі інструменти застосовувалися для створення цих настанов (Collaboration A., 2003; Levin R., Ferrara L., 2011; Andrews J. et al., 2013).

Серед потенційних обмежень автори настанов указують на незначну роль пацієнтів у їх розробленні. Як членів GDG запрошено 2 пацієнтів, але вони не змогли відвідати жодного засідання. Розробники також попросили пацієнтів із Нідерландів, Великої Британії, Німеччини, Італії та Франції ознайомитися з фінальною версією та надати свої відгуки. Проте хворі не мали суттєвих коментарів, які могли би вплинути на зміни в настановах. У найближчому оновленні планується членство пацієнта в GDG, а до цих настанов додано окремий розділ інформації для хворого з описом різних методик.

До участі також запрошено всіх міжнародних представників ESCP. Більшість представників відповіли, що не займалися лікуванням ГХ або мають недостатньо досвіду для співпраці. За їхньою рекомендацією запрошено медичних працівників із глибоким розумінням ГХ та/або розробкою настанов за методом «снігової кулі». Така стратегія дала змогу створити спеціальну групу експертів, обізнаних у цій галузі, хоча й у меншій кількості, ніж планувалося, що також можна вважати обмеженням.

Третім обмеженням є мінімальний огляд економічних аспектів, адже фінансове відшкодування для ГХ різне в різних країнах, тому складно зазначити оптимальний економічний варіант для кожної з них. Отже, вирішено додати огляд опублікованих економічних даних, що могло би допомогти вирішувати такі питання на місцевому рівні.

Четвертим обмеженням є те, що вибір оптимального методу лікування для кожної стадії ГХ залишається суперечливим через брак доказів високого рівня. Незважаючи на те, що за останнє десятиліття проведено чимало досліджень, лише деякі з них мають високу якість. З'являються нові процедури, котрі часто мають низьку доказову базу. Це означає, що потрібні нові дослідження із суворішим дотриманням методології їх проведення й оцінки. Крім того, створення оптимальних настанов щодо лікування обмежує відсутність уніфікованих клінічних наслідків, методів оцінки та звітності, а також неможливість порівняння досліджень (Shanmugam V. et al., 2005; Shao W. et al., 2008; Simillis C. et al., 2015). Нещодавно у співпраці з ESCP було розроблено Основний набір клінічних наслідків (van Tol R. et al., 2019).

Окрім того, клініцисти та дослідники пропонують зважати на клінічний результат із погляду пацієнта, що може бути дуже корисним для прийняття рішень (Bredart A. et al., 2014; Black N., 2013; Marshall S. et al., 2006). Такий підхід забезпечує краще розуміння впливу терапії на якість життя хворого, що допомагає в обранні методики лікування (Wijsenbeek M. et al., 2016) та надає наукові докази для розроблення настанов з урахуванням точки зору пацієнта (Dirksen C., 2014; Barry C. et al., 2000; Kinneresley P. et al., 1999). Для розроблення таких інструментів оцінки запропоновано низку шкал оцінки тяжкості симптомів (Pucher P. et al., 2015; Nyström P.-O. et al., 2010; Watson A. et al., 2017; Rorvik H. et al., 2019), які не отримали широкого визнання у клінічних і дослідницьких колах, що може бути пов'язано з відсутністю надійної перевірки та/або надмірною складністю процедури. Із 2020 р. планується регулярне оновлення настанов (включно з усіма пошуковими запитами й оцінкою будь-яких досліджень, які відповідають тематичі).

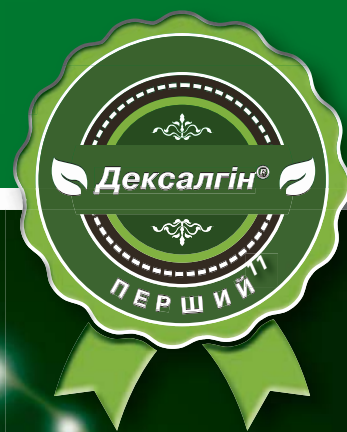
За матеріалами: van Tol R.R., Kleijnen J., Watson A.J.M. et al. European Society of Coloproctology: guideline for haemorrhoidal disease. Colorectal Disease, 2020. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. doi: 10.1111/codi.14975.

Переклада з англ. **Ольга Корольок**

Симптоматичне лікування гострого болю^{1, 2, 3, *}

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА^{3, 4, 5} та ЕФЕКТИВНА^{1, 6, 7, 8, 9, 10}
знеболювальна дія



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2020¹²**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН®. **Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одноразовий прийом з їжею сповільнює всмоктування лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона. 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. **Склад:** 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 15.10.2020 №2338. **Виробник.** Альфатма С.П.А. вул.Енріко Фермі, 1- 65020 Аланно (Пескара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. **Склад:** декскетопрофену трометамол; 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короткочасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у склянці води та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 04.09.2020 № 2032. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 04.09.2020 № 2032. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 15.10.2020 №2338. ⁴ Sanchez-Carpene J, et al. Comparison of dextketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139-152. ⁵ Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dextketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dextketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dextketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001, 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dextketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dextketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dextketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandart», ТОВ «Моріон», 2003-2020, Year 2003-2020, M01A market). ¹² <http://panaceja.ua/> *Показання: Симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. ** Пацієнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Додаткова інформація в інструкціях для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 №81, ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 15.10.2020 №2338, Дексалгін® саше від 04.09.2020 № 2032. ДЕКСАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.:(044) 354-1717, факс: (044) 354-1718

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

